

КОМОРБИДНОСТЬ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ: РАЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ НЕСТЕРОИДНОГО ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА

Остеoarтроз — наиболее распространенное хроническое заболевание суставов, ассоциированное с возрастом. Данная патология диагностирована у порядка 15% населения в мире, из них 65% пациентов — в возрасте ≥ 60 лет [1]. С учетом того, что одним из ключевых факторов риска развития остеоартроза является пожилой возраст, не удивительно что данная патология относится к заболеваниям с высоким уровнем коморбидности — наличием ≥ 2 заболеваний у одного пациента, которые патогенетически взаимосвязаны между собой или совпадают по времени. Коморбидность — довольно частое явление в общей популяции (30%), однако изучение этой проблемы показало, что ревматические заболевания в структуре коморбидности — не просто дополнение к другим заболеваниям. Так, доказано, что у пациентов с остеоартрозом значительно выше риск развития коморбидных состояний, чем у лиц без данной патологии [1, 2].

Как правило, у больных остеоартрозом в возрасте >50 лет одновременно диагностируют около 5 заболеваний и практически нет лиц с первичным остеоартрозом, у которых не отмечается соматических заболеваний. В последнее время проблема коморбидности в контексте терапии остеоартроза нашла широкое развитие. В частности проведено несколько исследований, позволяющих всесторонне оценить распространенность сопутствующих заболеваний и их структуру в группе пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в том числе и больных остеоартрозом.

Остеoarтроз чаще сочетается с артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (атеросклерозом, ишемической болезнью сердца — ИБС), ожирением, сахарным диабетом, хронической обструктивной болезнью легких, заболеваниями желудочно-кишечного тракта. В общем сердечно-сосудистые заболевания отмечают у 50% пациентов с остеоартрозом [1].

Так, согласно результатам исследования, проведенного в 2005 г. R. Sarogali и соавторами, у 52% пациентов с остеоартрозом выявили наличие артериальной гипертензии, у 21% — остеопороз, у 15% — сахарный диабет II типа, у 12% — хроническую обструктивную болезнь легких, у 9% — ИБС, у 6% — пептическую язву. P.S. Wang и соавторы в исследовании при участии 13 577 пациентов с остеоартрозом показали, что 80% обследуемых применяют антигипертензивные препараты [2, 3].

В другом исследовании, проведенном британскими учеными, при сравнении частоты развития со-

путствующих заболеваний у 11 375 пациентов с остеоартрозом по сравнению с 11 780 пациентами без данной патологии в результате показано повышение частоты развития следующих заболеваний на фоне остеоартроза: ожирение — в 2,25 раза, гастрит — в 1,98 раза, флебит — в 1,8 раза, грыжи диафрагмы — в 1,8 раза, ИБС — в 1,73 раза, дивертикулез кишечника — в 1,63 раза [4].

Указанные аспекты являются факторами риска развития побочных эффектов при применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Так, известно, что применение некоторых НПВП связано с развитием побочных эффектов, которые являются причиной ухудшения течения артериальной гипертензии, снижения эффективности антигипертензивной терапии, могут негативно влиять на состояние пациентов с застойной сердечной недостаточностью (ЗСН) [5–8].

НПВП названы в рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2003) и Международного научно-исследовательского общества по проблемам остеоартрита (OARSI, 2008). Роль этих лекарственных средств в терапии при остеоартрозе трудно переоценить. При этом практически каждый пациент с клиническими признаками остеоартрита применяет тот или иной НПВП. Однако их использование сопряжено не только с пользой — эффективным купированием болевого синдрома и улучшением качества жизни пациента, но и с определенным риском развития нежелательных эффектов, вероятность чего повышается в зависимости от наличия дополнительных факторов риска в виде коморбидной патологии. Таким образом, при выборе НПВП для терапии при остеоартрозе у пациентов пожилого возраста необходимо принимать во внимание как вероятность развития побочных эффектов при их применении, так и возможное влияние на характер течения сопутствующей патологии.

В этом контексте лечения при остеоартрозе, особенно у лиц пожилого возраста, целесообразно обратить внимание на частично селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ)-2, поскольку они обладают более низким риском гастроинтестинальных осложнений по сравнению с неселективными НПВП и меньшим риском кардиоваскулярных осложнений по сравнению с селективными НПВП. Одним из таких препаратов, в отношении которого проведено множество исследований, в том числе и с наивысшим уровнем доказательности, является мелоксикам [9].

Мелоксикам характеризуется противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим свойствами, которые связаны с селективным ингибиро-

ванием изофермента ЦОГ-2. При этом он структурно отличается от других ЦОГ-2-ингибиторов, например коксибов, в связи с чем связывается с верхней частью канала ЦОГ-2, а не с боковой частью этого фермента, как целекоксиб [5]. Мелоксикам легко проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация составляет 45–57% концентрации в плазме крови [6].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МЕЛОКСИКАМА

Эффективность и профиль безопасности мелоксикама во многом определяется механизмом его действия. В частности, эффект мелоксикама осуществляется посредством влияния на функцию простагландина E_2 , ЦОГ-2-экспрессию, повышения высвобождения коллагеназы синовиоцитами, уровня нитритов, повышения высвобождения матриксных металлопротеиназ (ММП)-1 синовиоцитами, активацию NF- κ B, что доказано в исследовании с использованием стимулированных синовиоцитов и хондроцитов, полученных от пациентов с остеоартрозом. Исследование также показало, что мелоксикам влияет на экспрессию ММП-13 хондроцитами, что свидетельствует об отсутствии отрицательного влияния на течение остеоартроза. Эти препараты влияли позитивно на уровень простагландина E_2 и снижали экспрессию ЦОГ-2 [10]. В другом исследовании на культурах ткани суставного хряща, мениска и синовиальной оболочки, взятых при артроскопии, был продемонстрирован положительный эффект мелоксикама в отношении снижения уровня экспрессии ферментов, деградирующих межклеточный матрикс хряща — ММП-2 и -9 на ранних стадиях остеоартроза коленного сустава [11]. Кроме того, оказалось что мелоксикам, как и метилпреднизолон, способен подавлять не только продукцию ММП-2 и -9, а также снижать секрецию урокиназного типа. Также мелоксикам повышает синтез матриксных компонентов хряща, предупреждает апоптоз хондроцитов [12].

Следует отметить, что процессы патологической дегградации хряща при остеоартрозе стимулируются в основном интерлейкином (ИЛ)-1, который негативно влияет на активность тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП). Мелоксикам ингибировал активность коллагеназы, индуцированной ИЛ-1, снижал уровень экспрессии ММП-1, ингибировал процессы расщепления протеогликанов суставного хряща, но не влиял на активность ТИМП и их биосинтез [13].

Мелоксикам в терапевтических дозах не повышает синтез ИЛ-1 в культуре хондроцитов и не оказывает ингибирующего действия на образование протеогликанов [14–17].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕЛОКСИКАМА

Эффективность мелоксикама при лечении пациентов с остеоартрозом доказана в ходе многих клинических исследований. Так, согласно результатам 11 рандомизированных двойных слепых клинических исследований, в которых оценивали эффективность частично селективных НПВП по сравнению с неселективными НПВП, не выявлено достоверных различий в эффективности мелоксикама (7,5; 15 или 22,5 мг/сут) у пациентов с остеоартрозом колен-

ных суставов в сравнении с другими НПВП (диклофенак 100–150 мг/сут, пироксикам 20 мг/сут, напроксен 750 мг/сут) [18].

Согласно результатам 12-недельного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования эффективности и безопасности применения мелоксикама при остеоартрозе, показано, что мелоксикам также эффективен при лечении остеоартроза, как и неселективные НПВП (диклофенак, пироксикам) [19–21]. Относительно сравнения эффективности мелоксикама и селективных НПВП имеется достаточно ограниченное количество масштабных клинических исследований, в которых проводили прямое сравнение терапевтического потенциала этих препаратов. Тем не менее, например в исследовании с участием пациентов с ревматоидным артритом, эффективность мелоксикама (15 мг/сут) и целекоксиба (200 мг/сут) была сопоставима [22].

Таким образом, эффективность мелоксикама доказана в ряде клинических исследований и сопоставима с таковой у ряда неселективных и селективных НПВП. В таких условиях на первый план при выборе НПВП для терапии при остеоартрозе, особенно у пациентов пожилого возраста, выходит профиль безопасности.

ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ МЕЛОКСИКАМА В СРАВНЕНИИ С СЕЛЕКТИВНЫМИ И НЕСЕЛЕКТИВНЫМИ НПВП

При длительном применении препарата, в частности у пациентов старшего возраста, особое внимание необходимо уделить профилю безопасности данного лекарственного средства. Среди наиболее распространенных побочных эффектов, характерных для НПВП, выделяют гастроинтестинальные и сердечно-сосудистые осложнения.

Желудочно-кишечный тракт

Следует отметить, что факторами риска развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта при применении НПВП, определенными Национальным институтом здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence — NICE), являются возраст ≥ 65 лет, наличие в истории болезни случаев развития гастродуоденальной язвы, желудочно-кишечного кровотечения или язвенной перфорации; одновременное применение препаратов, которые, как известно, повышают риск развития побочных эффектов со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, например кортикостероиды и антикоагулянты, а также наличие серьезных сопутствующих заболеваний, таких как сердечно-сосудистая патология, почечная или печеночная недостаточность, сахарный диабет и артериальная гипертензия и пр. [23].

Также риск развития гастроинтестинальных побочных эффектов как основных для группы НПВП зависит от влияния препарата на ЦОГ-1, то есть его ЦОГ-2-селективности. Мелоксикам обладает высокой ЦОГ-2-селективностью (индекс ЦОГ-2-селективность составляет 0,09), которая обуславливает более низкий риск развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта) [9].

Наряду с сопоставимой эффективностью по сравнению с диклофенаком и пироксикамом мелоксикам характеризуется лучшей переносимостью, что доказано в ряде клинических исследований, в том числе с наивысшим уровнем доказательности [21, 24, 25]. Согласно результатам двух масштабных 4-недельных рандомизированных клинических исследований MELISSA и SELECT, в которых суммарно участвовали почти 18 тыс. пациентов, мелоксикам (7,5 мг/сут) обладает более благоприятным профилем безопасности в отношении развития гастроинтестинальных побочных эффектов по сравнению с неселективными НПВП [21, 25]. Согласно результатам исследования MELISSA, применение мелоксикама достоверно реже, чем прием диклофенака, приводит к развитию гастроинтестинальных побочных эффектов — 13,3 и 18,7% соответственно. Согласно результатам другого клинического исследования SELECT, при применении мелоксикама риск развития гастроинтестинальных побочных эффектов был статистически достоверно ниже по сравнению с таковым при приеме пироксикама: они возникли у 7 и 16 больных соответственно.

Таким образом, в отношении частоты гастроинтестинальных побочных эффектов мелоксикам обладает выраженным преимуществом по сравнению с неселективными НПВП, в том числе диклофенаком, обладая при этом сопоставимой эффективностью.

Сердечно-сосудистая система

Оценка кардиоваскулярных рисков у пациентов старшего возраста при применении селективных НПВП приобрела особое значение после опубликования результатов исследований VIGOR, CLASS [26, 27], в которых высокий относительный риск (ОР) кардиоваскулярных осложнений получен у препаратов с низким гастроинтестинальным риском, к которым, как известно, относятся селективные НПВП.

Согласно результатам исследования VIGOR, у пациентов с ревматоидным артритом, получавших селективный НПВП — рофекоксиб по сравнению с неселективным НПВП — напроксеном, показана значительно большая частота развития инфаркта миокарда. Такой высокий уровень кардиоваскулярных осложнений при применении селективных НПВП может быть связан с тем, что некоторые из них подавляют синтез простаглицлина и недостаточно влияют на продукцию тромбоксанов, регулирующих агрегацию тромбоцитов и время кровотечения. При этом может нарушаться равновесие между синтезом тромбоксанов, оказывающего протромбогенное действие, и «антитромбогенных» эйкозаноидов (простаглицлин), что ведет к повышению риска развития тромбозов [28].

После проведения вышеуказанных исследований озабоченность со стороны врачей по поводу сердечно-сосудистой токсичности ЦОГ-2-ингибиторов — селективных НПВП — значительно возросла. Так, например, Агентство по регулированию лекарственных средств и медицинских изделий Великобритании (UK Medicines and Health care products Regulatory Agency — MHRA) разработало рекомендации, согласно которым не рекомендовалось назначать целекоксиб и другие коксибы пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями [29]. Однако эти рекомендации не распро-

страняются на применение мелоксикама и этодолака, которые не обладают настолько выраженной ЦОГ-2-селективностью, как коксибами [23].

В этом контексте необходимо отметить, что свойства мелоксикама в значительной степени отличаются от селективных НПВП. В частности, согласно результатам клинического исследования, у пациентов с ревматоидным артритом применение мелоксикама в дозе 7,5 мг/сут в течение 14 дней не оказывало существенного влияния на агрегацию тромбоцитов, длительность кровотечения и уровень тромбоксанов. При этом применение напроксена 500 мг/сут приводило к более чем двукратному снижению уровня тромбоксанов — с 228 (130–310) до 117 (70–140) пг/мл по сравнению с 246 (150–350) пг/мл при применении мелоксикама [30]. Также прием напроксена способствовал подавлению агрегации тромбоцитов, что значительно увеличивало время кровотечения.

Приведенные данные свидетельствуют в пользу частичной селективности мелоксикама в отношении ЦОГ-2 по сравнению с селективными НПВП.

Это подтверждают данные еще одного исследования, в котором сравнивали профиль цереброваскулярной безопасности мелоксикама и селективного НПВП целекоксиба. Согласно результатам этого исследования, уже через 3 мес лечения частота развития цереброваскулярных тромбоэмболических побочных эффектов при применении целекоксиба была достоверно выше, чем при терапии мелоксикамом, и тенденция к увеличению этих различий сохранялась на протяжении 9 мес наблюдения [31]. Так, в течение 9 мес после начала лечения у пациентов, получавших целекоксиб, отмечено 68 (0,39%) цереброваскулярных побочных эффектов, а у пациентов, которым назначали мелоксикам, — 52 (0,27%), аналогичная ситуация отмечена и относительно кардиоваскулярных побочных эффектов — 28 (0,16%) для пациентов, получавших целекоксиб, и 19 (0,10%) для пациентов, которые применяли мелоксикам. При этом риск развития тромбоза для целекоксиба и мелоксикама в данном исследовании был на одном уровне — 0,1%.

Кроме того, отметим, что согласно результатам данного исследования, цереброваскулярные и кардиоваскулярные эффекты при применении мелоксикама не только отмечаются реже, но и наступают позже по сравнению с целекоксибом. Так, медиана наступления кардиоваскулярного побочного эффекта для мелоксикама составляет 95 дней, а для целекоксиба — 75,5 дня, аналогичные показатели для цереброваскулярных побочных эффектов — 105 и 100 дней для мелоксикама и целекоксиба соответственно.

Согласно данным другого исследования, риск развития инфаркта миокарда при применении мелоксикама сопоставим с таковым для целекоксиба и ибупрофена [32].

Еще в одном исследовании изучена вероятность развития инсульта у пациентов с артритом при применении различных НПВП. Согласно полученным данным, ОР развития инсульта при применении 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), метин-

дола — 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) [28].

Согласно результатам одного из последних анализов профиля безопасности различных НПВП, в котором проанализировано 19 клинических исследований, показано, что при применении мелоксикама отмечается незначительное повышение общего риска развития нежелательных реакций (ОР 1,14; доверительный интервал (ДИ) 1,04–1,25), который в основном имеет сосудистую природу (ОР 1,35; ДИ 1,18–1,55), поскольку риск развития миокардиальных (ОР 1,13; ДИ 0,98–1,32) побочных эффектов и нарушения работы почек (ОР 0,99; ДИ 0,72–1,35) ниже общего риска развития побочных эффектов для мелоксикама [33]. Важно отметить, что общий риск развития побочных эффектов при применении мелоксикама был ниже, чем у других НПВП (рофекоксиб, индометацин, диклофенак, целекоксиб, напроксен, ибупрофен).

Функция почек

Другим важным вопросом, которому часто не уделяют достаточно внимания, являются побочные эффекты НПВП, приводящие к нарушениям функции почек. Профиль безопасности мелоксикама изучен в клиническом исследовании, в котором участвовали пациенты с ревматическими заболеваниями старшего возраста с сопутствующим поражением почек. Так, 4-недельное исследование показало, что применение мелоксикама в дозе 15 мг/сут не сопровождается значительными изменениями клиренса креатинина и повышением креатинина, мочевины и калия в сыворотке крови. При этом гастроинтестинальные побочные эффекты отмечали только у 5% пациентов [34].

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛОКСИКАМА

Благодаря эффективности и особенностям механизма действия и профиля безопасности мелоксикам вызывает большой интерес не только среди практикующих врачей, но и среди научной медицинской общественности. Так, сегодня активно развиваются новые способы введения мелоксикама и применение его в комбинации с другими действующими веществами.

Так, привлекает внимание недавно внедренная во врачебную практику новая парентеральная форма мелоксикама для внутримышечного введения. Целесообразность разработки данной лекарственной формы связана с тем, что, в связи со значительным временем полувыведения мелоксикама, его концентрация при приеме таблетированной формы стабилизируется в крови пациента на 3–4-й день. Поэтому для быстрого купирования выраженной или острой боли и была разработана парентеральная форма. Результаты фармакокинетических исследований свидетельствуют, что внутримышечное применение мелоксикама приводит к более быстрой абсорбции препарата, чем при его пероральном применении. Кроме того, максимальная концентрация (C_{max}) мелоксикама в плазме крови достигается через 1,5 ч после внутримышечного введения по сравнению с 5–7 ч после перорального при-

менения [35]. При этом 90% C_{max} достигается уже через 30–50 мин после инъекции. Такое увеличение абсорбции определяет более быстрое начало действия мелоксикама, вводимого внутримышечно, по сравнению с пероральным применением [5].

Не меньший интерес привлекает разрабатываемая лекарственная форма мелоксикама, предназначенная для интраартикулярного введения, в отношении эффективности которой уже сейчас получены обнадеживающие результаты. В эксперименте на животных изучено влияние внутрисуставного введения мелоксикама на течение остеоартроза, а также его влияние на выраженность боли и экспрессию митогенактивированных протеинкиназ (МАРК) в хондроцитах суставного хряща [36]. Согласно результатам эксперимента, у животных после внутрисуставного введения мелоксикама отмечено статистически достоверно ниже уровень дегенерации хряща и меньшую выраженность синовита, чем в группе контроля, не получавшей никакого лечения. Уровень ноцицепции также лучше в группе, получавшей мелоксикам, по сравнению с группой контроля. Кроме того, мелоксикам снижал уровень экспрессии p38 и JNK, но при этом стимулировал экспрессию ERK в пораженном остеоартрозом хряще. Таким образом, интраартикулярное введение мелоксикама замедляет развитие остеоартроза, одновременно снижает ноцицепцию и модулирует метаболизм хондроцитов, возможно, путем ингибирования p38 и JNK и усиления ERK внутриклеточной экспрессии.

Интересными также представляются результаты исследования, в котором изучали эффективность комбинации мелоксикама и прегабалина [37]. Боль при остеоартрозе в значительной степени имеет воспалительную природу. Чувствительные нервные волокна, иннервирующие колено, как показано в более ранних исследованиях, в случае развития остеоартроза коленного сустава могут быть значительно повреждены, в случае повреждения субхондральной костной пластинки, что вызывает развитие нейропатической боли. Таким образом, боль при остеоартрозе имеет как воспалительную, так и нейропатическую природу, поэтому целесообразно изучить эффективность применения как противовоспалительного средства — мелоксикама, так и препарата, купирующего нейропатическую боль, — прегабалина для купирования боли у пациентов с остеоартрозом. В группе получавших комбинацию мелоксикама и прегабалина удалось достичь статистически достоверного уменьшения выраженности боли по шкале ВАШ на 1; 2 и 4-й неделе применения по сравнению с группой пациентов, получавших только прегабалин. Таким образом, комбинация мелоксикама и прегабалина эффективна при купировании боли у пациентов с остеоартрозом.

Таким образом, новые способы введения и комбинации мелоксикама свидетельствуют, с одной стороны, о перспективности применения данного препарата при остеоартрозе, а с другой — являются дополнительным подтверждением его эффективности и приемлемого профиля безопасности.

Результаты множества экспериментальных и клинических исследований доказывают, что мелоксикам

является эффективным препаратом для лечения при остеоартрозе, при этом обладая приемлемым профилем как гастроинтестинальной, так и сердечно-сосудистой безопасности, что позволяет назначать его пациентам с различной коморбидной патологией, наличие которой характерно для лиц пожилого возраста.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Проценко Г.О., Иванова К.А.** (2013) Альтернативний підхід до лікування остеоартрозу з коморбідними станами. Ліки України, (1): 84–88.
2. **Wang P.S., Avorn J., Brookhart M.A. et al.** (2005) Effects of non-cardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives. *Hypertension*, 46(2): 273–279.
3. **Caporali R., Cimmino M.A., Sarzi-Puttini P. et al.** (2005) Comorbid conditions in the AMICA study patients: effects on the quality of life and drug prescriptions by general practitioners and specialists. In *Seminars in arthritis and rheumatism*, 35(1): 31–37.
4. **Kadam U.T., Jordan K., Craft P.R.** (2004) Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales. *Ann. Rheum. Dis.*, 63: 408–414.
5. **Чичасова Н.В.** (2011) Мелоксикам в лечении хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата. *Ревматология*, 4: 11.
6. **Warksman J.C.** (2007) Nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk: are they safe? *Ann. Pharmacother.*, 41: 1163–1173.
7. **Page J., Henry D.** (2000) Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. *Arch. Int. Med.*, 160: 777–784.
8. **Heerdink E.R., Leufkens H.G., Herings R.M.C. et al.** (1998) NSAIDs associated with increase risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch. Int. Med.*, 158: 1108–1112.
9. **Поворознюк В.В., Быстрицкая М.А.** (2011) Быстрицкая Селективный ингибитор ЦОГ-2 (Мелоксикам) в терапии остеоартроза коленных суставов. *Боль. Суставы. Позвоночник*, 4: 38–43.
10. **Alvarez-Soria M.A., Herrero-Beaumont G., Sanchez-Pernaute O. et al.** (2008) Diacerein has a weak effect on the catabolic pathway of human osteoarthritis synovial fibroblast—comparison to its effects on osteoarthritic chondrocytes. *Rheumatology (Oxford)*, 47(5): 627–633.
11. **Chu S.C., Yang S.F., Lue K.H. et al.** (2008) Naproxen, meloxicam and methylprednisolone inhibit urokinase plasminogen activator and inhibitor and gelatinases expression during the early stage of osteoarthritis. *Clin. Chim. Acta.*, 387(1–2): 90–96.
12. **Ding C.** (2002) Do NSAIDs affect the progression of osteoarthritis? *Inflammation*, 26(3): 139–142.
13. **Sadowski T., Steinmeyer J.** (2001) Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and dexamethasone on the activity and expression of matrix metalloproteinase-1, matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 by bovine articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.*, 9(5): 407–415.
14. **Rainsford K.D.** (1999) Profile and mechanisms of gastrointestinal and other side effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). *Am. J. Med.*, 107(6A): 27–35.
15. **Rainsford K.D., Jing C., Smith F.C.** (1997) Effects of meloxicam, compared with other NSAIDs, on cartilage proteoglycan metabolism, synovial prostaglandin E₂, and production of interleukin 1, 6, 8 in human and porcine explants in organ culture. *J. Pharm. Pharmacol.*, 49: 991–998.
16. **Rainsford K.D., Skerry T.M., Chindemi P. et al.** (1999) Effects of the NSAIDs meloxicam and indometacin on cartilage proteoglycan synthesis and joint responses to calcium pyrophosphate crystals in dogs. *Veterin. Research Comm.*, 23: 101–113.
17. **Балабанова Р.М., Егорова О.Н.** (2011). Мелоксикам—препарат выбора при лечении остеоартроза. *Здоров'я України*, 1: 4.
18. **Chou R., McDonagh M.S., Nakamoto E. et al.** (2011) Analgesics for Osteoarthritis: An Update of the 2006. *Comparative Effectiveness Reviews*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality, 38: 1–148.
19. **Yocum D., Fleishmann R., Dalgin P. et al.** (2000) Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a 12-week, double-blind, multiple doses, placebo-controlled trial. *The Meloxicam Osteoarthritis Investigators. Arch. Int. Med.*, 160: 2947–2954.
20. **Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K. et al.** (1998) Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study. J. Rheum.*, 37: 937–945.
21. **Dekueker J., Hawkey C., Kahan A. et al.** (1998) Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor meloxicam compared with piroxicam: results of the Safety Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *J. Rheum.*, 37: 946–951.
22. **Shi W., Wang Y.M., Li L.S. et al.** (2004) Safety and efficacy of oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis: a six-month randomised study. *Clin. Drug. Investig.*, 24(2): 89–101.
23. **Price-Forbes A.N., Callaghan R., Allen M.E. et al.** (2005) A regional audit of the use of COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in rheumatology clinics in the West Midlands, in relation to NICE guidelines. *Rheumatology*, 44(7): 921–924.
24. **Yocum D., Fleishmann R., Dalgin P. et al.** (2000) Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a 12-week, double-blind, multiple doses, placebo-controlled trial. *The Meloxicam Osteoarthritis Investigators. Arch. Int. Med.*, 160: 2947–2954.
25. **Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K. et al.** (1998) Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study. J. Rheum.*, 37: 937–945.
26. **Bombardier C., Lane L., Reicin A. et al.** (2000) Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *VIGOR Study Group. New Engl. J. Med.*, 343: 1520–1528.
27. **Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L. et al.** (2000) Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA*, 284 (10): 1247–1255.
28. **Елисеев М.С., Барскова В.Г.** (2010) Мелоксикам: что мы знаем о кардиоваскулярной безопасности? *Соврем. ревматология*, 1: 79–83.
29. **Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency** (2004) Advice on the use of celecoxib and other selective cox-2 inhibitors in light of concerns about cardiovascular safety. *MHRA, London*.
30. **Knijff-Dutmer E.A., Kalsbeek-Batenburg E.M., Koerts J. et al.** (2002) Platelet function is inhibited by non-selective non-steroidal antiinflammatory drugs but not by cyclo-oxygenase-2-selective inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 41(4): 458–641.
31. **Layton D., Hughes K., Harris S. et al.** (2003) 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*, 42: 1354–1364.
32. **Каратеев А.Е.** (2013) Нестероидные противовоспалительные препараты при лечении мышечно-скелетной боли: время «золотой середины». *Соврем. терапия в психиатрии и неврологии*, (1): 37–45.
33. **Asghar W., Jamali F.** (2014) The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology*, p. 1–16.
34. **Bevis P.J., Bird H.A., Lapham G.** (1996) 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.*, 35 (1): 56–60.
35. **Davies N.M., Skjodt N.M.** (1999) Clinical pharmacokinetics of meloxicam: a cyclo-oxygenase-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Clin. Pharmacokinet.*, 36: 115–126.
36. **Wen Z.H., Tang C.C., Chang Y.C. et al.** (2013) Intra-articular injection of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor meloxicam (Mobic) reduces experimental osteoarthritis and nociception in rats. *Osteoarthritis Cartilage.*, 21(12): 1976–1986.
37. **Ohtori S., Inoue G., Orita S. et al.** (2013) Efficacy of combination of meloxicam and pregabalin for pain in knee osteoarthritis. *Yonsei Med. J.*, 54(5): 1253–1258.

Евгения Лукьянчук