

ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ЭФФЕКТЫ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Е.Л. Насонов

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Для уменьшения боли в ревматологии используют несколько классов лекарственных средств: "простые" анальгетики - парацетамол (ацетаминофен), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые объединяются общим термином ненаркотические анальгетики, реже центральные анальгетики (трамадол), а также широкий спектр лекарственных препаратов, обладающих не прямой, а опосредованной анальгетической активностью (глюкокортикоиды, колхицин, антидепрессанты, кальцитонин и др.) [1-3].

В последние годы возможности "анальгетической" терапии существенно расширились. Это во многом связано с разработкой нового класса НПВП - так называемых селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ)-2. Эти препараты не уступают по эффективности "неселективным" НПВП, но менее токсичны, в первую очередь, в отношении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [4-13].

Доказано, что ведущий механизм, определяющий как эффективность, так и токсичность НПВП, связан с подавлением активности ЦОГ - фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины (ПГ), простациклин (PGI_2) и тромбоксан (TXA_2). Идентифицированы две основные изоформы ЦОГ, которые обозначаются как ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [14,15]. Первая (ЦОГ-1) постоянно присутствует в большинстве тканей (хотя и в различном количестве), относится к категории "конститутивных" ("структурных") ферментов, регулирующих физиологические эффекты ПГ. Напротив, ЦОГ-2 в норме в большинстве тканей не обнаруживается, но ее уровень существенно увеличивается на фоне развития воспаления. Ингибирование ЦОГ-2 рассматривается как один из важных механизмов противовоспалительной и анальгетической активности НПВП, а ЦОГ-1 - развития побочных реакций [14]. Поэтому высокую эффективность и токсичность "стандартных" НПВП связывают с их низкой селективностью, то есть способностью в одинаковой степени подавлять активность обеих изоформ ЦОГ. Однако в последние годы появились новые факты о роли ЦОГ-зависимого синтеза ПГ в норме и патологии и ЦОГ-независимых механизмах эффективности и токсичности НПВП. Точка зрения о том, что ЦОГ-1 является "физиологическим", а ЦОГ-2 "патологическим" ферментами в настоящее время пересматривается [5,13,14]. Получены данные о физиологической роли ЦОГ-2 зависимого синтеза ПГ в заживлении язв, "адаптивной цитопротекции" клеток ЖКТ к токсическим веществам и стрессу, регуляции овуляции, функции почек, синтеза PGI_2 клетками эндотелия сосудов, репарации переломов костей скелета.

По селективности в отношении изоферментов ЦОГ ненаркотические анальгетики условно подразделяются на следующие группы (таблица).

Поскольку НПВП нередко назначаются лицам пожилого возраста, которые часто страдают сопутствующими забо-

Таблица
Группы ненаркотических анальгетиков в зависимости от селективности к изоферментам ЦОГ

Группы препаратов	Пример
Ингибиторы ЦОГ-1/2	НПВП
Ингибиторы ЦОГ-2	Коксибы (целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, эторикоксиб, лумиракоксиб) Другие (мелоксикам, нимесулид, этодоллак)
Ингибиторы ЦОГ-1*	Низкие дозы аспирина

* блокирует ЦОГ-1 зависимую агрегацию тромбоцитов, но не обладает противовоспалительной и анальгетической активностью.

леваниями (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и сахарным диабетом), увеличивающими риск кардиоваскулярных ишемических катастроф, особое внимание в последние годы уделяется кардиоваскулярной безопасности НПВП и, в первую очередь, ингибиторов ЦОГ-2 [15,16]. Действительно, исходя из некоторых теоретических предпосылок, сосудистые эффекты ингибиторов ЦОГ-2 как бы противоположны действию аспирина в низких дозах [17]. Они могут снижать ЦОГ-2 зависимый синтез PGI_2 клетками сосудистого эндотелия, но не влияют на ЦОГ-1 зависимый синтез TXA_2 тромбоцитами (рис 1). Это может приводить к нарушению баланса PGI_2/TXA_2 , что способствует активации, адгезии и агрегации тромбоцитов, а следовательно, увеличению тромбообразования. Вероятность этого механизма получила определенное подтверждение в исследовании Y. Cheng и соавт. [18] у мышей, дефицитных по PGI_2 (IP) рецепторам или TXA_2 (TP) рецепторам. Ока-

Рис. 1
Действие НПВП и ЦОГ-2 ингибиторов на синтез TxA_2 и PGI_2



залось, что у IP - дефицитных мышей наблюдается увеличение индуцированной повреждением сосудистой пролиферации и агрегации тромбоцитов по сравнению с мышами, дефицитными по TP рецепторам или мышами, получавшими антагонисты TP рецепторов. Имеются и другие экспериментальные данные, свидетельствующие о потенциально неблагоприятном влиянии ингибиторов ЦОГ-2 на сердечно-сосудистую систему. Было показано, что целекоксиб увеличивает частоту образования тромба на модели экспериментального повреждения коронарной артерии у собак [19], а экспрессия ЦОГ-2 играет важную роль в защите миокарда в позднюю фазу ишемического preconditionирования [20]. В то же время необходимо подчеркнуть, что роль PGI_2 как ингибитора агрегации тромбоцитов *in vivo* до конца не доказана, поскольку его реальная концентрация в системной циркуляции существенно ниже, чем это необходимо для эффективной ингибиции агрегации тромбоцитов. Кроме того, PGI_2 - лишь одна из многочисленных молекул, синтезирующихся эндотелием, которые подавляют адгезию и агрегацию тромбоцитов [21,22]. Это дает основание предположить, что его ингибиция может быть явно недостаточно для развития тромбозов на фоне лечения ингибиторами ЦОГ-2 [22].

Большой научный и общественный резонанс вызвали материалы исследования VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research), свидетельствующие о более высокой частоте развития "не-фатального" инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с ревматоидным артритом (РА), получавших рофекоксиб (0.5%), чем НПВП (напроксен) (0.1%) ($p < 0.05$) [23], описание случаев развития тромбозов у 4 пациентов системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом, получавших целекоксиб [24] и, наконец, публикация D. Mukherjee и соавт. [16]. Эта группа известных американских кардиологов на основании анализа результатов клинических испытаний рофекоксиба [23] и целекоксиба [7] пришла к заключению, что кардиоваскулярные осложнения являются класс-специфическими побочными эффектами ингибиторов ЦОГ-2. Однако увеличение риска тромбозов у пациентов РА и остеоартрозом на фоне лечения ингибиторами ЦОГ-2 не подтверждается при мета-анализе результатов их применения в клинической практике [25-30]. Более того, по мнению многих авторов анализ, проведенный D. Mukherjee и соавт., страдает существенными методическими погрешностями [27,31]. В частности, не учитывался тот факт, что пациенты, страдающие РА, имеют существенное увеличение риска кардиоваскулярных осложнений, независимо от приема НПВП. Кроме того, число пациентов, включенных в исследования CLASS и VIGOR, было недостаточным для оценки риска гастроэнтерологических побочных эффектов, но не кардиоваскулярных осложнений. Способность целекоксиба индуцировать развитие тромбозов при СКВ также не нашла подтверждения в более поздних исследованиях [32]. Выказано предположение, что результаты исследования VIGOR объясняются не "тромбогенной" активностью рофекоксиба, а "аспирино-подобным" действием напроксена или вообще носят случайный характер [15]. Действительно, напроксен в большей степени подавляет синтез TXA_2 (95%) и агрегацию тромбоцитов (88%), чем другие НПВП [33,34]. По данным M. Konstam и соавт [26], проанализировавших результаты применения рофекоксиба у 28000 пациентов, риск кардиоваскулярных осложнений на фоне лечения рофекоксибом не отличался от плацебо (OR=0.84) и НПВП (OR=0.79), но был выше, чем у пациентов, принимавших напроксен (OR=1.69). К сходным выводам о более выраженном "кардиопротективном" действии напроксена по сравнению с другими неселективными НПВП пришли и другие исследователи [35-38].

Следует однако подчеркнуть, что данные, касающиеся связи между приемом НПВП и риском кардиоваскулярных осложнений, остаются весьма противоречивыми. По мнению одних авторов прием любых НПВП (в сочетании или

Рис. 2
Сердечно-сосудистые и почечные побочные эффекты мелоксикама и стандартными НПВП

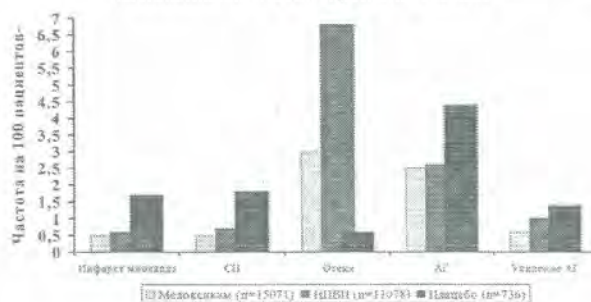
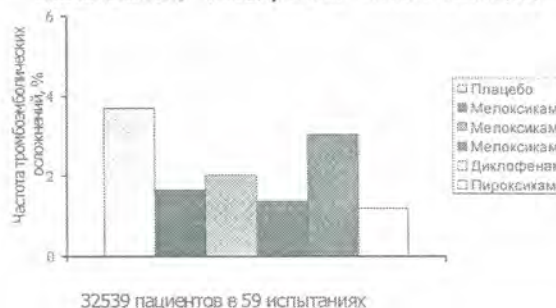


Рис. 3
Тромбоэмболические осложнения на фоне лечения мелоксикамом, "стандартными" НПВП и плацебо



без низких доз аспирина) снижает риск кардиоваскулярных осложнений у пациентов, перенесших острый ИМ [38,39], в то время как другие не выявили влияния НПВП (включая напроксен) на частоту развития этих осложнений [40,41]. Недавно было показано, что прием НПВП не влияет на риск развития ишемического и геморрагического инсульта [42]. Как видно из рис 2 и 3, прием мелоксикама не приводит к увеличению риска кардиоваскулярных катастроф по сравнению с со стандартными НПВП.

Таким образом, вопрос о том, способствует ли лечение НПВП (и особенно ингибиторами ЦОГ-2) увеличению риска сосудистых осложнений или, наоборот, обладают ли некоторые НПВП "аспириноподобным" кардиопротективным действием, остается открытым. В настоящее время пациентам, принимающим НПВП (независимо от их ЦОГ-селективности), которые имеют кардиоваскулярные факторы риска, рекомендуется профилактическое назначение низких доз аспирина [21]. Предполагается, что при выборе НПВП необходимо учитывать, что некоторые из них, например, ибупрофен и индометацин, обладают способностью отменять "антитромботический" эффект низких доз аспирина [43], в то время как другие (кетопрофен, диклофенак), а также "селективные" ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб) не обладают этим действием [43-46]. Способность ибупрофена отменять антиагрегационный эффект аспирина недавно была подтверждена в эпидемиологических исследованиях.

В противоположность представленным выше материалам о потенциально неблагоприятных последствиях нарушения баланса PGI_2/TXA_2 под влиянием ингибиторов ЦОГ-2 на сердечно-сосудистую систему, в последние годы получены данные о важной роли ЦОГ-2 в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов. Поскольку по современным представлениям атеросклероз рассматривается как хроническое воспалительное заболевание сосудов [47,48], это позволяет по-новому взглянуть на перспективы применения ингибиторов ЦОГ-2 в ревматологии и кардиологии. В этой связи следует напомнить, что

хронический воспалительный процесс создает предпосылки для ускоренного развития атеросклероза при ревматических заболеваниях [49].

Установлено, что в атеросклеротической бляшке (у человека и экспериментальных животных) наблюдается гиперэкспрессия ЦОГ-2, а ингибция ЦОГ-2 снижает активность сосудистого воспаления [50-53,57]. Полагают, что подавление ЦОГ-2 зависимого воспалительного компонента атеросклеротического поражения сосудов приводит к улучшению функции эндотелия (например, за счет увеличения синтеза оксида азота и уменьшения окислительного стресса) и способствует атеросклеротической стабилизации бляшки [53]. Действительно, по данным экспериментальных исследований у мышей с дефицитом липидов низкой плотности (ЛНП)-рецепторов, у которых на фоне приема продуктов питания с высоким содержанием жира развивается тяжелое атеросклеротическое поражение сосудов, введение индометацина и рофекоксиба тормозит прогрессирование атеросклероза [52]. Этот эффект наблюдался несмотря на подавление PGI_2 рофекоксибом. Имеются данные, что ингибиторы ЦОГ-2 улучшают функцию миокарда при экспериментальном ИМ [54]. В недавних исследованиях было показано, что у пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца (в среднем стенозирование >2.6 коронар-

ных артерий) назначение целекоксиба приводит к существенному улучшению эндотелий-зависимой вазодилатации ($p=0.026$), снижению концентрации С-реактивного белка ($p=0.019$) и оЛНП ($p=0.028$) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [55]. Совсем недавно были получены данные о том, что мелоксикам (как и другой ингибитор ЦОГ-2 SC58125) в отличие от аспирина не усиливают постинфарктную дисфункцию миокарда *in vitro* [56].

В этой связи особый интерес представляют недавно полученные данные о благоприятном эффекте мелоксикама у пациентов с острым коронарным синдромом [58]. В это проспективное рандомизированное слепое исследование было включено 120 пациентов с острым коронарным синдромом (без сегмента ST), половине из которых на фоне стандартной терапии (аспирин и гепарин) вводили мелоксикам (вначале внутривенно, а затем перорально), а половине плацебо. У пациентов, получавших мелоксикам, наблюдалось существенное снижение частоты рецидивов стенокардии, ИМ и летальных исходов ($p=0.007$), а также потребности в реваскуляризации в течение 30 и 90 дней после сосудистой катастрофы.

Истинное место ингибиторов ЦОГ-2 в лечении коронарной патологии при ревматических заболеваниях и при не связанных с ними коронарных синдромах требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулес ВГ, Сычев ДА. Клиническая фармакология ненаркотических анальгетиков. Клин. фармакол. тер. 2002, 5, 73-78.
2. Насонов Е.Л. Фармакотерапия боли: взгляд ревматолога. Консилиум, 2000, 1, 1-10.
3. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине) Москва, "Анко", 2000, 143.
4. Насонов Е.Л., Цветкова Е.С., Тов Н.Л. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2: новые перспективы лечения заболеваний человека. Тер. архив, 1998, 5, 8-14.
5. Насонов Е.Л. Специфические ингибиторы ЦОГ-2: решенные и нерешенные проблемы. Клин. фармакол. тер., 2000, 1, 57-64.
6. Bombardier C. An evidence-based evaluation of the gastrointestinal safety of coxibs. Am. J. Med., 2002, 89, (suppl.), 3D-9D.
7. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study. JAMA, 2000, 284, 1247-1255.
8. Goldstein H, Silverstein FE, Agarwal NM et al. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcers with celecoxib: a novel COX-2 inhibitors. Am. J. Gastroenterol., 2000, 95, 1681-1690.
9. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. Am. J. Med., 1999, 107 (6A), 48S-54S.
10. Wolfe F, Anderson J, Burke TA et al. Gastroprotective therapy and risk of gastrointestinal ulcers: risk reduction by COX-2 therapy. J. Rheumatol., 2002, 29, 467-473.
11. Zeidler H, Kalwasser JP, Leonard JP. et al. Prescription and tolerability of meloxicam in day-to-day practice. Postmarketing observational cohort study of 13307 patients in Germany. J. Clin. Rheumatol., 2002, 8, 1-11.
12. National Institute of Clinical Excellence. Guidance on the use of cyclo-oxygenase (COX) 2 selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Technology Appraisal Guidance - No. 27. London Government publication, 2001.
13. Feuba DA. Gastrointestinal safety and tolerability of non-selective nonsteroidal anti-inflammatory agents and cyclooxygenase-2 selective inhibitors. Cleveland Clinic J. Med., 2002, 69, suppl 10, SI-31-SI-39.
14. Crofford LJ, Lipsky PE, Brooks P. et al. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. Arthr. Rheum., 2000, 43, 3157-33160.
15. Fitzgerald GA, Patrono C. The Coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. New Engl. J. Med., 2001, 345, 433-442.
16. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. JAMA, 2001, 286, 954-959.
17. McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, et al. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitors of COX-2. PNAS, 1999, 96, 272-277.
18. Cheng Y, Austin SC, Rocca B. et al. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A2. Science, 2002, 296, 539-541.
19. Hennen JK, Huang J, Barrett TD. et al. Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on vascular response and thrombosis in canine arteries. Circulation, 2001, 104, 820-825.
20. Shinmura K, Tang XL, Wang Y et al. Cyclooxygenase-2 mediates the cardioprotective effects of the late phase ischemic preconditioning in conscious rabbits. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 2000, 97, 10197-10202.
21. Baigent C, Patrono C. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors, aspirin, and cardiovascular disease. A reappraisal. Arthr. Rheum., 2003, 48, 12-20.
22. Marcus AJ, Broekman MJ, Pinsky GJ. COX inhibition and thromboregulation. New Engl. J. Med., 2002, 347, 1025-1026.
23. Bombardier C, Lane L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. New Engl. J. Med., 2000, 343, 1520-1528.
24. Crofford LJ, Oates JC, McCune WI et al. Thrombosis in patients with connective tissue disease treated with specific cyclooxygenase-2 inhibitors: a report of four cases. Arthr. Rheum. 2000, 43, 1891-1896.
25. White WB, Faich G, Whelton A, et al. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. Am. J. Cardiol., 2002, 89, 425-430.

26. Konstam MA, Weir AR. Current perspective on the cardiovascular effects of coxibs. *Clev. Clin. J. Med.*, 2002, (suppl 1), S1-47-S1-52.
27. Strand V, Hochberg MC. The risk of cardiovascular thrombotic events with selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arthr. Rheum.*, (Arth. Care&Res.), 2002, 47,349-355.
28. White WB, Faich G, Borer JS, Makuch R. Cardiovascular thrombotic events are not increased on the cyclooxygenase-2 inhibitor - celecoxib. ACR 66th Annual Scientific Meeting, New Orleans, 2002, 485.
29. Reicin AS, Shapiro D, Sperlong RS et al. Comparison of cardiovascular thrombotic events in patients with osteoarthritis treated with rofecoxib versus nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (ibuprofen, diclofenac and nabumeton). *Am. Cardiol.*, 2002, 89, 204-209.
30. Singh GS, Garnier P, Hwang E. et al. Meloxicam does not increase the risk of cardiovascular adverse events compared to other NSAIDs: results from the IMPROVE trial, a multi-center, randomized parallel-group, open label study of 1309 patients in a managed care setting. *EULAR Ann. Cong. of Rheumatol.*, Stockholm, Sweden, THU0259 (abst).
31. Warner TD, Mitchell JA, Vane JR. Cyclooxygenase-2 inhibitors and cardiovascular events. *Lancet*, 2002, 360, 1700-1701.
32. Lander SA, Wallace DJ, Weisman MH Celecoxib for systemic lupus erythematosus: case series and literature review of the use of NSAIDs in SLE. *Lupus*, 2002, 11, 340-347.
33. Knijff-Dutmer EAJ, Kalsbeek-Batenburg EM, Koerts J, van Laar MAFJ. Platelet function is inhibited by non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs but not by cyclo-oxygenase-2-selective inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol.*, 2002, 41, 458-461.
34. Van Hecken A., Schwartz JL, Depre M., et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *J. Clin. Pharm.*, 2000, 40, 1109-1120.
35. Rahme E, Pilote L, LeLorier J. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch. Intern. Med.*, 2002, 162, 1111-1115.
36. Solomon DH, Glynn RJ, Levone R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch. Intern. Med.*, 2002, 162, 1099-1104.
37. Watson DJ, Rhodes T, Cai B, Guess HA. Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Arch. Intern. Med.*, 2002, 162, 1105-1110.
38. Hudson M, Baron M, Rahme E, Pilot L. Anti-inflammatory drugs with a decrease risk of recurrent acute myocardial infarction in patients on aspirin. ACR 66th Annual Scientific Meeting, New Orleans, 2002;1663 (abst).
39. Ko D., Wang Y, Berger AK. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Am. Heart J.*, 2002, 143, 475-481.
40. Garcia Rodriguez LA. The effect of NSAIDs on the risk of coronary heart disease: fusion of clinical pharmacology and pharmacoepidemiologic data. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2001, 19 (suppl. 25), S41-S45.
41. Ray WA, Stein CM, Hall K. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet*, 2002, 359, 118-123.
42. Bak S, Andersen M, Tsiropoulos I. et al. Risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Stroke*, 2003,34,379-395.
43. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effect of aspirin. *New Engl. J. Med.*, 2001, 345, 1809-1817.
44. Van Solingen R.M., Rosenstein E.D., Mihailescu G., et al. Comparison of the effects of ketoprofen on platelet function in the presence and absence of aspirin. *Am. J. Med.*, 2001, 111, 285-289.
45. Ouellet M, Riendeau D, Percival D. A high level of cyclooxygenase-2 inhibitor selectivity is associated with a reduced interference of platelet cyclooxygenase-1 inactivation by aspirin. *PNAS*, 2001, 98, 14583-14588.
46. Greenberg H, Gottesdiener K, Huntington M, et al. A new cyclooxygenase-2 inhibitor, rofecoxib (VIOXX), did not alter the antiplatelet effects of low-dose aspirin in healthy volunteers. *J. Clin. Pharm.*, 2000, 40, 1509-1515.
47. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *New Engl. J. Med.*, 1999, 340, 115-126.
48. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 2002, 105, 1135-1143.
49. Насонов Е.Л. Атеротромбоз при ревматических заболеваниях: анализ патогенеза. *Тер. архив*, 1998, 9,92-95.
50. Baker CS, Hall RJ, Evans TJ et al. Cyclooxygenase 2 is widely expressed in atherosclerotic lesions affecting native and transplanted human coronary arteries and colocalized with inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine particularly macrophages. *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1999, 19, 646-655.
51. Schonbeck U, Sukhova GK, Graber P, et al. Augmented expression of cyclooxygenase-2 in human atherosclerotic lesions. *Am. J. Pathol.*, 1999, 155, 1281-1291.
52. Burleigh ME, Babaev VR, Oates JA, et al. Cyclooxygenase-2 promotes early atherosclerotic lesion formation in LDL receptor deficiency mice. *Circulation*, 2002, 105, 1816-1823.
53. Cippilone F, Prontera C., Pini B. et al. Overexpression of functionally coupled cyclooxygenase E synthase in symptomatic atherosclerotic plaques as a basis of prostaglandin E2-dependent plaque instability. *Circulation*, 2001, 104, 921-930.
54. Saito T, Rodger IW, Hu E. et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 improves cardiac function in myocardial infarction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2000, 273, 772-775.
55. Chenevard R., Hurlimann D., Bechir M. et al. Selective COX-2 inhibition improves endothelial function in coronary artery disease. *Circulation*, 2003, 107.
56. Heindt H, Becker BF. Aspirin, but not the more selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors meloxicam and SC 58125, aggravates postischemic cardiac dysfunction, independent of COX function. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 2001, 363,233-240.
57. Belton O, Byrne D, Kearney D., et al. Cyclooxygenase-1 and -2 dependent prostacyclin formation in patients with atherosclerosis. *Circulation*, 2000, 102, 840-845.
58. Altman R, Lucardi HL, Muntaner J., et al. Efficacy of assessment of meloxicam. A preferential COX-2 inhibitor in acute coronary syndromes without ST-segment elevation, the NUT-2 pilot study. *Circulation*, 2002, 106, 191-195.