

Н.А. ШОСТАК, Н.Г. ПРАВДЮК, А.А. КЛИМЕНКО, А.А. КОНДРАШОВ

Кафедра факультетской терапии им. А.И. Нестерова, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ В РЕВМАТОЛОГИИ

В статье представлены разновидности болевых синдромов при ревматических заболеваниях – остеоартрозе и подагре. Описаны наиболее распространенные и социально значимые клинические варианты остеоартроза – гонартроз и коксартроз, освещены подходы к терапии болевого синдрома при указанной патологии. Подробно освещен алгоритм ведения больного с подагрой. Рассмотрены основные медикаментозные подходы к лечению болевого синдрома при ревматических заболеваниях.

Ключевые слова: болевой синдром, остеоартроз, коксартроз, гонартроз, подагра, подагрический артрит, НПВП, диклофенак

В работе врача общей практики достаточно часто встречаются случаи заболеваний опорно-двигательного аппарата. В настоящее время костно-мышечная патология находится в центре внимания всей мировой научной общественности. В России болезни опорно-двигательного аппарата являются социально отягощающим фактором, занимая второе место по продолжительности и третье – по частоте случаев временной нетрудоспособности.

Известно, что основным признаком, объединяющим ревматические заболевания, является боль в суставах и позвоночнике различной степени выраженности. Одно из заболеваний, сопровождающихся типичным болевым синдромом, – остеоартроз.

Понятие остеоартроз (ОА) объединяет гетерогенную группу заболеваний различной этиологии, при которых в процесс вовлекается не только суставная хрящ, но и субхондральная кость, связки, суставная капсула, синовиальная оболочка и периартикулярные мышцы.

Остеоартротические заболевания являются результатом нарушений нормальных процессов синтеза и деградациии в хондроцитах, матриксе суставного хряща, а также в субхондральной кости, которые развиваются под влиянием механических и биологических факторов.

Основные нарушения при ОА – процессы дегенерации и деструкции – развиваются на уровне суставного хряща. За последние годы наши представления о природе и механизмах развития ОА претерпели значительные изменения. Еще несколько десятилетий назад изменения в хряще при ОА рассматривались только как следствие естественной возрастной инволюции и дегенерации. В настоящее время ключевая роль в развитии болезни отводится воспалению и изменениям субхондральной кости. В зарубежной литературе также широко используется термин «остеоартрит», подчеркивающий важную роль воспаления в развитии заболевания.

Ведущим клиническим симптомом ОА является боль в суставах. Источником болевых ощущений могут быть синовиальная оболочка, капсула сустава, периартикулярные связки, периартикулярные мышцы (при их спазме), над-

костница и субхондральная кость. Боль носит неоднородный характер и имеет разнообразные механизмы возникновения.

Типы боли при остеоартрозе:

Механический тип – боль возникает под влиянием дневной физической нагрузки и стихает после ночного отдыха. Механизм развития связан со снижением амортизационных способностей хряща и костных подхрящевых структур. Это самый частый тип болей при ОА.

Непрерывные тупые ночные боли чаще в первой половине ночи обусловлены венозным стазом в субхондральной спонгиозной части кости и повышением внутрикостного давления.

Стартовые боли кратковременные (15–20 мин), возникают после периода покоя и проходят на фоне двигательной активности. Стартовые боли обусловлены трением суставных поверхностей, на которых оседает детрит – фрагменты хрящевой и костной деструкции. При первых движениях в суставе детрит выталкивается в завороты суставной сумки.

Постоянные боли обусловлены рефлекторным спазмом близлежащих мышц, а также развитием реактивного синовита. Синовит, помимо боли в суставе как при движении, так и в покое, характеризуется утренней скованностью, припухлостью сустава, локальным повышением кожной температуры.

Блокадная боль – внезапно возникающая резкая боль, блокирующая движения в суставе и обусловленная периодическим ущемлением секвестра хряща (суставной «мышцы»).

Клиническая картина ОА зависит от локализации патологического процесса. Наиболее значимыми и инвалидизирующими формами ОА являются остеоартроз тазобедренного (коксартроз) и коленного (гонартроз) суставов.

Коксартроз (КА) – наиболее частая и тяжелая форма ОА, которая обычно заканчивается прогрессирующим нарушением функции сустава вплоть до полной ее потери. Отмечено, что если коксартроз развивается в возрасте до 40 лет, это обычно связано с дисплазией сустава (врожденная дисплазия вертлужной впадины). Первые клинические симптомы (боль, ограничение объема движений) появляются при отсутствии рентгенологических изменений сустава, они обусловлены мышечным спазмом.

Для КА характерны:

■ боль в паховой области (ягодичной, поясничной, иррадиация в коленный сустав)

- ограничение движений в суставе (внутренняя, наружная ротация)
- при длительном течении – гипотрофия мышц бедра
- укорочение конечности – вначале за счет спазма мышц, затем вследствие деформации головки бедра
- при поражении двух тазобедренных суставов – характерная «утиная походка» (переваливание таза и туловища то в одну, то в другую сторону).

Диагноз ОА тазобедренного сустава, согласно критериям Американской коллегии ревматологов (Altman R. et al., 1991), устанавливается при наличии боли в тазобедренном суставе и двух из перечисленных ниже признаков:

1. СОЭ < 20 мм/ч;
2. остеофиты головки бедренной кости или вертлужной впадины;
3. сужение суставной щели (в верхнем, аксиальном и/или медиальном отделе).

К факторам прогрессирования КА относятся:

- возраст,
- интенсивность боли (> 60 мм по ВАШ в сочетании с интрамедуллярным отеком по данным магнитно-резонансной томографии – фактор риска эндопротезирования),
- гипотрофия мышц,
- реактивный синовит,
- отек костного мозга (фактор риска быстрого прогрессирования ОА, остеонекроза),
- локальный остеопороз.

■ *Остеоартротические заболевания являются результатом нарушений нормальных процессов синтеза и дегградации в хондроцитах, матриксе суставного хряща, а также в субхондральной кости, которые развиваются под влиянием механических и биологических факторов*

Гонартроз – вторая по частоте локализация деформирующего ОА. Рентгенологические признаки гонартроза обнаруживаются у 30% больных обоих полов старше 65 лет. Основным симптомом является боль механического типа, возникающая при ходьбе, в особенности во время спуска или подъема по лестнице. Боли локализуются в передней или внутренней частях коленного сустава и могут иррадиировать в голень. У больных появляется ощущение «подкашивания ног». Объем движений ограничен в основном при сгибании коленного сустава, но полностью движения не блокируются. При длительном течении болезни уменьшается объем разгибательных движений в суставах.

Выделяют несколько вариантов гонартроза:

- ОА бедренно-надколенного (феморопателлярного) сочленения;
- ОА медиальной и латеральной части бедренно-большеберцового сустава.

В дебюте заболевания чаще поражается бедренно-надколенный сустав, что вызывает боль при разгибании в

передней части сустава, особенно во время ходьбы по лестнице и при поколачивании по надколеннику. При вовлечении бедренно-большеберцового сустава появляются боли при пальпации суставной щели, варусные или вальгусные отклонения, гиперподвижность в суставе. Постепенно нарастает деформация сустава, появляется атрофия мышц. Почти у половины больных обнаруживается девиация коленных суставов (genu varum и genu valgum). За счет ослабления боковых связок появляется нестабильность сустава при латеральных движениях, или симптом «выдвижного ящика». При длительно протекающем гонартрозе может возникать блокада сустава, связанная с появлением в суставной полости т. н. суставной мыши. Поражение бедренно-большеберцового сочленения может осложняться остеонекрозом мыщелка бедра, что наблюдается чаще при варусной девиации. В качестве диагностических критериев ОА коленных суставов используются критерии (Altman R. et al., 1986):

Клинические (чувствительность 89%, специфичность 88%):

1. Боль в коленном суставе.
2. Крепитация при активных движениях.
3. Утренняя скованность до 30 мин.
4. Возраст старше 38 лет.
5. Увеличение объема сустава при осмотре.

Диагноз ОА устанавливается при наличии 1-го, 2-го, 3-го и 4-го или 1-го, 2-го и 5-го или 1-го и 5-го критериев.

Клинические, лабораторные и рентгенологические критерии (чувствительность 94%, специфичность 88%):

1. Боль в коленном суставе.
2. Остеофиты.
3. Синовиальная жидкость, характерная для ОА.
4. Возраст старше 40 лет.
5. Утренняя скованность до 30 мин.
6. Крепитация при активных движениях.

Диагноз ОА устанавливается при наличии 1-го и 2-го или 1-го, 3-го, 5-го и 6-го или 1-го, 4-го, 5-го и 6-го критериев.

Терапевтическая тактика при ОА направлена на решение следующих задач:

- механическая разгрузка пораженных суставов;
- купирование синовита;
- предотвращение прогрессирования заболевания.

Целями медикаментозной терапии является купирование болевого синдрома и воспалительного процесса в синовиальной оболочке, а также стимуляция метаболических процессов в хряще.

В настоящее время в лечении ОА используют 2 категории препаратов, модифицирующих симптомы болезни:

- быстро действующие препараты (парацетамол (не более 1,5 г/сут), НПВП, ненаркотические анальгетики (трамадол), глюкокортикостероиды (ГКС) внутрисуставно (только при реактивном синовите));
- медленно действующие препараты (эффект проявляется через 6–8 нед. от начала терапии) – глюкозамин, хондроитин, диасереин, неомыляемые соединения авокадо/сои, гиалуроновая кислота (внутрисуставно) и др.

Наиболее часто при ОА используются НПВП, которые занимают важнейшее место в лечении ревматических заболеваний. Они обладают противовоспалительным и анальгетическим действием, что способствует уменьшению боли и улучшению функции суставов. Основным механизмом их действия связан с уменьшением продукции простагландинов и обусловлен способностью препаратов ингибировать фермент циклооксигеназу (ЦОГ), участвующий в метаболизме арахидоновой кислоты. При этом противовоспалительную и анальгетическую активность НПВП связывают преимущественно с ингибированием провоспалительного изофермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), а развитие побочных реакций (в первую очередь гастроинтестинальных осложнений) – с подавлением физиологического изофермента ЦОГ-1. Вместе с тем накапливаются данные о том, что противовоспалительное и анальгетическое действие НПВП объясняется не только подавлением ЦОГ. Предполагают, что НПВП ингибируют активацию и хемотаксис нейтрофилов и уменьшают продукцию токсических кислородных радикалов в стимулированных нейтрофилах, тормозят активность фактора транскрипции NF-κB, ингибируя стимуляцию синтетазы оксида азота.

Показано, что НПВП обеспечивают длительную (включая ночную) анальгезию без развития зависимости как при применении наркотических анальгетиков. Однако следует отметить, что терапия хронического болевого синдрома связана с необходимостью длительного применения препаратов и, как следствие, – с проблемой безопасности НПВП.

Стремление снизить частоту осложнений и побочных эффектов НПВП привело к созданию селективных ингибиторов ЦОГ-2. Однако если рассматривать проблему борьбы с хроническим болевым синдромом в более широком контексте, то вопрос выбора НПВП связан с достижением оптимального соотношения «польза/риск» [7]. Другими словами, уменьшение риска побочных эффектов путем применения высокоселективных ЦОГ-2 препаратов не должно приводить к снижению клинической эффективности терапии. Следует помнить также, что применение высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 связано с увеличением риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [8].

В связи с этим представляют интерес хорошо зарекомендовавшие себя традиционные препараты из группы неселективных НПВП, которые до сих пор сохраняют свое значение в клинической практике. Одним из таких препаратов является диклофенак (Вольтарен). Учитывая большой опыт применения и результаты сравнительного анализа эффективности и переносимости различных НПВП [7], диклофенак в настоящее время признают одним из препаратов выбора в терапии болевого синдрома. Установлено, что препарат в дозе 50 мг 3 раза в сутки блокирует продукцию провоспалительного простагландина E₂ на 93,9%, что является достаточно высоким показателем даже для селективных НПВП [9]. Сравнение результатов применения диклофенака и коксибов у пациентов с остеоартрозом показало, что степень уменьшения болевого синдрома была сопоставима [10, 11]. В определенной степени высокая эффективность диклофенака при остеоар-

трозе объясняется тем, что концентрация препарата в синовиальной жидкости значительно превышает концентрацию в плазме уже через 12 ч после приема. Относительно короткий период полувыведения препарата способствует уменьшению частоты осложнений, а высокая концентрация в синовиальной жидкости обеспечивает стойкий противовоспалительный и обезболивающий эффект. Что касается вышеуказанных осложнений, то риск их развития для диклофенака сопоставим с селективными НПВП, в т. ч. с широко применяемым в настоящее время мелоксикамом [12].

Таким образом, данные целого ряда исследований свидетельствуют, что диклофенак является высокоэффективным сбалансированным ингибитором ЦОГ, который сопоставим по переносимости с селективными НПВП и не оказывает влияния на метаболизм хряща при использовании в терапевтических дозах [13].

■ Стремление снизить частоту осложнений и побочных эффектов НПВП привело к созданию селективных ингибиторов ЦОГ-2. Однако если рассматривать проблему борьбы с хроническим болевым синдромом в более широком контексте, то вопрос выбора НПВП связан с достижением оптимального соотношения «польза/риск»

Особое место в лечении остеоартроза занимает локальная противовоспалительная терапия. Применение местных ЛС на основе НПВП позволяет воздействовать непосредственно на область поражения, а также значительно снизить риск системных нежелательных явлений. Эффективность локальной терапии в значительной степени зависит от способности лекарственного средства преодолевать кожный барьер. Считается, что препараты в гелевой форме быстрее и легче проникают через кожу. Вольтарен Эмульгель представляет собой 1% гель диклофенака натрия (содержит диклофенак диэтиламин 1,16 г на 100 г жировой эмульсии в водном геле, что соответствует 1 г диклофенака натрия). Препарат обеспечивает быстрое и глубокое (до 12 мм) проникновение в пораженные ткани, оказывает выраженное анальгетическое и противоотечное действие. После нанесения эмульгеля на кожу активное вещество накапливается в региональных мягких тканях, синовиальной оболочке и синовиальной жидкости суставов. При этом концентрация диклофенака в плазме крови примерно в 100 раз ниже, чем после приема таблеток, что значительно снижает риск развития системных осложнений (частота системных реакций при использовании Вольтарена Эмульгеля составляет 0,0004%).

Еще одна лекарственная форма для местной терапии – трансдермальный пластырь Вольтарен. Он представляет собой основу с нанесенным адгезивным слоем, содержащим 15 мг или 30 мг диклофенака натрия. Вспомогательные компоненты, входящие в состав препарата, обеспечивают постепенное высвобождение суточной дозы активного вещества,

проникновение его через роговой слой кожи и транспорт к очагу воспаления. Через 2 ч после нанесения пластыря концентрация активного вещества в системном кровотоке в 6–10 раз ниже, чем после приема 1 таблетки диклофенака 25 мг, что свидетельствует о высоком профиле безопасности препарата. В мышечной ткани концентрация диклофенака при использовании Вольтарена пластыря и Вольтарена эмульгеля одинакова, таким образом, препараты терапевтически эквивалентны.

Другим ревматическим заболеванием с типичным болевым синдромом является подагрический артрит (подагра). Это наиболее распространенное и известное заболевание из группы микрокристаллических артритов, для которых характерно выпадение кристаллов в синовиальную жидкость, импрегнация ими суставных и околосуставных тканей, развитие синовитов. Подагра представляет собой системное заболевание, обусловленное нарушением пуринового обмена, повышением уровня мочевой кислоты (МК) и накоплением в суставных и/или околосуставных тканях кристаллов моноурата натрия.

В типичных случаях при подагре поражается один плюснефаланговый сустав с развитием острого моноартрита. Характерная локализация подагры, возможно, обусловлена тем, что именно в этих суставах раньше и чаще всего возникают дегенеративно-дистрофические изменения хряща, что предрасполагает к отложению уратов. У 15–20% больных подагра дебютирует с поражениями других суставов нижних конечностей (2–4 плюснефаланговых, голеностопного, коленного) или – редко – суставов рук (отсюда и название болезни, которое в переводе с греческого означает «капкан для ноги»: podos – стопа, нога; agra – капкан). В 5% случаев наблюдается полиартикулярный дебют заболевания.

Клиническая картина острого приступа подагры имеет следующие характерные признаки:

- суставная атака может начаться внезапно, в любое время суток, но чаще ночью или рано утром (предположительно, в покое, когда уменьшаются гидратация тканей и скорость диффузии уратов из синовиальной жидкости в плазму, может происходить перенасыщение суставной жидкости мочевой кислотой);
- характерна чрезвычайно высокая интенсивность боли: в Трактате о подагре известный в прошлом исследователь Sydenham, сам страдавший этим заболеванием, так описывал свои ощущения во время острого приступа: «Боль как будто то скручивает, то разрывает связки, то кусает и грызет кости, как собака...». Болевой синдром настолько выражен, что невыносимо прикосновение простыни к пораженному суставу («симптом простыни»);
- быстрое нарастание местных симптомов воспаления, достигающее максимума через несколько часов; отек области сустава и гиперемия кожи над ним могут быть столь выраженными, что напоминают флегмону;
- значительное ограничение движений в пораженном суставе;
- полное спонтанное обратное развитие симптомов через 3–7–10 дней.

Классификационные критерии подагры (Wallace et al., 1997) представлены ниже:

А. Наличие характерных моносодиевых уратных кристаллов в синовиальной жидкости.

В. Наличие подтвержденных химическим анализом или поляризационной микроскопией тофусов.

С. Наличие клинических, лабораторных и рентгенологических признаков:

- максимальное воспаление сустава в первый день болезни;
- наличие более одной атаки острого артрита в анамнезе;
- моноартрит;
- гиперемия кожи над пораженным суставом;
- боль и припухание плюснефалангового сустава (ПФС) первого пальца;
- одностороннее воспаление ПФС;
- одностороннее поражение суставов стопы;
- асимметричный отек суставов;
- подозрение на тофусы;
- гиперурикемия;
- субкортикальные кисты без эрозий при рентгенологическом исследовании;
- отсутствие микроорганизмов в культуре синовиальной жидкости.

Комбинация из 6 и более признаков является наиболее специфичной и чувствительной и встречается у 95,5% больных подагрой.

В клинической картине подагры выделяют 4 стадии:

1. Острый подагрический артрит.
2. Межприступная (интервальная) подагра.
3. Хронический рецидивирующий артрит.
4. Хроническая тофусная подагра.

Первые две формы также объединяют термином интермиттирующая подагра, рассматривая приступ артрита как атаку, а интервальную подагру – как стадию ремиссии.

Стратегия ведения больного с острой подагрической атакой:

1. Обильное питье (соки из свежих сырых ягод, фруктов, отвар из плодов шиповника, молоко). Средства, увеличивающие pH мочи (содержат лимонную кислоту, калиевые, натриевые соли), применяют при всех клинических вариантах болезни. Растворимость мочевой кислоты при щелочной pH мочи улучшается, а кристаллизация уратов в присутствии цитрата в моче уменьшается.
2. Временный отказ от мяса, рыбы, некоторых овощей (горох, бобы, шпинат, цветная капуста).
3. Отказ от приема диуретиков.
4. Исключение алкоголя.
5. Соблюдение постельного режима.
6. Купирование острого приступа.

Существуют два классических подхода к лечению острого приступа подагры. С одной стороны, раннее назначение больших терапевтических доз нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), с другой – применение колхицина (0,5 мг 3–4 раза в сутки). При этом следует отметить значительное число побочных эффектов при применении колхицина. Внутрисуставное введение ГКС назначают при

поражении одного или двух суставов и невозможности использования НПВП или колхицина. При полиартикулярном поражении суставов возможно системное применение ГКС коротким курсом. После купирования острого подагрического артрита необходимо решить вопрос о назначении антигиперурикемического средства (например, аллопуринол в дозе 50–100 мг/сутки с последующим ее увеличением на 100 мг каждые 2–4 нед. (при ХПН – на 100 мг/сут)).

■ Эффективность локальной терапии в значительной степени зависит от способности лекарственного средства преодолевать кожный барьер. Считается, что препараты в гелевой форме быстрее и легче проникают через кожу

Абсолютными показаниями к назначению аллопуринола являются частые атаки острого подагрического артрита (2 и более в течение года), наличие клинических и рентгенологических признаков хронического подагрического артрита, хроническая тофусная подагра, сочетание подагры с почечной недостаточностью, нефролитиаз, увеличение уровня мочевой кислоты > 780 мкмоль/л у мужчин и > 600 мкмоль/л у женщин, проведение цитотоксической терапии или рентгенотерапии при лимфопролиферативных опухолях для профилактики уратного криза. За рубежом для лечения гиперурикемии широко применяется непуринный ингибитор ксантиноксидазы (SIXO) – фебуксостат 80 мг (доза эквива-

лентна 300 мг аллопуринола) и 120 мг (в европейских странах: по 80 мг в течение 2–4 нед.; в дальнейшем – контроль уровня мочевой кислоты, если он превышает 6 мг/дл (360 мкмоль/л), назначают 120 мг. В США: 40 мг – 2–4 нед., далее по показаниям – 80 мг). Препарат назначается для лечения гиперурикемии при хронической подагре, аллергии на аллопуринол, легкой и умеренной степени ХПН. В первые 6 мес. рекомендован сочетанный прием НПВП или колхицина.

Среди местных средств для купирования острой боли следует отметить препарат на основе диклофенака Вольгарен Спрей (4%). Одна доза препарата (0,2 мл) содержит фиксированную дозу 8 мг диклофенака натрия, обычно рекомендуемая дозировка до 5 нажатий 3 раза в день (40 мг/3 раза в день). Водно-спиртовая микроэмульсия способствует быстрой доставке действующего вещества к очагу воспаления, поэтому лечебный эффект наступает через 30 мин после нанесения. Уровень концентрации диклофенака в тканях при использовании спрея выше, чем при приеме препарата в таблетированной форме, чем объясняется мощное обезболивающее действие Вольгарена Спрея. Кроме того, препарат обладает высоким профилем безопасности: концентрация действующего вещества в плазме крови в 50 раз ниже, чем при системном применении.

Таким образом, применение патогенетически обоснованной противовоспалительной терапии болевых синдромов в ревматологии позволяет решить не только проблему боли, но и предотвратить в большинстве случаев развитие рецидива заболевания и функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата.



ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Субхондральная кость при остеоартрозе: новые возможности терапии. *РМЖ*, 2004;12(20):1133-1136.
2. Павлова В.Н., Павлов Г.Г., Шостак Н.А., Слущкий Л.И. Сустав: морфология, клиника, диагностика, лечение. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011.
3. Ревматология: учеб. пособие / под ред. Н.А. Шостак М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
4. Altman R, Asch E, Bloch D. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.*, 1986;29(8):1039-1049.
5. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D. et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum.*, 1991;34:505-514.
6. Dinesh Khanna, John D. Fitzgerald, Puja P. Khanna et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 1: Systematic Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia. *Arthritis Care & Research*, 64(10) October 2012:1431-1446.
7. Насонова В.А. Вольгарен (диклофенак натрия) в ревматологии в начале XXI века. *РМЖ*, 2004;12(6):1380-1385.
8. Solomon DH, Glynn RJ, Rothman KJ. et al. Subgroup analyses to determine cardiovascular risk associated with non-steroidal antiinflammatory drugs and coxibs in specific patient groups. *Arthritis Rheum.*, (*Arthritis Care Res*), 2008;59:1097-104.
9. Schwartz JJ, Van Hecken A, De Lepeleire I. et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib (MK-0966), meloxicam, diclofenac, ibuprofen and naproxen on COX-2 VS COX-1 in healthy female volunteers. Poster EULAR 1999. *Ann. Rheum. Dis.*, 1998;57:206.
10. McKenna F, Borenstein D, Wendt H. et al. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. *Scand. J. Rheumatol.*, 2001;30 (1):11-18.
11. Cannon GW, Caldwell JR, Holt P. et al. Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium: results of a one-year, randomized, clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee and hip. Rofecoxib Phase III Protocol 035 Study Group. *Arthritis Rheum.*, 2000;43 (5):978-987.
12. Lanas A, Serrano P, Bajador E, Fuentes J, Sainz R. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with non-aspirin cardiovascular drugs, analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol.*, 2003;15:173-178.
13. Biaco F, Guitian R, Moreno I. et al. NSAIDs effect on COX-1 and COX-2 activity in human articular chondrocytes. *Arthr. Rheum.*, 1997;40:88.