

- среди подростков – на 47%!);
- временная утрата трудоспособности из-за заболеваний костно-суставного аппарата прочно занимает второе-третье место;
- доля общей инвалидности в связи с болезнями костно-суставной системы среди всех инвалидов (первичная инвалидность) – 7,9% (среди них половину составляют молодые инвалиды);
- среди лиц старше 50-летнего возраста каждый десятый имеет перелом позвоночника, каждый двухсотый – перелом дистального отдела предплечья и каждый тысячный пожилой житель страны – перелом шейки бедра;
- в разных регионах страны заболеваемость сильно различается, нередко показывая географически-зональное распределение.

Анализ демографической ситуации в стране и социально-экономического состояния населения позволяет предположить, что имеющиеся тенденции будут нарастать по экспоненте, увеличивая тем самым экономическую нагрузку как на общество, так и на отдельного

больного и его семью во все возрастающих масштабах.

Кроме того, большую тревогу вызывает особенно быстрый рост заболеваемости среди подростков, в первую очередь, мужского пола. Это должно рассматриваться как фактор, угрожающий безопасности страны, который может проявиться уже в ближайшее десятилетие.

Для решения этой проблемы наша страна также должна активно включиться в объявленную ВОЗ и активно поддержанную ООН Программу, ведь, как известно, зрелость общества познается по его отношению к наиболее обездоленным его членам – старикам, больным и инвалидам!

ЛИТЕРАТУРА.

1. The World Bank. World Development Report 1993. Investing in Health, 217.
2. WHO. The World Health Report 1998. Life in the 21-st century, 92.
3. Annan K.: The secretary-general message to launch The Bone and Joint Decade 2000-2010 for the prevention and treatment of musculoskeletal disorders [letter]. New York, United Headquarters, nov.30, 1999.

Поступила 4.09.2000.

УДК: 616. 72-002.77-085.2

МЕЛОКСИКАМ (МОВАЛИС) – СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР ЦОГ-2 В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В.А.Насонова

Институт ревматологии (дир. - академик РАМН - В.А.Насонова)РАМН

Прошло 5 лет как мелоксикам шагает по клиникам и практическим лечебным учреждениям многих стран мира. Оправдано ли подводить какие-либо итоги по эффективности и переносимости мелоксикама в то время, когда обсуждается столетняя история аспирина, ибупрофена и диклофенака, применяемых повсеместно уже более 30 и 25 лет, соответственно, как и других более поздних препаратов из группы так называемых неселективных нестероидных противовоспалительных (НПВП)?

Обобщить накопленное, по моему мнению, необходимо. Во-первых, мелоксикам был первым препаратом, получившим в короткий

период, исчерпывающую химическую и фармакокинетическую характеристики, послужившие толчком к обязательному изучению *in vitro* и *in vivo* активности близких лекарственных препаратов в отношении ингибиции ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Понятным образом, столь быстрые сроки получения сложнейших характеристик мелоксикама стали возможными в связи с тем, что исследования проводились многими выдающимися учеными и их школами, такими как J.R. Vane, R.M. Bottling и другие. Во-вторых, мелоксикам был относительно быстро и строго оценен с точки зрения клинической эффективности и переносимости в многоцентровых ис-

следованиях с привлечением огромного числа хорошо контролируемых больных. И, наконец, в-третьих, мелоксикам начинает использоваться для сравнения другими более новыми, специфическими ингибиторами ЦОГ-2, называемыми коксибами, наряду с диклофенаком, все еще являющимся «золотым стандартом» при оценке эффективности новых НПВП.

Мелоксикам – препарат из группы оксикамов, который в отличие от хорошо известного пироксикама, являющегося неселективным ингибитором обоих изоферментов ЦОГ-1 и ЦОГ, показал себя в независимых тест-системах, как преимущественный, т.е. селективный, ингибитор ЦОГ-2, обладающий достаточно высокой противовоспалительной, анальгетической и жаропонижающей активностью, при существенно меньшей частоте развития НПВП гастропатии, как в клинике, так и в эксперименте.

Уже проведенные общие фармакологические исследования показали, что при введении в организм животных мелоксикама в дозах в 3-10 раза превышающих противовоспалительные, не отмечается нарушений со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой и других систем [9].

Мелоксикам обладает хорошей абсорбцией и биодоступностью (в пределах 89-93%), не зависящих от формы препарата – таблетки, капсулы, свечи, внутримышечные или внутривенные введения. Прием лекарства совместно с пищей не оказал влияния на пиковую концентрацию мелоксикама. Связь мелоксикама с белками плазмы достигает 99%, а проникновение в синовиальную жидкость – 40-50% от плазменного уровня.

Безусловно интересен оригинальный путь метаболизма мелоксикама, который более, чем на 2/3 осуществляется преимущественно посредством окисления метиловой группы цитохрома P450 2C9 и в меньшей степени цитохрома P450 3A4 [8], что может объяснить крайнюю редкость повышения уровня сывороточных трансаминаз, и, таким образом, побочных реакций со стороны печени.

Мелоксикаму, как и другим оксикамам, свойственен длительный период полураспада (15-20 ч), обеспечивающий устойчивую суточную терапевтическую концентрацию при однократном приеме. Именно особенности метаболического процесса мелоксикама лежат в основе его совместимости с одновременно при-

нимаемыми антацидами, ацетилсалициловой кислотой, мочегонными, дигоксином, непрямыми антикоагулянтами и, что особенно интересно для ревматологов, метотрексатом.

Исследование фармакодинамики у больных с артритами показало, что при пероральном приеме 15 мг препарата мелоксикам в синовиальной жидкости определяется уже через 1 час, достигая стабильных показателей через 6 часов в соотношении синовиальная жидкость/плазма, при этом концентрация свободной фракции мелоксикама в обеих жидкостях была достаточно близкой [13], что позволяет думать об определенном тропизме мелоксикама к воспаленным тканям.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что при умеренной и даже тяжелой печеночной недостаточности не отмечается серьезных нарушений в кинетике и связывании с белками плазмы, что позволяет применять мелоксикам в небольших дозах больным с гепатитами и циррозом печени [7]. Также отмечена достаточно удовлетворительная переносимость 7,5 мг мелоксикама больными с умеренной почечной недостаточностью [6] и пожилыми людьми, хотя у женщин старших возрастных групп может наблюдаться повышение концентрации мелоксикама в плазме.

По-прежнему большой интерес представляет проблема взаимодействия лекарства и суставного хряща, особенно у больных с остеоартрозом (ОА). В представленном обзоре доступной литературы [3] было показано, что мелоксикам в дозах, сопоставимых с клинически применяемыми, не оказывает отрицательного эффекта на метаболизм протеогликанов в эксплантате остеоартрозного хряща человека. Мелоксикам потенциально ингибировал синтез ПГЕ₂ в культуре человеческих хондроцитов, предотвращая их хондролит. Под влиянием мелоксикама не изменялись хондроформирующие процессы, что позволяет предполагать отсутствие у препарата повреждающего действия активной репарации матрикса хряща при патологии. Эти данные находят подтверждение в опыте на крысах со спонтанным ОА, которым мелоксикам вводился в течение двух лет. Гистологическое исследование хряща при этом не выявило серьезных изменений, что позволило сделать вывод о хондронейтральном действии мелоксикама [14]. Однако позже Degner F. с соавт. (1998), ссылаясь на указанные данные, определили этот факт как не пол-

ностью доказанный, взяв «хондронейтральность» мелоксикама в кавычки.

Значительный интерес представляют недавно опубликованные данные о влиянии мелоксикама в сравнении с индометацином на цельность хряща и синтез протеогликанов [15]. Исследование проводилось на собаках, у которых вызывался артрит путем внутрисуставного введения кристаллов дегидрата пирофосфата кальция. Индометацин при этом был взят в качестве контроля, поскольку ранее было установлено его ингибирующее влияние на сульфатированные протеогликаны, сопровождающееся ускорением деструкции хряща при ОА у человека. В этом опыте также было показано, что мелоксикам более активно, чем индометацин, предотвращает острую боль в суставе после введения кристаллов, без потенциального риска повреждения хряща.

Со времени публикации в отечественной литературе первого обзора по мелоксикаму [2] накопились достаточно многочисленные литературные данные об эффективности мелоксикама при ОА и ревматоидном артрите (РА), а в последние годы при анкилозирующем спондилоартрите (АС) и болях в нижней части спины.

О достаточно высокой клинической эффективности мелоксикама свидетельствуют результаты многоцентровых исследований MELISSA и SELECT. В первое было включено 9323 больных ОА, из которых 4635 принимали мелоксикам, а 4688 – диклофенак-ретард [12]. Показано, что по снижению интенсивности болей в суставах, улучшению состояния больных и объективных признаков поражения суставов мелоксикам (7,5 мг/день) был равен диклофенаку – ретард в дозе 100 мг/день. Несмотря на то, что в обеих группах больных наиболее часто (13% и 19% соответственно) отмечались диспепсия, тошнота и рвота, боли в животе и диарея, тяжелые осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта в группе мелоксикама отмечены у 5 больных, а в группе диклофенака у 7. В то же время при эндоскопическом исследовании в группе мелоксикама не было зарегистрировано язв желудка, а у принимавших диклофенак – у 4 человек. Лечение было прекращено из-за побочных реакций у 5,48% больных в группе мелоксикама и у 7,96% в группе диклофенака ($p < 0,001$). Таким образом, исследование MELISSA, проведенное более, чем у 9000 больных, показало лучшую пере-

носимость мелоксикама, но и необходимость дальнейших разработок дозировок мелоксикама, поскольку из-за неэффективности последний был отменен у 80 больных против 49 чел. в группе диклофенака ($p < 0,01$).

В другой международной многоцентровой программе SELECT при ОА мелоксикам (7,5 мг/день) сравнивался с пироксикамом (20 мг/день). Всего включено 8656 человек. Мелоксикам получали 4320 больных и пироксикам 4336. Прием обоих препаратов сопровождался снижением объективной выраженности суставной динамики, а также заключением врачей и больных об их эффективности. При этом и отмена обоих препаратов из-за неэффективности была одинаковой – у 1,7% и 1,6% больных, соответственно. Нежелательные реакции наблюдались реже в группе мелоксикама (22,5%). У принимавших пироксикам побочные реакции были не только чаще вообще (у 27,9%), но у большего числа больных (16 человек против 7 в группе мелоксикама) отмечены перфорация, язвообразование и кровотечения со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта [10].

Годичное фармако-эпидемиологическое исследование было проведено в Германии у 4526 больных, преимущественно с РА и ОА, из которых 1996 получали неселективные НПВП (диклофенак, ибупрофен и пироксикам в общепринятых дозах) и 2530 больных мелоксикам в дозе 7,5 мг/день. Язвенный анамнез был у 12% в группе мелоксикама и у 7% больных в группе неселективных НПВП ($p < 0,0001$). При одинаковой клинической эффективности в обеих группах, частота желудочно-кишечных осложнений была выявлена чаще у больных, принимавших неселективные НПВП (3,2%), чем у леченных мелоксикамом (1,8%), несмотря на более частую язвенную болезнь в анамнезе именно в этой группе больных. При этом язва не осложненная и язва прободная, геморрагический гастрит, мелена и другие признаки, также более часто выявлялись в группе НПВП (0,7%), чем мелоксикама (0,1% больных). На основании годичного лечения 72% опрошенных врачей предпочитали назначать мелоксикам как достаточно эффективное средство, а 90% врачей считали его более безопасным, чем общепринятые НПВП [17].

Достаточно убедительны данные российских исследователей из 29 центров (4), в которых было пролечено 630 больных ОА - мелок-

сикамом в дозе 7,5 мг/день (1 группа), 15 мг/день (2-я группа) и при неэффективности 7,5 мг переводились больные на 15 мг/день (3 группа). Препарат по группам назначался в течение 2-4 недель. Особое внимание обращено на то, что леченные больные ОА страдали также и многочисленными другими хроническими заболеваниями – почти половина сердечно-сосудистыми (в том числе 34% артериальной гипертонией), заболеваниями органов пищеварения, ожирением и др. Кроме того, у 7% включенных больных был язвенный анамнез. Проведенным исследованием подтверждено анальгетическое и противовоспалительное действие мелоксикама начиная с 7-го дня терапии. Общая оценка эффективности лечения была достаточно высокой – от 92% до 98% (по группам). Побочные реакции были отмечены у 6,5% больных, но только у 2,5% возникла необходимость отмены мелоксикама. При этом наиболее часто отмечалось развитие желудочно-кишечных симптомов (у 5%), реже головных болей в основном при климактерическом синдроме и посттравматической энцефалопатии (3,4% больных) и поливалентной аллергии (1,43%). Анализ нежелательных эффектов выявил любопытные закономерности: побочные эффекты чаще развивались у больных, получавших меньшую дозу (7,5 мг) мелоксикама, чем большую 15 мг, а необходимость в отмене мелоксикама возникла только у больных, принимавших 7,5 мг. Но особенно интересно, что не отмечено связи желудочно-кишечных побочных эффектов с перенесенной в прошлом язвенной болезнью. В целом, результаты исследования показали возможность применения мелоксикама у больных, страдающих несколькими хроническими неинфекционными заболеваниями, как и у страдавших в прошлом язвенной болезнью, т.е. у тех больных, у которых риск развития побочных реакций при приеме неселективных НПВП особенно высок.

Аналогичные результаты при ОА отмечены и другом исследовании [1]. Мелоксикам назначали 113 больным в 8 клиниках г. Москвы. Возраст больных колебался от 30 до 85 лет, доза препарата от 7,5 мг до 15 мг в сутки, длительность от 1 до 4 недель. Как и в предыдущем исследовании, многие больные (89,4%) страдали не только ОА, но и различными другими болезнями – из них ИБС у 34 чел. и артериальная гипертония у 14 чел. Кроме того, у 26 больных была язвенная болезнь вне обостре-

ния и у 10-хронический гастрит (в том числе у 3-х эрозивный).

Эффективность мелоксикама оценена как очень хорошая и хорошая у 91,1% больных и только в 8,8% как плохая. При приеме мелоксикама только у 1 больной отмечена аллергическая реакция. В то же время обращает на себя внимание, что ни в одном случае не было обострения язвенной болезни. Именно последнее обстоятельство позволило рекомендовать мелоксикам больным с ОА, имеющим такие факторы риска, как язвенная болезнь или выявленный хронический гастрит.

Привлекают к себе внимание данные многоцентрового клинического исследования мелоксикама в дозах 15 мг и 22,5 мг у большой группы больных (473 человека), страдавших АС [17]. Эффективность и переносимость мелоксикама сравнивалась с пироксикамом и плацебо. Лечение (по группам) проводилось в течение 12 месяцев. Влияние мелоксикама в дозе 15 мг в день (однократно) было очевидным у половины больных, по сравнению с 45% принимавших пироксикам и 1% – плацебо. Признаки гастропатии отмечены у 23% в обеих группах мелоксикама и у 32% больных, леченных пироксикамом. Прекращали лечение чаще больные из последней группы (19%), чем в группах мелоксикама (18% и 9%). Обращает на себя внимание, что лечение и мелоксикамом и пироксикамом сопровождалось стойким снижением болевого синдрома и в меньшей степени улучшением подвижности позвоночника [17].

Первый опыт применения мелоксикама при болях в нижней части спины у 22 больных (возраст от 34 до 56 лет) в дозе 15 мг/день в течение первой недели и по 7,5 мг/день в последующие сроки показал обнадеживающие результаты. Оценка боли между 2 и 3 визитами выявила уменьшение интенсивности болей у 21 больного с восстановлением двигательной активности в позвоночнике. Лишь у одного больного не отмечено уменьшение болевого синдрома. В то же время обращает на себя внимание возможность обострения болей при несвоевременном снижении дозы мелоксикама с 15 мг до 7,5 мг. К концу трехнедельного исследования у 2/3 больных восстановилась двигательная активность, улучшился сон, систематически нарушавшийся из-за болей в спине, увеличилась продолжительность непрерывной ходьбы, стояния и сидения без боли, восстановилась способность самостоятельно надевать носки и

зашнуровывать ботинки. Переносимость препаратов была очень хорошей и хорошей практически у всех больных, за исключением 1 больного, у которого на фоне лечения мелоксикамом возникли боли в правом подреберье, не потребовавшие отмены препарата [5].

Обобщенные данные по частоте нежелательных эффектов у 5648 больных РА и ОА, вовлеченных в сравнительные клинические исследования мелоксикама (в дозах 7,5 и 15 мг/день), против пироксикама (20 мг/день), диклофенака-ретард (100 мг/день) и напроксена (750-1000 мг/день) показали, что такие побочные эффекты как головокружение, головная боль, кожные высыпания и зуд, гипертония и периферические отеки встречаются при приеме всех перечисленных лекарств с одинаковой частотой. Что касается развития желудочно-кишечных осложнений, то их частота была наименьшей у леченных мелоксикамом – в дозах 7,5 мг/день (17%) и 15 мг/день (18,9%), против 24,5%, 26,5% и 36,6%, соответственно леченных пироксикамом, диклофенаком-ретард и напроксеном. Серьезные желудочно-кишечные осложнения также развивались реже у леченных мелоксикамом (по 1,7% больных при приеме обеих дозировок) в сравнении с 4,9% в группах пироксикама и диклофенака и даже 7,8% - напроксена. Среди них такие тяжелые, как перфорация, язвообразование и кровотечение, требующие специального лечения и длительной госпитализации, отмеченные соответственно по группам в 0,1%, 0,2%, 1,2%, 0,6% и 2,1% наблюдений. Перечисленные тяжелые побочные реакции чаще развивались у лиц старше 65 лет [11].

Специальное исследование тяжести желудочно-кишечных осложнений у пролеченных мелоксикамом на основании публикации в MEDLINE за 1990-1998 гг. показало, что среди обнаруженных 62 ссылок, 12 касались рандомизированных клинических исследований. У больных, леченных мелоксикамом, отмечалось меньшее число побочных эффектов по сравнению с теми, кто принимал неселективные НПВП (odds ratio = 0,64; 95% доверительный интервал-ДИ; с колебаниями 0,59-0,69). Больные, принимавшие мелоксикам реже жаловались на диспепсию (0,73; 95% ДИ; 0,64-0,84), развитие перфорации, язв и кровотечения (0,52; 0,95% ДИ; 0,28-0,96), у них реже возникала необходимость отмены препарата (0,59, 95% ДИ; 0,52-0,67), чем у тех, кто принимал неселектив-

ные НПВП. Таким образом, мета-анализ показывает лучшую желудочно-кишечную переносимость мелоксикама, чем неселективных НПВП, поэтому автор ставит вопрос о фармакоэкономической целесообразности проведения лечения мелоксикамом [16].

В пользу необходимости проведения последнего свидетельствует и тот факт, что леченные мелоксикамом реже направлялись в гастро-энтерологические отделения в связи с осложнениями [12].

Таким образом, подводя некоторые итоги клинического применения мелоксикама необходимо подчеркнуть следующее:

- мелоксикам, препарат нового класса НПВП, класса селективных (преимущественных) ингибиторов ЦОГ-2;
- мелоксикам безусловно эффективен при воспалительных заболеваниях, таких как РА и АС, однако необходимы дальнейшие исследования для уточнения наиболее целесообразной дозы препарата;
- мелоксикам имеет преимущества при лечении ОА из-за лучшей переносимости, чем другие НПВП;
- число побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме мелоксикама существенно не отличается от тех, которые наблюдаются при приеме плацебо и существенно ниже, особенно тяжелых осложнений, таких как перфорация, язвообразование и кровотечения чем при лечении традиционными НПВП;
- мелоксикам совместим со многими лекарственными средствами, что позволяет отдавать ему преимущество при сочетании ревматических воспалительных и дегенеративных заболеваний с другими хроническими неинфекционными болезнями такими, как гипертоническая болезнь и ее осложнения, умеренная почечная и печеночная недостаточность, хронические заболевания легких, диабет и другие.

Подведение итогов пятилетнего клинического применения нового селективного ингибитора ЦОГ-2 мелоксикама позволяет отметить, что за сравнительно короткое время препарат зарекомендовал себя как эффективное анальгетическое и противовоспалительное средство, расширяющее возможность относительно безопасного лечения наиболее тяжелых больных. В то же время необходимо дальней-

шее изучение наиболее рациональных доз лекарства, исследования факторов риска развития побочных эффектов, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта, поскольку последние не всегда развиваются у лиц с язвенным анамнезом, а носят сугубо индивидуальный характер, необходима также организация длительных клинко-инструментальных исследований для решения вопроса о характере влияния мелоксикама на хрящ у больных ОА.

И последнее, не будет преувеличенным утверждение, что ревматологическая клиника пополнилась эффективным и сравнительно безопасным лечебным препаратом, нуждающимся в дальнейшем изучении дозировок, отдаленных результатов, истинных факторов риска нежелательных эффектов. Особо следует подчеркнуть, что нас ожидает встреча с новыми фармакологическими формами мелоксикама, которые, можно думать, позволят расширить показания, а возможно и снизить количество нежелательных, преимущественно субъективных побочных реакций.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Коган К.М., Золотарева Г.Д., Шмидт Е.И. Опыт применения мовалиса у больных остеоартрозом в клиниках Москвы. Тер. Архив, 1999, 11, 52-54.
2. Насонов Е.Л., Цветкова Е.С., Балабанова Р.М. с соавт. Новые аспекты противовоспалительной терапии ревматических болезней: теоретические предпосылки и клиническое применение мелоксикама. Клин. Медицина, 1996, 4, 4-8.
3. Насонова В.А. Новые данные о клинической эффективности и переносимости мелоксикама (мовалиса). Тер. Архив, 1999, 11, 45-48.
4. Цветкова Е.С. Мовалис при остеоартрозе. Тер. Архив, 1999, 11, 48-50.
5. Шостак Н.А. Опыт применения мовалиса при синдроме болей в нижней части спины (LBP). Тер. Архив, 1999, 11, 50-52.
6. Boulton-Jones J.M., Geddes C.G., Heinzl G. et al. Meloxicam pharmacokinetics in renal impairment Br. J. Clin. Pharmacol, 1997, 43, 35-40.
7. Busch U., Heinzl G., Narjes H. et al. Pharmacokinetics of Meloxicam in patients with hepatic cirrhosis in comparison with healthy volunteers. Clin. Drug Invest, 1996, 11, 97-107.
8. Chesne C., Guyomard C., Guillozo S. et al. Metabolism of Meloxicam by Human liver involves Cytochromes 2C9 and 3A4. Exp. Toxicol. Phatol, 1996, 48, 406-410.
9. Degner F., Türk D., Pairet M. Meloxicam. Pharmacological, Pharmacokinetic and Clinical Profil. Drugs of Today, 1998, 34, Suppl A, 1-22.
10. Dequeker J., Hawkey C., Kahan A. et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX-2) inhibition Meloxicam, compared with piroxicam: result of the safety and efficacy Large-Scale evaluation of COX – inhibiting therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. Brit. J. Rheumatol., 1998, 37, 9, 946-995.
11. Distel M., Mueller C., Bluhmki E., Fries J. Safety of meloxicam: a global analysis of clinical trial Br. J. Rheumatol., 1996, 35, Suppl 1, 68-71.
12. Hawkey C., Kahan A., Steinbruk K. et al. Gastrointestinal tolerability of Meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. Brit. J. Rheumatol., 1998, 37, 9, 937-945.
13. Lapique F., Gillet P., Vignon et, al. Diffusion of Meloxicam into Synovial fluid after a single oral dose. Rheumatol. Eur., 1996, 25, Suppl. 1, 444-446.
14. Mohr W., Lehmann H., Engelhardt G., Chondroneutrality of meloxicam in rats with spontaneous osteoarthritis of the ankle joints J. Rheumatol., 1997, 56, 21-30.
15. Rainsford, K D Skerry T.M., Chindemi P., Delaney K. Effects of the NSAIDs Meloxicam and Indomethacin on cartilage Proteoglycan Synthesis and Joint Responses to calcium Pyrophosphate Crystals in Dogs. Veterinary Reserch. Commun., 1999, 23, 101-113.
16. Shoenfeld Ph. Gastrointestinal Safety Profile of Meloxicam: A Meta- analysis and Systemic Review of Randomized Controlled Trials. Amer. J.Med., 1999, 107, 19, 48-54.
17. Zeidler H. Meloxicam in einer doppelblinden klinischen prufung bei spondyloitois ankylosant sowil in rahmen einer affenen epidemiologischen beobachtungsstudie COX-2 Hemmung: Von der Wissenschaft zur Klinik Satelliten. Symposium Baden-Baden, 1998, 24-26.