

<https://doi.org/10.17816/mechnikov201810431-36>

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПОЧЕЧНАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛОКСИКАМА У ПАЦИЕНТОВ С ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЗВОНОЧНИКА: РЕЗУЛЬТАТЫ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ «МОМЕНТ»

Д.М. Бичурина<sup>1</sup>, И.З. Гайдукова<sup>2</sup>, А.П. Ребров<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Бичурина Д.М., Гайдукова И.З., Ребров А.П. Эффективность и почечная безопасность применения мелоксикама у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника: результаты научной программы «Момент» // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – Т. 10. – № 4. – С. 31–36. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201810431-36>

Поступила: 23.10.2018

Одобрена: 30.11.2018

Принята: 07.12.2018

♦ **Цель исследования** — изучение краткосрочной эффективности и почечной безопасности применения мелоксикама (ректальные суппозитории) по поводу болей в спине у больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника (ДДЗП). **Материалы и методы.** В исследование включено 34 пациента с ДДЗП с болью в спине (оценка боли по ВАШ  $\geq 4,0$  балла), которые на протяжении 6 дней применяли мелоксикам в дозе 15 мг в сутки (ректальные суппозитории) и не достигли эффекта от лечения на догоспитальном этапе, и 20 относительно здоровых лиц, не использовавших НПВП в течение года. Оценивали краткосрочную эффективность действия препарата и почечную безопасность (маркеры почечного повреждения). **Результаты.** Исходно у больных с ДДЗП средняя СКФ составила 68,5 (57,0; 83,0) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, у здоровых лиц — 88,4 (72,5; 99,5) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p = 0,0021$ ); отношение альбумин/креатинин мочи у пациентов с ДДЗП было 35,9 (20,9; 45,0) мг/г, у лиц группы контроля — 18,9 (17,3; 25,0) мг/г ( $p = 0,0005$ ). У пациентов с ДДЗП исходно установлена большая выраженность микроглобулинурии (94,0 (68,9; 137,1) мг/г), чем у здоровых лиц (12,5 (10,9; 13,2) мг/г),  $p = 0,0000$ . После курса лечения у пациентов с ДДЗП отмечено уменьшение болевого синдрома в спине ( $p < 0,05$  для оценки боли по ВАШ), при этом не выявлено ухудшения функции почек и повышения уровня маркеров почечного повреждения ( $p \geq 0,05$  с исходным уровнем). **Выводы.** Мелоксикам (ректальные суппозитории) в дозе 15 мг в сутки эффективно купирует боли в спине у пациентов с ДДЗП. Его применение относительно безопасно в отношении развития нефротоксичности в краткосрочной перспективе, в том числе у лиц, исходно имеющих умеренное нарушение функции почек, обусловленное применением НПВП и анальгетиков на амбулаторном этапе.

♦ **Ключевые слова:** боль в спине; дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника; нестероидные противовоспалительные препараты; мелоксикам; повреждение почек.

## EFFICACY AND RENAL SAFETY OF MELOXICAM IN PATIENTS WITH DEGENERATIVE DISK DISEASE: RESULTS OF THE “MOMENT” SCIENTIFIC PROGRAMM

D.M. Bichurina<sup>1</sup>, I.Z. Gaydukova<sup>2</sup>, A.P. Rebrov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia;

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Bichurina DM, Gaydukova IZ, Rebrov AP. Efficacy and renal safety of Meloxicam in patients with degenerative disk disease: Results of the “Moment” scientific programm. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2018;10(4):31-36. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201810431-36>

Received: October 23, 2018

Revised: November 30, 2018

Accepted: December 7, 2018

♦ **Purpose of the study** was to evaluate the short-term efficacy and renal safety of meloxicam in patients with low back pain due to degenerative disk disease. **Materials and methods.** The study included 34 patients with low back pain who were receiving Meloxicam (in the form of rectal suppositories) in a dose of 15 mg per day for the period or 6 days and 20 healthy individuals who did not receive NSAIDs last year. We assessed the efficacy of the drug and renal

safety (markers of kidney damage) over time. **Results.** The mean GFR in patients with degenerative disk disease was 68.5 (57.0; 83.0) ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, in healthy individuals, the mean GFR was 88.4 (72.5; 99.5) ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ( $p = 0.0021$ ); the urine albumin/creatinine ratio in patients with degenerative disk disease of the spine was 35.9 (20.9; 45.0) mg/g, in control group — 18.9 (17.3; 25.0) mg/g ( $p = 0.0005$ ); in patients high degree of microglobulinuria was established (94.0 (68.9, 137.1) mg/g) compared with the healthy individuals (12.5 (10.9; 13.2) mg/g),  $p = 0.0000$ . After the course of treatment, the patients revealed a reduction in the pain syndrome ( $p < 0.01$ ). Moreover, there was no deterioration in renal function and an increase in markers of kidney damage ( $p \geq 0.05$ ). **Conclusions.** Meloxicam is an effective drug for reducing the intensity of the low back pain in patients with degenerative disk disease. Its administration is relatively safe in terms of development of nephrotoxicity in a short term perspective.

♦ **Keywords:** low back pain; degenerative disk disease; non-steroidal anti-inflammatory drugs; Meloxicam; kidney injury.

## Введение

В настоящее время боль в нижней части спины встречается достаточно часто у лиц среднего и старшего возраста и существенно снижает качество жизни. Так, встречаемость люмбагии среди жителей Дании трудоспособного возраста составляет от 50 до 70 % [1]. В связи с этим боль в спине можно рассматривать не только как медицинскую проблему, но и как важный социально-экономический фактор. В лечении болевого синдрома у таких пациентов нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются препаратами выбора [2]. НПВП на 25 % снижают выраженность болевого синдрома [3]. Чаще всего их используют короткими курсами в самых различных дозировках с целью скорейшего уменьшения интенсивности болевого синдрома. В то же время было показано, что НПВП, даже в короткий промежуток времени, могут вызывать повреждение почек [4].

Мелоксикам — полуселективный ингибитор циклооксигеназы-2, изучался более чем в 200 исследованиях, в которых была доказана его эффективность при различных воспалительных и дегенеративных заболеваниях позвоночника и суставов [5–7]. При назначении различных НПВП возможно повышение риска сердечно-сосудистых осложнений, поражения почек, но при применении мелоксикама было продемонстрировано отсутствие существенного повышения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и поражения почек [8, 9]. Развитие нефротоксичности является одним из возможных нежелательных последствий, связанных с механизмом действия препаратов и существенно ограничивающих их применение [9, 10]. Сведения о частоте, выраженности и характере поражения почек у пациентов, получающих НПВП по поводу боли в спине, немногочисленны и не всегда однозначны [11]. При этом около половины пациентов со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> продолжают получать различные нефроток-

сичные препараты, из которых самыми распространенными являются НПВП [12]. Особое значение имеет безопасность препаратов у пациентов с заведомо спровоцированными почками. Такая ситуация зачастую складывается у больных, поступающих в стационар после неэффективного лечения на амбулаторном этапе, что повышает риск повреждения почек, так как назначаемый НПВП будет не первым.

**Целью** настоящей работы было изучение краткосрочной эффективности и почечной безопасности применения препарата мелоксикам, назначавшегося по поводу болей в спине у больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника (ДДЗП).

## Материалы и методы

В статье представлены промежуточные результаты научной программы МОМЕНТ (боль в нижней части спины, маркеры почечного повреждения при применении мелоксикама в краткосрочной перспективе) — одноцентровой, пилотной, открытой, сравнительной научной программы, зарегистрированной в ЕГИСУ 13.02.2017 № АААА-А17-117021310122-7, одобренной локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского».

В исследование включено 34 пациента в возрасте старше 18 лет с болью в нижней части спины. Все пациенты находились на стационарном лечении в неврологическом отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» Саратова в связи с интенсивным болевым синдромом в спине, не купированным амбулаторно. Диагноз верифицирован неврологом (коды МКБ-10 — М51.1 и М54.4). Критерием включения являлась боль в нижней части спины, оцениваемая по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в 4,0 балла и более, без нарушения функций периферической нервной системы, без снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Все пациенты получали различные НПВП (за исключением мелоксикама) на амбулаторном этапе без эффекта. В основную группу включали пациентов, которым лечащий врач назначил 15 мг мелоксикама в сутки. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев. Все участники программы подписывали информированное согласие на участие.

Из программы исключали пациентов с беременностью или кормящих грудью; с болью в спине травматического, онкогематологического характера; пациентов, ранее прекративших лечение НПВП по причине непереносимости или появления побочных эффектов; участвовавших в других клинических исследованиях в период, меньший чем 4 недели или 5 продолжительностей периода полувыведения применявшегося препарата (по принципу — что больше) до исходного визита (1-й день); применявших внутривенные, внутримышечные или интра/периартикулярно глюкокортикоиды за 4 и менее недели до скрининга; использовавших анальгетики; при наличии язв пищевода, желудка, 12-перстной кишки или кишечника или желудочно-кишечного кровотечения в анамнезе; с ишемической болезнью сердца, стенокардией, инфарктом миокарда, инфарктом мозга или преходящими нарушениями мозгового кровообращения; с сердечной недостаточностью (NYHA III–IV); с неконтролируемой артериальной гипертензией, проявляющейся повышением систолического артериального давления  $\geq 160$  мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления  $\geq 100$  мм рт. ст. во время скрининга и/или исходного визита (1-й день) или в анамнезе (при наличии документально подтвержденной гипертензии или указаний на неоднократное повышение артериального давления); после больших хирургических вмешательств (например, на грудной и брюшной полостях) в период времени, меньший чем 12 недель до скрининга; с указанием на наличие бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких или на гиперреактивность бронхов; с наличием любой другой тяжелой неконтролируемой патологии желудочно-кишечного тракта, печеночной, мочевыделительной, дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной или эндокринной систем; с рецидивирующим полипозом носа или околоносовых пазух и непереносимостью ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в том числе в анамнезе); с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения; с наличием гемофилии и других на-

рушений свертываемости крови; имеющих выраженную почечную недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин.); с прогрессирующими заболеваниями почек, в том числе с подтвержденной гиперкалиемией; находящихся в периоде после проведения аортокоронарного шунтирования; с врожденным дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, глюкозно-галактозной мальабсорбцией; с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; применяющих антикоагулянты, два дезагреганта; с наличием любой активной вирусной, бактериальной или грибковой инфекции на момент обследования, наличием интеркуррентных, клинически значимых инфекционных заболеваний в анамнезе, а также инфекций, потребовавших применения антибактериальной терапии менее чем за 4 недели до исходного визита; с наличием хронической инфекции, такой как вирусный гепатит В или С, ВИЧ-инфекция; с имеющимся первичным или вторичным иммунодефицитом; с любым другим состоянием, несовместимым, по мнению исследователя, с участием в настоящей программе; с наличием в анамнезе острых психических заболеваний, которые могут повлиять на способность пациента понимать требования исследования; с фибромиалгией; с алкогольной зависимостью или употреблением наркотических веществ в течение 12 месяцев, предшествовавших исследованию; с наличием вакцинации живыми вакцинами менее чем за 12 недель до исходного визита; с имеющейся гиперчувствительностью к любому компоненту исследуемого препарата; с одним из следующих изменений лабораторных показателей на этапе скрининга: гемоглобин  $< 85$  г/л, число лейкоцитов  $< 3500$ /мкл, число тромбоцитов  $< 100\,000$ /мкл, глюкоза крови натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л, креатинин сыворотки крови  $> 140$  мкмоль/л для женщин или 160 мкмоль/л для мужчин. Повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), или аланинаминотрансферазы (АЛТ), или щелочной фосфатазы (ЩФ), или гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТП) более чем в три раза относительно верхней границы нормы; находящихся в уголовном преследовании.

Все пациенты с ДДЗП в первый день от момента поступления в стационар получали мелоксикам (ректальные суппозитории) в дозе 15 мг/сут в течение 6 дней. Выбор препарата определялся заведомо высоким профилем сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной безопасности мелоксикама. Форма лекарственного средства выбрана с учетом сведений о быстром

наступлении эффекта — уменьшение болевого синдрома наступает через 15–20 минут после введения, что представлялось важным для пациентов, не достигших эффекта от лечения на амбулаторном этапе.

**Оценка эффективности терапии.** На 7-й день эффективность терапии оценивали изменение интенсивности боли в нижней части спины по ВАШ пациентом (уменьшение на 2 балла и более), по функциональной активности пациента (подсчет Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index — BASFI [13, 14]) и по увеличению результата модифицированного теста Шобера (входит в оценку подвижности позвоночника the Bath Ankylosing Spondylitis Methrology Index — BASMI [15, 16]). В связи с отсутствием шкал изучения функции позвоночника у пациентов с ДДЗП в исследовании были использованы валидированные шкалы для пациентов с анкилозирующим спондилитом.

**Оценка почечной безопасности.** Для оценки почечной безопасности у всех больных рассчитывали СКФ по формуле СКД-ЕРІ [17], альбуминурию (отношение альбумин/креатинин мочи (мг/г)) и  $\alpha$ 1-микроглобулинурию (отношение к грамму креатинина мочи), определяли отношения лактатдегидрогеназа (ЛДГ)/креатинин и ГГТП/креатинин мочи исходно и на 7-й день. Значения альбумина,  $\alpha$ 1-микроглобулина, креатинина и ферментов мочи вычисляли количественным методом с использованием реактивов Aptec Diagnostic (Бельгия) на аппарате Roche Hitachi.

**Статистическую обработку** данных проводили в программе Statistica 8.0 (StatSoft, США). Характер распределения данных оценивали графическим методом и с помощью критерия Шапиро – Уилка. Описание признаков, отличных от нормального распределения, представлены в виде  $Me(Q_1; Q_3)$ , где  $Me$  — медиана,  $Q_1$  и  $Q_3$  — первый и третий квартили. При характере распределения данных, отличном от нормального, применяли непараметрические методы: критерий Манна – Уитни, критерий

Вальда – Вольфовица, критерий  $\chi^2$ , критерий Вилкоксона, критерий знаков [18]. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Пациенты с болью в нижней части спины были представлены 27 (79,4 %) женщинами и 7 мужчинами, средний возраст составил 56,0 (40,0; 61,0) года, длительность заболевания — 11,0 (5,0; 24,0) года. Все пациенты на амбулаторном этапе получали НПВП (за исключением мелоксикама). Лица группы контроля были сопоставимы по возрасту (52,5 (38,0; 56,0) года) и полу (16 (80 %) женщин и 4 мужчины).

Четыре пациента добровольно выбыли из исследования на 3-й день применения препарата, поэтому анализ эффективности и безопасности лечения у них не проводили. Через 6 дней наблюдения у 30 пациентов на фоне лечения мелоксикамом отмечено уменьшение интенсивности боли на 2 и более балла по ВАШ (табл. 1). Применение препарата ассоциировалось с улучшением состояния пациентов согласно оценке врача у 22 пациентов из 30. Улучшилась и функциональная активность пациентов (см. табл. 1).

Показатели функции почек на фоне терапии мелоксикамом представлены в табл. 2. Средняя СКФ у больных с ДДЗП исходно составила 68,5 (57,0; 83,0) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и была меньше, чем у здоровых лиц (88,4 (72,5; 99,5) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p = 0,0021$ ). Значение отношения альбумин/креатинин мочи у пациентов с ДДЗП составило 35,9 (20,9; 45,0) мг/г и было существенно больше, чем у лиц группы контроля (18,9 (17,3; 25,0) мг/г,  $p = 0,0005$ ). У пациентов с ДДЗП установлена большая выраженность микроглобулинурии (94,0 (68,9; 137,1) мг/г), чем у здоровых лиц (12,5 (10,9; 13,2) мг/г,  $p = 0,0000$ ). Исходно у пациентов с ДДЗП значение отношения альбумин/креатинин в интервале до 30 мг/г выявлено у 13 (38,2 %) больных, в интервале от 30 до 300 мг/г — у 18 (61,8 %) больных. Несмотря на назначение максимальной суточной дозы ме-

Таблица 1 / Table 1

**Выраженность боли в нижней части спины у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника при применении мелоксикама в виде суппозиторий**

Severity of lower back pain in patients with degenerative disk disease receiving Meloxicam in the form of suppositories

Показатели	Исходно (n = 34)	7-й день (n = 30)
По ВАШ, баллы	6,0 (5,0; 8,0)	2,0 (1,0; 4,0)
Модифицированный тест Шобера, см	3,0 (4,0; 5,0)	6,0 (5,0; 7,0)
BASFI	43,6 (30,0; 62,0)	18,5 (10; 40,0)

34 **П р и м е ч а н и е.** Для всех показателей различия между визитами достоверны,  $p \leq 0,05$ .

Таблица 2 / Table 2

Значения маркеров почечного повреждения у пациентов с болью в нижней части спины при применении мелоксикама в виде суппозиториев

Values of renal damage markers in patients with the lower back pain taking Meloxicam in the form of suppositories

Показатели	Исходно (n = 34)	7-й день (n = 30)
Креатинин с/к, мкмоль/л	90,5 (77,0; 96,0)	88,0 (80,0; 97,0)
Мочевина с/к, ммоль/л	5,9 (5,0; 6,5)	5,8 (5,0; 7,5)
СКФ-ЕРІ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	78,7 (63,9; 89,5)	72,5 (59,0; 83,0)
Альбумин/креатинин*, мг/г	35,9 (20,9; 45,0)	26,7 (17,9; 48,3)
α1-микроглобулин/креатинин*, мг/г	94,0 (68,9; 137,1)	112,6 (73,2; 166,4)
ЛДГ/креатинин*, Ед/л	2,6 (1,5; 4,3)	2,6 (1,5; 6,3)
ГТП/креатинин*, Ед/л	4,4 (2,9; 6,2)	4,7 (2,9; 6,4)

Примечание. Различия между всеми исходными показателями и соответствующими показателями 7-го дня терапии недостоверны,  $p \geq 0,05$ ; с/к — сыворотка крови; \* отношение концентрации веществ в моче.

локсикама, ухудшения функции почек у больных с ДДЗП отмечено не было (см. табл. 2).

У пациентов на фоне терапии в течение 6 дней не зафиксировано серьезных нежелательных явлений.

### Обсуждение

НПВП активно используют для лечения болевого синдрома у пациентов с ДДЗП [19, 20]. Результаты нашего исследования демонстрируют эффективность применения мелоксикама в виде суппозиториев для купирования боли в спине у пациентов с ДДЗП — установлено достоверное уменьшение болевого синдрома по ВАШ, улучшение функциональной активности пациентов. Важным представляется то, что уменьшение болевого синдрома достигнуто у пациентов, исходно получавших амбулаторное лечение разными НПВП и анальгетиками.

В ходе данного исследования было показано, что у пациентов с ДДЗП имеется исходное повреждение почек, которое может иметь различный генез, в том числе лекарственный. При этом обращает на себя внимание степень повреждения почек у пациентов с ДДЗП — значительное повышение уровня глобулинурии, выраженная канальцевая дисфункция. В то же время у пациентов с аксиальным спондилоартритом, у которых боль в спине имеет воспалительный характер, повреждение почек менее выражено, несмотря на длительный прием НПВП [21]. Возможное использование высоких доз НПВП может сопровождаться повышением риска поражения почек, прогрессирования почечной недостаточности [21]. В нашем исследовании при оценке наличия и выраженности поражения почек за время шестидневного курса применения мелоксикама в суппозиториях не

зафиксировано повышения уровней маркеров почечного повреждения, что может свидетельствовать о почечной безопасности кратковременного приема данного препарата. Обращает на себя внимание то, что у больных с ДДЗП имеется повышение уровня α1-микроглобулина, что также было продемонстрировано в одном из исследований [23]. Повышение уровня α1-микроглобулина может свидетельствовать о тубулоинтерстициальном компоненте повреждения почек, поэтому может служить одним из ранних маркеров поражения почек, еще до снижения почечной функции.

### Выводы

Мелоксикам в виде ректальных суппозиториев эффективно снижает интенсивность болевого синдрома в спине у пациентов с ДДЗП, не достигших эффекта от лечения на амбулаторном этапе. При этом его применение является относительно безопасным с позиций нефротоксичности в краткосрочной перспективе. Средне- и долгосрочная клиническая безопасность нуждаются в дальнейшем изучении.

### Список литературы

1. Leboeuf-Y de C, Nielsen J, Kyvik KO, et al. Pain in the lumbar, thoracic or cervical regions: do age and gender matter? A population-based study of 34,902 Danish twins 20–71 years of age. *BMC Musculoskelet Disord.* 2009;10:39. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-10-39>.
2. Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(11):1921-1925. <https://doi.org/10.1136/ard.2011.151191>.
3. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD000396. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000396.pub3>.

4. Cao YL, Tian ZG, Wang F, et al. Characteristics and clinical outcome of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced acute hepato-nephrotoxicity among Chinese patients. *World J Gastroenterol.* 2014;20(38):13956-13965. <https://doi.org/10.3748%2Fwjg.v20.i38.13956>.
5. Bosch HC, 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(1):29-38. <https://doi.org/10.1185/0300799709113340>.
6. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, et al. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(Suppl 3):iii8-iii18. [https://doi.org/10.1136/ard.61.suppl\\_3.iii8](https://doi.org/10.1136/ard.61.suppl_3.iii8).
7. Furst DE, Kolba KS, Fleischmann R, et al. Dose response and safety study of meloxicam up to 22.5 mg daily in rheumatoid arthritis: a 12 week multicenter, double blind, dose response study versus placebo and diclofenac. *J Rheumatol.* 2002;29(3):436-46.
8. Bhala N, Emberson J. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013;382(9894):769-79. Epub 2013 May 30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60900-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60900-9).
9. Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8(6):669-81. <https://doi.org/10.1517/14740330903311023>.
10. Поддубный Д.А., Ребров А.П., Морова О.Л. Валидация шкал оценки активности заболевания и функционального состояния при болезни Бехтерева // Клиническая медицина. – 2007. – Т. 85. – № 4. – С. 40–45. [Pod-dubnyy DA, Rebrov AP, Morova OL. Scale Validation Scale of the Activity of the Disease and Functional Condition in Bechterew's Disease. *Klinicheskaya Meditsina.* 2007;85(4):40-5. (In Russ.)]
11. Simon LS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their risk: a story still in development. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(3):S1. <https://doi.org/10.1186/ar4173>.
12. Pazhayattil GS, Shirali AC. Drug-induced impairment of renal function. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014;7:457-468. <https://doi.org/10.2147%2FIJNRD.S39747>.
13. Brattwall M, Turan I, Jakobsson J. Musculoskeletal pain: prescription of NSAID and weak opioid by primary health care physicians in Sweden 2004–2008 — a retrospective patient record review. *J Pain Res.* 2010;(3):131-135. <https://doi.org/10.2147/jpr.s12052>.
14. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2281-5.
15. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol.* 1994;21(9):1694-8.
16. Jones SD, Porter J, Garrett SL, et al. A new scoring system for the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). *J Rheumatol.* 1995;22(8):1609.
17. Levey AS, Stevens LA, Schmidt CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-612. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>.
18. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – С. 312–315. [Rebrova OYu. Statisticheskii analiz meditsinskih dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA. Moscow: MediaSfera; 2002. P. 312-315. (In Russ.)]
19. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56. – С. 1–29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice.* 2018;56:1-29. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>.
20. Боль (практическое руководство для врачей) / Под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. – М.: РАМН, 2012. – 512 с. [Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei). Ed. by N.N.Yakhno, M.L. Kukushkina. Moscow: RAMN; 2012. 512 p. (In Russ.)]
21. Гайдукова И.З., Ребров А.П., Лебединская О.А., и др. Хроническая болезнь почек у пациентов с хронической болью в спине, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2016. – № 1. – С. 40–44. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lebedinskaya OA, et al. Khronicheskaya bolezнь' pochek u patsientov s khronicheskoi bol'y u spine, prinyimayushchikh nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal.* 2016;(1):40-44. (In Russ.)]
22. Nderitu P, Doos L, Jones PW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Fam Pract.* 2013;30(3):247-55. <https://doi.org/10.1093/fampra/cms086>. Epub 2013 Jan 8.
23. Жигалов С.А., Марасаев В.В. Влияние селективности и периода полувыведения нестероидных противовоспалительных препаратов на развитие субклинического поражения почек // Современная ревматология. – 2016. – Т. 10. – № 4. – С. 28–34. [Zhigalov SA, Marasaev VV. Impact of the selectivity and half-life of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the development of subclinical kidney injury. *Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(4):28-34. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-28-34>.

♦ Адрес автора для переписки (Information about the author) //

Инна Зурабиевна Гайдукова / Inna Gaydukova  
Тел. / Tel.: +7(903)3290359  
E-mail: ubp1976@list.ru  
ORCID iD: 0000-0003-3500-7256  
SPIN-code: 3083-7996