

Целесообразность применения нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии остеоартроза

В.В.Бадюкин

Российская медицинская академия
последипломного образования, Москва

Остеоартроз (ОА) является гетерогенной группой заболеваний суставов различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими и клиническими признаками. Основными патоморфологическими проявлениями этого заболевания являются: дегенерация суставного (гиалинового) хряща, гипертрофическая реакция (склероз) субхондральной кости и формирование остеофитов на краях суставных поверхностей. Сустав можно рассматривать как самостоятельный орган и все его составляющие вовлекаются при возникновении ОА, при этом наблюдается воспаление синовиальной оболочки и энтезисов, дегенерация менисков, слабость периапарткулярных мышц, изменения в нейросенсорной системе [1].

ОА лидирует по своей распространенности среди других ревматических болезней и имеет тенденцию к нарастанию, что, во-многом, связано с увеличением продолжительности жизни населения. Примерно 10% населения земного шара страдают ОА. У лиц старше 50 лет клинические и/или рентгенологические симптомы ОА выявляются в 50%. В возрасте старше 70 лет рентгенологические признаки ОА находят у 90% женщин и у 80% мужчин, а после 75 лет – у всех без исключения. По данным одного из последних крупных исследований по эпидемиологии ОА в Европе - Zoetermeer Community Survey, распространенность ОА коленного сустава по рентгенологическим критериям составила 14 100/100 000 у мужчин и 22 800/100 000 – у женщин старше 45 лет. Распространенность ОА тазобедренного сустава и суставов кистей существенно ниже. Например, в Швеции распространенность коксартроза составляет 1945/100 000 у мужчин и 2305/100 000 – у женщин старше 45 лет. ОА является основной причиной инвалидизации пожилых людей, которые составляют примерно 15% от всего населения мира [2]. В США, как и в других странах распространенность ОА неуклонно растет, причем если в 1995 г. было зарегистрировано 21 млн больных с таким диагнозом, то в настоящее время – 27 млн [1].

Хотя ОА рассматривается в качестве основного дегенеративного заболевания суставов, однако имеются убедительные данные, позволяющие рассматривать его как нозологическую форму, в патогенезе которой важная, а возможно и определяющая, роль принадлежит персистирующему воспалению в тканях сустава с развитием хондрита, остита, синовиита

и периапартрита. Это воспаление способствует прогрессированию морфологических изменений, в том числе прогрессированию структурных изменений гиалинового хряща с его дегенерацией и уменьшением объема [3]. Воспалительный процесс в тканях сустава при ОА индуцируется большим спектром провоспалительных медиаторов. Среди медиаторов, ответственных за прогрессирование этого заболевания, ключевое значение имеет интерлейкин-1 β (IL-1 β), который экспрессируется в пораженном ОА хряще и стимулирует выработку металлопротеиназ (ММП). IL-1 β угнетает экспрессию ингибиторов ММП, синтез коллагена и протеогликанов, способствует синтезу активатора плазминогена и в то же время стимулирует синтез и высвобождение некоторых эйкозаноидов, включая простагландины и лейкотриены [4]. Этот цитокин определяет уровень каталитического процесса при ОА и стимулирует продукцию других провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8).

Теперь установлено, что наиболее ранними гистопатологическими изменениями при ОА является уменьшение содержания макромолекул матрикса хряща, в частности коллагена и аггрекана. Эти изменения, по-видимому, обусловлены повышенным уровнем протеолитических энзимов, синтезируемых хондроцитами. Среди протеаз, ответственных за матриксную деградацию, наибольшее значение принадлежит семейству МПП [4]. Из этого семейства, прежде всего, коллагеназы (энзимы, ответственные за деградацию коллагена) и аггреканызы (энзимы, ответственные за расщепление аггрекана) играют ведущую роль в деградации внеклеточного матрикса. Повышение уровня коллагеназ (коллагеназы-1 (ММП-1), коллагеназы-2 (ММП-8) и коллагеназы-3 (ММП-13) определяется в остеоартрозном хряще, подтверждая их значение при этом заболевании. Активно изучается специфичность каждой из коллагеназ, но ведущее значение, по-видимому, имеет высокая активность коллагеназы-3 (ММП-13) [5]. Из аггреканыз наибольшее значение в деградации хряща принадлежит аггреканызу-1 (ADAMTS-4) и аггреканызу-2 (ADAMTS-5). В патогенезе ОА принимают участие и другие энзимы, например энзимы семейства серин-зависимых протеаз, которые функционируют как активаторы ММП. К этим энзимам относятся и катепсин.

Структурные изменения матрикса хряща протеолитическими энзимами ведут к высвобождению большого количества макромолекулярных его фрагментов и неоантигенов, которые локализируются в синовиальной жидкости и ведут к развитию синовиита. В свою очередь, воспаленная синовиальная оболочка экспрессирует медиаторы, способствующие хрящевой деструкции, что, в свою очередь, приводит к еще более выраженному воспалению суставных тканей [4]. Таким образом, при ОА наблюдается тесная взаимосвязь и взаимообусловленность как дегенерации суставного хряща, так и воспалительного процесса в тканях сустава. Эти данные являются ключом для проведения рациональной терапии этого заболевания.

Клиническая картина ОА, в первую очередь, связана с его локализацией. Наиболее значимыми клиническими проявлениями ОА являются боли в суставах и ограничение их подвижности. Боль в суставах представляет собой наиболее яркий признак этого заболевания. Она носит механический характер, усиливаясь при физической нагрузке или к концу дня. Но боль при этом заболевании может быть и воспалительного типа, что обычно наблюдается при

развитии вторичного артрита (синовита). Причины ее появления чрезвычайно многообразны и обусловлены заинтересованностью в патологическом процессе кости (периостит, субхондральные переломы, повышение внутрикостного давления), синовиальной оболочки (воспаление, раздражение чувствительных нервных окончаний остеофитами) и периартикулярных тканей (мышечный спазм, нестабильность сустава). Причиной боли могут быть и другие факторы, например, снижение сопротивляемости субхондральной кости к нагрузке, неравномерное распределение нагрузки на различные отделы суставов, дегенеративные изменения в периартикулярных тканях, нарушения кровообращения суставов. Утренняя скованность наблюдается при ОА коленных и/или тазобедренных суставов и обычно в продвинутую стадию заболевания, при этом ее длительность не превышает 30 мин. Помимо вышеперечисленных симптомов для ОА характерны также периартикулярный хруст, костные разрастания с формированием узелков Гебердена или Бушара, нестабильность суставных поверхностей с развитием варусной или вальгусной деформации коленных суставов, *halux valgus*.

Большое значение в диагностике ОА принадлежит рентгенологическому методу. Выделяют обязательные и необязательные рентгенологические признаки. Обязательные признаки включают сужение суставной щели, остеофиты на краях суставных поверхностей, субхондральный остеоэксоз, а необязательные – кистовидные просветления костной ткани, деформацию костей, подвывихи суставов, обызвествленные хондромы, периартикулярные оссификаты и околосуставной дефект костной ткани. Наиболее информативным симптомом является сужение суставной щели, которое отображает уменьшение объема суставного хряща. Что же касается околосуставного дефекта кости (эрозии), то этот симптом встречается только при локализации процесса в мелких суставах кисти. Для выбора рациональной терапии важно не только выявление рентгенологических симптомов ОА, но и его стадии. Определение рентгенологических стадий ОА проводится по J.Kellgren и J.Lawrence. При 0 стадии рентгенологические изменения отсутствуют, при I – они сомнительны, при II – имеются минимальные изменения: небольшое сужение суставной щели и единичные остеофиты. III стадия характеризуется умеренными изменениями, что проявляется в умеренном сужении суставной щели и множественных крупных остеофитах. При IV стадии наблюдаются выраженные изменения, при этом суставная щель почти не прослеживается, а остеофиты носят грубый характер.

Проведение эффективной терапии ОА представляет трудную задачу, что связано с характерным хроническим и неуклонно прогрессирующим течением этого заболевания, подчас без каких-либо видимых предрасполагающих факторов. Но все же следует делать все возможное, чтобы изменить такое течение и предупредить серьезные структурные изменения в тканях сустава. Такая точка зрения требует проведения комплексной длительной, практически постоянной терапии, воздействующей на основные звенья развития и прогрессирования ОА.

Основными направлениями лечения являются: а) устранение внешних причин, способствующих развитию ОА и его прогрессированию; б) воздействие на проявления реактивного артрита, что предусматривает назначение противовоспалительной терапии; в) влияние на обмен суставного хряща, т.е.

Найз®

Нестероидный противовоспалительный препарат нового поколения
(селективный ингибитор ЦОГ-2)



упаковок препарата с 2002 года

Доверие, основанное на опыте



* **Данные продаж бренда Найз за период 1 квартал 2002 – 1 квартал 2009. Количество указано в упаковках.**

Источник: ЦМИ «Фармэксперт» —
Мониторинг розничных продаж ЛС в России

Представительство в России:
Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.
115035, Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1
Тел.: (495) 795 3939, 783 2901.
Факс: (495) 795 3908.
www.drreddys.ru.
E-mail: inforus@drreddys.com

проведение терапии противоартрозными препаратами замедленного действия; г) восстановление функции пораженных суставов, заключающееся в применении большого спектра реабилитационных мероприятий, включая и методы хирургической коррекции.

Медикаментозные препараты, используемые в терапии первичного ОА, делятся на две основные группы: *симптом-модифицирующие и структурно-модифицирующие*. Симптом-модифицирующие препараты подразделяются, в свою очередь, на быстродействующие и медленнодействующие. К первым относятся *нестероидные противовоспалительные препараты* (НПВП), анальгетики (простые и опиоидные), а также глюкокортикостероиды, которые при этом заболевании должны применяться внутрисуставно или периартикулярно и как можно реже (не более 3–4 введений в один сустав на протяжении 1 года). Что же касается структурно-модифицирующих (базисных, хондропротективных, хондромодулирующих) средств, то они способны контролировать течение заболевания, стабилизировать или даже приводить к обратному развитию имеющиеся изменения в тканях сустава. Если первая группа препаратов направлена на ликвидацию боли в суставах или значительному уменьшению их интенсивности, а также восстановлению функции опорно-двигательного аппарата, то вторая – на замедление темпов прогрессирования заболевания и нормализацию структуры гиалинового хряща. Хондропротективные препараты, в свою очередь, активно влияют на основные симптомы ОА, т.е. им присущ и симптом-модифицирующий эффект. Кроме того, все они продолжают оказывать терапевтический эффект и после прекращения приема (от нескольких недель до нескольких месяцев), т.е. обладают так называемым последствием, что позволяет применять их прерывистыми курсами различной продолжительности.

Большое значение в лечении ОА придается НПВП. При разных его локализациях они выступают в качестве неотъемлемой составляющей комплексной терапии этого заболевания и являются наиболее значимыми симптом-модифицирующими препаратами быстрого действия. Согласно рекомендации EULAR 2003 г. по лечению больных с ОА коленного и тазобедренного суставов, НПВП более эффективны, чем плацебо или парацетамол, что относится, прежде всего, к их анальгетическому действию [6]. В то же время в этих рекомендациях подчеркивается, что назначение НПВП обосновано только при клинически выраженном синовите, а также при наличии резистентности к простым и опиоидным анальгетикам или парацетамолу, но и в

таких ситуациях лечение препаратами этой группы следует проводить короткими курсами.

Биологическая активность НПВП обусловлена различными по своему патогенезу механизмами, многие из которых не связаны с ингибированием простагландинов. Так, они подавляют функцию нейтрофилов и взаимодействие лейкоцитов с эндотелием сосудов, угнетают активацию NF-κB (фактора транскрипции), который является регулятором синтеза провоспалительных цитокинов, подавляют пролиферацию некоторых клеток и индуцируют их апоптоз, угнетают активность металлопротеиназ [7]. Трудно представить, чтобы все эти факторы были ответственны только за симптоматическое действие НПВП.

НПВП характеризуются различными механизмами воздействия на гиалиновый хрящ, но в преобладающем большинстве они угнетают его метаболизм [8, 9]. Так, салицилаты, ибупрофен и напроксен ингибируют синтез основных компонентов матрикса хряща, включая синтез протеогликанов, гликозаминогликанов (ГАГ) и гиалуроната, а также увеличивают их высвобождение. Индометацин ингибирует гликозилтрансферазу, которая участвует в синтезе полисахаридных цепей протеогликанов, а также нарушает скорость инкорпорирования в них сульфатов. Напроксен достоверно уменьшает содержание протеогликанов и влияет на активность ММП в суставе хряща, как это свойственно и нимесулиду. Негативное влияние НПВП на хрящ осуществляется также за счет нарушения окислительного фосфорилирования в митохондриях, активации цАМФ-зависимой киназы А, нарушения белок-белковых взаимодействий на уровне клеточной мембраны. Преобладающее большинство НПВП ингибируют NO-индуцированный апоптоз, причем независимо от ингибции циклооксигеназы-2 (COX2) и продукции простагландина E2 (PGE2). Представленные данные дали основание экспертам European Group for the Respect and of Ethics and Excellence in Science (GREES) сделать заключение о том, что пока еще нет достаточно убедительных данных, свидетельствующих о благоприятном действии на хрящевую ткань широко применяющихся НПВП (диклофенак, напроксен) и селективных ингибиторов ЦОГ-2 [10]. Следует отметить и широкий спектр нежелательных явлений, нередко встречающийся при длительном лечении НПВП и, особенно, у больных пожилого возраста, т.е. в том возрасте, в котором ОА встречается наиболее часто.

Как известно, НПВП являются одними из наиболее эффективных и особенно широко применяющихся средств патогенетической терапии острой или хронической боли, возникающей вследствие

Информация о препарате	<p>НАЙЗ® (Д-р Редди`с Лабораторис Лтд, Индия) Нимесулид Таблетки 100 мг; суспензия 50 мг/5 мл; Гель 1% для наружного применения</p>
<p>ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП).</p>	<p>ПОКАЗАНИЯ <i>Таблетки</i> 100 мг, 50 мг: ревматоидный артрит, остеоартроз, артриты различной этиологии, артралгии, миалгии, послеоперационные и посттравматические боли, бурсит, тенденит, альгодисменорея, зубная и головная боль.</p>
<p>ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ Селективный конкурентный ингибитор циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и выраженное жаропонижающее действие. Способен подавлять синтез интерлейкина-6 и урокиназы, препятствуя разрушению хрящевой ткани. Ингибирует синтез металлопротеаз (эластазы, коллагеназы), предотвращая разрушение протеогликанов и коллагена хрящевой ткани. При местном применении вызывает исчезновение или уменьшение болей в месте нанесения, в том числе болей в суставах, уменьшает утреннюю скованность и припухлость суставов. Способствует увеличению объема движений.</p>	<p><i>Гель</i>: воспалительные заболевания опорно-двигательной системы, мышечные боли ревматического и неревматического происхождения, посттравматическое воспаление мягких тканей и опорно-двигательного аппарата.</p> <p>Разделы: Противопоказания, Побочное действие, Взаимодействие, Передозировка – см. в инструкции по применению препарата.</p>

Маркеры воспаления и дегградации хряща при лечении нимесулидом ОА			
Параметр	До лечения	Через 3 нед	p
СОМР, мкг/мл	1,61±0,40	1,45 ±0,40	<0,05
ММП-1, нг/мл	6,50±4,47	5,05±3,86	Нд
ММП-3, нг/мл	21,11±16,42	14,66±12,42	<0,01
ММП-8, нг/мл	14,54±9,48	14,54±8,11	<0,05

тканевого повреждения и воспаления. К этой группе препаратов относится нимесулид. Среди селективных ЦОГ-2 ингибиторов наиболее известен генерик нимесулида – Найз (д-р Редди'с Лабораторис Лтд), который успешно прошел постмаркетинговые исследования в России и широко используется при ревматических заболеваниях как эффективный НПВП, имеющий хорошую переносимость и высокую безопасность.

Нимесулид (4-нитро-2-феноксиметан сульфонида) является НПВП из класса сульфонида. Он относится к селективным ингибиторам ЦОГ-2 и тормозит синтез простагландинов в очаге воспаления. Угнетающее влияние на ЦОГ-1 у нимесулида менее выражено. Особенностью препарата является быстрое его распределение во всех тканях организма и быстрое начало анальгетического действия, низкая токсичность, хорошая переносимость [11, 12]. Этот препарат, как и другие НПВП, обладает противовоспалительным, анальгетическим и антипиритическим действием. Биологические эффекты нимесулида следующие [13–15]:

- Преимущественно ингибирует ЦОГ-2;
- Тормозит синтез простагландинов в очаге воспаления;
- Тормозит агрегацию и адгезию лейкоцитов к эндотелию;
- Влияет на синтез активатора плазминогена (191);
- Модулирует функциональную активность лейкоцитов и ингибирует хемотаксис;
- Снижает синтез и высвобождение ФНО-α, ИЛ-6;
- Обладает хондропротективной активностью;
- Влияет на апоптоз хондроцитов;
- Подавляет синтез урокиназы;
- Ингибирует синтез металлопротеиназ (эластазы, коллагеназы);
- Регулирует активность глюкокортикоидных рецепторов;
- Обладает антиоксидантными свойствами за счет уменьшения активности пероксидазы;
- Торможение высвобождения гистамина базофилами и тучными клетками.

Наибольший интерес представляет тот факт, что наряду с ингибцией ЦОГ нимесулид обладает широким спектром ЦОГ-независимых эффектов [14]. Так, его хондропротективная активность обусловлена влиянием препарата на апоптоз хондроцитов. Известно, что при ОА наблюдается интенсификация апоптоза клеток хряща, что приводит к снижению синтеза протеогликанов и гликозаминогликанов, а также к кальцификации матрикса [14]. Имеются данные, что нимесулид в низких концентрациях предохраняет хондроциты от апоптоза. Полагают, что этот эффект опосредуется антиоксидантными свойствами нимесулида. Подавление синтеза супероксидных радикалов, в свою очередь, вызывает ингибирование активности каспазы-3, принимающей участие в развитии апоптоза многих клеток, включая хондроциты. В то же время необходимо подчеркнуть, что многие эффекты нимесулида проявляются только в высоких концентрациях, и их истинное фармакологическое значение требует дополнительных подтверждений [14, 15].

Нимесулид широко применяется для лечения заболеваний суставов и позвоночника различного генеза как у взрослых, так и в педиатрической практике. В многочисленных контролируемых рандомизированных исследованиях он показал выраженную противовоспалительную активность при ревматоидном артрите, серонегативных спондилоартритах, острых приступах подагрического артрита. По своему противовоспалительному действию он не менее активен, чем традиционные НПВП. Кроме того, нимесулид является эффективным анальгезирующим средством.

Короткий курс лечения нимесулидом (в среднем 12 дней) у 23 000 больных ОА способствовал существенному уменьшению интенсивности боли и скованности, а также снижению на 50% суточной потребности в парацетамоле [16]. Преобладающее большинство больных этого исследования распенили эффект такой терапии как хороший или превосходный. В длительных сравнительных исследованиях, продолжительностью от 6 до 12 мес, нимесулид при ОА по своей эффективности не уступал традиционным НПВП (диклофенаку и напроксену [17, 18]).

Интересным представляется исследование влияния нимесулида на концентрацию матриксных металлопротеаз (ММП-1, ММП-8, ММП-13) у больных ОА, т.е. тех, которые имеют ключевое значение в дегградации коллагена II типа [19]. Как уже было указано выше, из протеиназ, способствующих дегградации хряща, особый интерес представляют именно матриксные ММП. Авторы этой работы изучали также СОМР (олигомерный матриксный протеин хряща), содержание которого хорошо коррелирует с наличием синовита и может служить в качестве диагностического или прогностического маркера для установления начала ОА или его прогрессирования. Нимесулид в дозе 100 мг два раза в сутки назначался для лечения рентгенологически доказанного и клинически выраженного артроза коленного или тазобедренного сустава, сопровождающегося болью и нарушением функции. Длительность терапии составила 3 нед. ММП-1, ММП-3 и ММП-8, а также концентрацию СОМР измеряли методами иммунного анализа, а интенсивность боли оценивали по шкале WOMAC.

Спустя 3 нед наблюдалось достоверное снижение сывороточного уровня СОМР, а также всех исследуемых ММП, причем снижение ММП-3 и ММП-8 оказалось статистически достоверным (таблица). Положительная динамика метаболических нарушений сопровождалась заметным снижением интенсивности боли и более высокой оценкой состояния больными по шкале WOMAC.

Таким образом, основным механизмом противовоспалительного и анальгезирующего действия нимесулида является ингибирование синтеза простагландинов. Однако, помимо преимущественного подавления ЦОГ-2, особый интерес представляет ингибирование ММП. По-видимому, нимесулид подавляет катаболизм хрящевой ткани за счет механизма, не связанных с простагландинами. С представленных позиций нимесулид можно рас-

смагивать как средство патогенетической терапии ОА. Его применение направлено как на снижение воспалительного процесса в тканях сустава, так и на уменьшение дегградации хряща, т.е. на основные параметры, ответственные за хроническое прогрессирующее течение этого заболевания. Здесь же уместно отметить, что в настоящее время общепринятой является точка зрения, согласно которой воспаление синовиальной оболочки, хотя и не является первичной мишенью при ОА, но способствует его прогрессированию [4]. Эти данные еще более делают целесообразным назначение НПВП при этом основном дегенеративном заболевании суставов.

Литература

1. Compendium on Rheumatic Diseases. BMJ. Publishing Group and European League Against Rheumatism, 2009.
2. Huskisson EC. Nimesulide, a balanced drug for treatment for treatment of osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2001; 19: Suppl 22: 21–5.
3. Van den Berg WB. Pathophysiology of osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2000; 67: 555–6.
4. Martel-Pelletier J, Pelletier J-P. Inflammatory factors involved in osteoarthritis. In: *Osteoarthritis, Inflammation and Degradation: A Continuum*. IOS Press. 2007; 3–13.
5. Tardif G, Reboul P, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Ten years in the life of an enzyme: the story of the human MMP-13 (collagenase-3). *Mod Rheumatol* 2004;14: 197–204.
6. Jordan KM, Arden NK, Doherty M et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003; 62: 1145–1155.
7. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. М.: Литтерра, 2003.
8. Ding C. Do NSAID affect the progression of osteoarthritis? *Inflammation* 2002; 26: 139–42.
9. Mastbergen SC, Bijlsma JW, Lefeber FP. Selective COX-2 inhibition is favorable to human early and late stage osteoarthritis cartilage: a human in vitro study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005; 13: 519–26.
10. Recommendations for the registration of drug used in the treatment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1996; 55: 552-7.
11. Каратеев А.Е., Барскова В.Г. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка. *Consilium medicum*. 2007; 2: 60–4.
12. Пахомова И.Г. Эффективность нимесулида при эзофагогастропатиях и поражениях печени, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии* 2008; 6: 33–40.
13. Famaey JP. *In vitro* and *in vivo* pharmacological evidence of selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide: An overview. *Inflamm res*. 1997; 46: 437–46.
14. Насонов ЕЛ Перспективы применения нового нестероидного противовоспалительного препарата нимесулид. *Клин. Фармакол Терапия* 1999;8: 65–9.
15. Bennet A, Villa G. Nimesulid: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. *Exp. Opin. Pharmacotherapy*. 2000; 1: 277–86.
16. Pochobradsky MG, Mele G, Beretta A. Post marketing survey of nimesulide in the short-term treatment of osteoarthritis. *Drugs Expl Clin Res*. 1991; 17 (3): 197–204.
17. Huskisson E, Macciocchi A, Rahlfs V et al. Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalence study. *Curr Ther Res*. 1999; 60: 253–65.
18. Kriegel W, Korff K, Ehrlich J et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. *Int J Clin Pract*. 2001; 55 (8): 510–4.
19. Kullich WC, Niksic F, Clein G. Effects of nimesulide on metalloproteinases and matrix degradation in osteoarthritis: a pilot clinical study. *IJCP*. 2002; Suppl 128: 24–9.