

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ПЕРЕНОСИМІСТЬ ПРЕПАРАТІВ ІЗ ПРОЛОНГОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ ДИКЛОФЕНАКУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ОСТЕОАРТРОЗОМ

Остеоартроз (ОА) — найпоширеніше захворювання опорно-рухового апарату, що пов'язується з ризиком порушення здатності до пересування, особливо у осіб літнього віку. ОА може розвиватися в будь-якому синовіальному суглобі, проте зазвичай уражає суглоби кистей, колінні та стегон, кульшові суглоби [1]. Слід зазначити, що оскільки при ОА, перш за все, страждають великі суглоби, які піддаються значним навантаженням, то розвиток цієї патології може значною мірою знижувати працездатність і якість життя хворих. Таким чином, ОА є однією з причин тривалої втрати працездатності [2]. Так, за даними Європейської антиревматичної ліги (European League Against Rheumatism — EULAR) (2003), ризик працездатності внаслідок ОА колінних суглобів дорівнює ризику, пов'язаному із захворюваннями серця, і знаходиться на 4-му місці серед основних причин працездатності у жінок і на 8-му місці — у чоловіків.

Патогенетичне лікування ОА відсутнє й сучасні терапевтичні стратегії спрямовані переважно на зменшення вираженості болю та поліпшення функціонування суглоба. До найпоширеніших лікарських засобів, що найчастіше призначають пацієнтам з ОА та застосовуються ними, належать нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Дія НПЗП переважно спрямована на фермент циклооксигеназу (ЦОГ), що бере участь у перетворенні арахідонової кислоти на простагландини. Простагландини діють (окрім іншого) як молекули-посередники у процесі запалення та виникнення болю. Описані дві основні форми ферменту ЦОГ: ЦОГ-1 і ЦОГ-2 [3]. Ізофермент ЦОГ-1 зазвичай присутній у тромбоцитах, ендотеліальних клітинах судин, шлунку та нирках, тоді як ЦОГ-2 переважно активується у відповідь на запальні сигнали [3]. Однак ЦОГ-2 також може виявлятися в головному мозку та нирках за відсутності запалення [4]. Результати досліджень показали, що побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), пов'язані із застосуванням НПЗП, зумовлені інгібуванням ЦОГ-1, а бажаний протизапальний ефект забезпечується шляхом пригнічення ізоферменту ЦОГ-2 [4]. У результаті були розроблені селективні інгібітори ЦОГ-2 (коксиби). Проте ці препарати пов'язувалися зі зростанням ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та, ймовірно, наявністю клас-специфічних ефектів [5].

НПЗП У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ОА

Протягом декількох десятиліть НПЗП широко застосовують у пацієнтів із симптоматичним

ОА. Численні дослідження та метааналізи довели ефективність пероральних НПЗП в усуненні болю, пов'язаного із цим захворюванням [6, 7]. Згідно з результатами метааналізу двох Кокранівських оглядів (Cochran) [8], НПЗП ефективно знижують інтенсивність болю майже наполовину й збільшують рухливість на ~60% у пацієнтів з ОА. Однак, як свідчать деякі систематичні огляди, застосування НПЗП може викликати токсичний ефект з боку ШКТ, що має дозозалежний характер [9]. Виділення ЦОГ-2 та подальше запровадження селективних інгібіторів ЦОГ-2 (коксибів) вважалось основним великим досягненням, що обіцяло забезпечення аналогічної знеболювальної ефективності, як і при застосуванні НПЗП, разом зі зменшенням вираженості побічних ефектів з боку ШКТ. Дійсно, в ході двох систематичних досліджень виявлено суттєве зниження шлунково-кишкової токсичності на фоні коксибів, хоча й за відсутності свідчень про вищу ефективність коксибів, ніж традиційних НПЗП [10, 11]. Проте основною проблемою при застосуванні коксибів є потенційна можливість розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи (наприклад інфаркту міокарда чи інсульту). У 2005 р. Науковим комітетом з лікарських засобів для застосування у людини ЕМЕА (European Medicines Agency) прийнято рішення про введення обмежень на застосування коксибів. Заборонялося застосування цих препаратів пацієнтами зі встановленою ішемічною хворобою серця та/чи порушенням мозкового кровообігу, а також особами із захворюваннями периферичних артерій. Крім цього, медичні працівники мають з обережністю призначати ці препарати людям із ризиком розвитку захворювань серця. При цьому з ринку було вилучено рофекоксиб та вальдекоксиб, а щодо коксибів, які залишились у продажу, співвідношення користь/ризик все ще залишається предметом обговорення [4, 12].

Зважаючи на проблеми щодо безпеки коксибів, спостерігалось відновлення інтересу до НПЗП та вивчалися стратегії їх застосування у пацієнтів із ризиком розвитку шлунково-кишкових ускладнень, пов'язаних із НПЗП. Фахівці використовують численні методи, спрямовані на мінімізацію ризиків з боку ШКТ, викликаних НПЗП.

У декількох системних оглядах наведено дані про доцільність супутнього застосування НПЗП з гастропротекторними препаратами, такими як мізопростол, блокатори H₂-гістамінових рецепторів або інгібітори протонної помпи (ІПП) [9]. Аналіз співвідношення витрат і ефективності показав, що додавання ІПП до традиційних НПЗП — найбільш

економний варіант для пацієнтів із ризиком розвитку шлунково-кишкової токсичності чи серцево-судинних ускладнень. Тому використання цієї комбінації має переваги порівняно із застосуванням коксибів [13]. Нещодавно з'явилися припущення про помірне підвищення ризику виникнення серйозних судинних розладів на фоні застосування певних традиційних НПЗП [14]. В іншому аналізі великого масиву даних (74 838 пацієнтів, які застосовують НПЗП) додаткових ризиків для серцево-судинної системи при прийомі НПЗП не виявлено [15]. Досі вивчення ризику серцево-судинних ускладнень на фоні терапії НПЗП у рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях не проводили.

Брак даних не дозволяє класифікувати НПЗП за знеболювальною ефективністю при лікуванні ОА [34], але висунуто припущення, що диклофенак (100–150 мг) і напроксен (500–700 мг) виявляють вищу ефективність, ніж ібупрофен та парацетамол у низьких дозах [8]. Що стосується безпеки, зазначимо, що диклофенак вважають одним із НПЗП, що мають найкращу переносимість стосовно шлунково-кишкової токсичності [16]. У ході одного метааналізу застосування диклофенаку у високих дозах пов'язували з помірним підвищенням ризику розвитку тромботичних серцево-судинних явищ [14], але цей факт не знайшов підтвердження в інших аналізах та, на відміну від коксибів, не був доведений результатами плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень [15].

Згідно із сучасними стандартами лікування, у пацієнтів із симптоматичним ОА рекомендується застосовувати парацетамол або НПЗП як терапію першої чи другої лінії [9, 17, 18]. У двох експертних оглядах, де хворі на ОА оцінювали лікарські засоби, виходячи зі свого попереднього досвіду застосування, отримано аналогічні результати. Більшість пацієнтів віддали перевагу НПЗП над парацетамолом через кращу ефективність [19–21]. Серед усіх НПЗП на сьогодні диклофенак — препарат, що найчастіше за інші призначають у світі [22]. Незважаючи на дебати щодо його потенційної серцево-судинної токсичності, які проводяться останнім часом, диклофенак залишається одним із найважливіших препаратів у лікуванні пацієнтів із ОА з больовим синдромом. Його слід призначати в найнижчій ефективній дозі на мінімальний необхідний період. Тривале застосування диклофенаку в разі потреби потребує регулярного контролю параметрів безпеки, особливо артеріального тиску. Як і інші НПЗП, у пацієнтів із високим ризиком розвитку побічних реакцій з боку ШКТ диклофенак необхідно поєднувати з гастропротекторними препаратами. Існуючі на сьогодні дані свідчать на користь застосування диклофенаку (самостійно чи в поєднанні з гастропротекторним препаратом) [4, 21, 23].

НОВІ МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ДИКЛОФЕНАКУ З УПОВІЛЬНЕНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ

Наразі у найбільшому вжитку є менше десятка НПЗП, при цьому найчастіше пацієнти різних кра-

їн світу застосовують НПЗП, що містять диклофенак [22]. Диклофенак вважається одним із НПЗП з найкращим профілем переносимості й перебуває на ринку багато років у складі численних лікарських засобів для лікування пацієнтів із гострими та хронічними ревматичними розладами. Додаткові дози в діапазоні від 75 до 150 мг показали свою ефективність та хорошу переносимість при застосуванні для симптоматичного лікування при ОА, з досягненням максимального ефекту зазвичай впродовж 2 тиж [24–27]. Зважаючи на короткий період напіввиведення, що становить 1–2 год, розроблено лікарські засоби з уповільненим вивільненням диклофенаку, які дозволяють застосовувати схеми лікування з меншою частотою прийому препарату та поліпшити дотримання пацієнтами таких схем. Застосування препаратів диклофенаку з уповільненим вивільненням дозволяє оптимізувати профіль безпеки при стало високому рівні ефективності, що доведено в ході численних клінічних досліджень.

Так, ефективність та профіль безпеки різних форм диклофенаку були вивчені в ході відкритого клінічного дослідження, в якому взяли участь 40 пацієнтів із коксартрозом, які протягом 30 днів отримували диклофенак натрію 150 мг/добу у формі капсул з уповільненим вивільненням або таблеток, вкритих кишково-розчинною оболонкою [28]. Згідно з отриманими результатами, обидві форми випуску диклофенаку продемонстрували ефективність у зменшенні вираженості симптомів коксартрозу, при цьому ефект при прийомі капсул з уповільненим вивільненням наставав дещо раніше. Важливо відзначити, що переносимість зокрема в розрізі кількості гастроінтестинальних ефектів препарату диклофенаку натрію у формі капсул з уповільненим вивільненням була кращою порівняно з таблетками, вкритими кишково-розчинною оболонкою.

В іншому рандомізованому подвійному сліпому багатоцентровому клінічному дослідженні, в якому протягом 12 тиж пацієнти з ОА отримували диклофенак натрію у формі капсул з уповільненим вивільненням і таблеток, вкритих кишково-розчинною оболонкою, показано, що у пацієнтів, які отримували диклофенак натрію 75 мг у формі капсул, менша частота небажаних ефектів з боку печінки та біліарної системи порівняно навіть із 50 мг диклофенаку натрію у формі таблеток [29].

Варті уваги дані отримано у рандомізованому подвійному сліпому клінічному дослідженні з активним контролем у двох паралельних групах, яке проводили у 10 центрах Німеччини [30]. У дослідженні брали участь пацієнти віком від 18 до 75 років із підтвердженим діагнозом первинного ОА колінного та/чи кульшового суглобів, які перебували на амбулаторному лікуванні. Ще однією необхідною умовою участі в дослідженні була наявність у пацієнта болю з інтенсивністю у стані спокою >50 мм за горизонтальною 100 мм візуальною аналоговою шкалою (ВАШ); 0 мм — біль відсутній, 100 мм — нестерпний біль).

Пацієнти, які відповідали критеріям для участі в дослідженні, були рандомізовані у групи, де вони

отримували перорально Olfen-100 SR Depocaps компанії «Merpha Ltd», Швейцарія (SR-CAP), або контрольний препарат Voltaren retard 100, «Novartis Pharma AG», Швейцарія (SR-TAB), обидва з яких містили по 100 мг диклофенаку натрію. Препарат дослідження пацієнти приймали внутрішньо 1 раз на добу вранці протягом 14 днів.

Olfen-100 SR Depocaps компанії «Merpha Ltd», Швейцарія (SR-CAP), — мікрогранули пролонгованої дії, що містять 100 мг диклофенаку натрію. Попереднє дослідження цієї ж групи вчених щодо вивчення відносної біодоступності багаторазових доз, що проводилося за участю 24 здорових добровольців чоловічої та жіночої статі, показало, що SR-CAP забезпечує експозицію диклофенаку (виходячи з площі під фармакокінетичною кривою — AUC), біоеквівалентну експозицію контрольного препарату — Voltaren retard 100 «Novartis Pharma AG», Швейцарія (SR-TAB). Цей препарат — таблетки (драже) пролонгованого вивільнення, що також містять 100 мг диклофенаку натрію. У дослідженні біодоступності застосовували відкритий рандомізований перехресний дизайн і кожен із препаратів приймали 1 раз на добу протягом 4 днів. Відбір зразків крові для визначення рівня диклофенаку в плазмі крові проводили протягом 24 год після ранкового прийому препарату (натще) на 4-й день. Швидкість абсорбції диклофенаку при застосуванні SR-CAP була меншою, ніж при SR-TAB, що підтверджується майже на 30% нижчими показниками середньої максимальної концентрації (C_{max}) в плазмі крові.

У наступному дослідженні [30] проведено вивчення ефективності й переносимості SR-CAP (досліджуваній препарат) і SR-TAB (контрольний препарат) у пацієнтів з ОА колінного та/чи кульшового суглобів із больовим синдромом.

Усього в лікувальні групи було рандомізовано 210 пацієнтів (по 105 осіб у групі). Достроково вийшли з дослідження 25 пацієнтів (10 SR-CAP, 15 SR-TAB). З них 20 осіб перервали свою участь у дослідженні внаслідок побічних ефектів (8 SR-CAP, 12 SR-TAB), а 2 особи (по 1 у кожній групі) — внаслідок тяжких побічних ефектів. Серед інших причин виключення з дослідження були незадовільна терапевтична відповідь ($n=1$) та порушення умов протоколу ($n=1$). При формуванні PP-популяції не враховували 25 пацієнтів, які передчасно вийшли з дослідження. Ще 14 пацієнтів були виключені зі складу учасників через наявність на момент рандомізації інтенсивності болю у стані спокою <50 мм за ВАШ ($n=3$) або недотримання умов дослідження. Таким чином, PP-популяція включала 171 пацієнта (89 SR-CAP, 82 SR-TAB). У 88,5% пацієнтів спостерігалось ураження ОА множинних суглобів, тоді як локалізований в окремих суглобах (колінному чи кульшовому) ОА відзначали у 17,7% пацієнтів.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ДИКЛОФЕНАКУ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ

Обидва препарати — SR-CAP та SR-TAB — помітно зменшували вираженість болю у стані спо-

кою без суттєвих відмінностей між групами в будь-який час протягом періоду лікування. Виходячи з даних для PP-популяції, за період від дати включення в дослідження і до 14-го дня середні показники болю у стані спокою за ВАШ знизилися на 44,4 мм у групі SR-CAP і на 41,2 мм — у групі, де застосовували препарат SR-TAB. Нижча межа 97,5% ДІ щодо відмінностей між групами становила — 2,7 мм, тобто була вищою за попередньо визначений ліміт для відсутності переваг (-10 мм). Результати, отримані для ІТТ-популяції, підтверджують заявлену не нижчу ефективність SR-CAP порівняно з SR-TAB. У популяції ІТТ середній показник інтенсивності болю у стані спокою за ВАШ за період від вихідного рівня до 14-го дня знизився на 43,7 мм у групі, де застосовували SR-CAP, та на 36,6 мм — у групі SR-TAB, при цьому нижча межа 97,5% ДІ щодо відмінностей між групами становила 1,5 мм (означає можливу наявність переваг SR-CAP зокрема в цьому аналізі).

Також відзначалося зниження показників болю у стані спокою за ВАШ за період від початкового рівня і до 7-го дня (2-й візит). Знову в обох популяціях — ІТТ та PP — нижча межа 97,5% ДІ для міжгрупової різниці була більшою за -10 мм. Обидва препарати диклофенаку — SR-CAP та SR-TAB — у будь-який час впродовж періоду дослідження помітно зменшували вираженість болю під час рухів без значних відмінностей між групами. Нижчі межі 97,5% ДІ стосовно відмінностей між групами, отримані в усіх аналізах, були більшими за -10 мм.

Відповідно до загальної оцінки ефективності, яку проводили в кінці дослідження, кількість пацієнтів, які отримали оцінку «набагато краще» або «краще» щодо поточного статусу ОА, була зіставною в обох групах лікування (SR-CAP — 91,0%; SR-TAB — 89,0%). Оцінка ефективності з боку пацієнтів показала майже аналогічні результати (SR-CAP — 92,1%; SR-TAB — 86,6%). У кожній групі відзначали по одному пацієнту, які охарактеризували свій стан ОА як «гірше». Ці оцінки знайшли відображення в показниках середніх балів за шкалою VRS \pm CB, згідно з якими суттєва статистична різниця між групами лікування (виходячи з даних ANOVA) з огляду на оцінку дослідників (SR-CAP — $0,6\pm 0,6$; SR-TAB — $0,7\pm 0,7$) та пацієнтів (SR-CAP — $0,7\pm 0,6$; SR-TAB $0,8\pm 0,7$) відсутня.

ПЕРЕНΟΣИМІСТЬ ДИКЛОФЕНАКУ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ

Загалом відзначена хороша переносимість обох препаратів із дещо нижчою в кількісному вираженні частотою повідомлень про принаймні одну побічну реакцію в групі, де застосовували SR-CAP (30,8%), ніж у групі SR-TAB (39,0%). Більшість зареєстрованих побічних реакцій були пов'язані із застосованим препаратом та мали слабкий чи помірний ступінь тяжкості. У всіх пацієнтів спостерігалось відновлення стану без будь-яких ускладнень. Найчастіше повідомляли про побічні реакції з боку ШКТ (переважно діарея, біль у животі та нудота), що виникали у 25,0 та 32,4% пацієнтів відповідно у групі, де отри-

мували SR-CAP, та в групі, де лікувалися препаратом SR-TAB. Побічні реакції, не пов'язані зі ШКТ, спостерігались з однаковою частотою в обох групах. Зафіксовано по одному пацієнту з тяжкими побічними реакціями в кожній групі. У обох пацієнтів спостерігались ознаки шлунково-кишкової кровотечі (кров у калі та чорний кал), що зникали після відміни застосованого препарату дослідження. Загалом із дослідження вийшли 20 пацієнтів у зв'язку з побічними реакціями (8 — SR-CAP, 12 — SR-TAB). За винятком одного випадку гіпертензії, всі інші побічні реакції стосувалися ШКТ (переважно діарея та біль у животі).

Загальна переносимість була оцінена як «дуже добра» або «добра» у 85,4% пацієнтів групи SR-CAP і 78,1% хворих групи, де застосовували препарат SR-TAB. Дослідниками отримано аналогічні результати оцінки переносимості, хоча у 1 (1,1%) пацієнта групи, де застосовували SR-CAP, та у 8 (9,8%) пацієнтів групи SR-TAB переносимість була оцінена як «погана». Середні показники переносимості за шкалою VRS виявилися нижчими у групі, де проводили терапію препаратом SR-CAP. Хоча ця різниця недостатня для набуття значимості, статистична тенденція очевидна ($p=0,063$ і $p=0,090$ для оцінки пацієнтами та дослідниками відповідно).

Крім того, упродовж дослідження не виявлено клінічно значимих змін основних показників життєво важливих функцій. Гематологічні та біохімічні параметри також не показали наявності статистичних чи клінічно значимих відмінностей між групами лікування під час дослідження. У двох пацієнтів групи, де застосовували SR-TAB, спостерігалось підвищення рівня печінкових трансаміназ, яке було віднесене до побічних реакцій.

ФАРМАКОДИНАМІКА ДИКЛОФЕНАКУ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ

У дослідженні з вивчення відносної біодоступності багаторазових доз за участю здорових добровольців встановлено, що препарат SR-CAP біоеквівалентний препарату SR-TAB (за AUC), але при цьому показник C_{max} диклофенаку майже на 30% нижчий [30]. У ході вторинного аналізу цього дослідження вивчали час, що виходив за межі попередньо розрахованого періоду досягнення мінімальної ефективної концентрації диклофенаку в плазмі крові на рівні 50–100 нг/мл [31, 32]. Статистичних відмінностей щодо цього параметру між групами, де застосовували SR-CAP та SR-TAB, не виявлено, що вказує на вірогідність наявності однакової знеболювальної ефективності в обох препаратах (неопубліковані дані). Результати цього дослідження свідчать на користь висунутого припущення про те, що зниження показника C_{max} для диклофенаку не впливає на ефективність препарату SR-CAP, що підтверджується відсутністю переваг контрольного препарату в популяції, де традиційно застосовують диклофенак. Зокрема, в обох протокольних групах лікування відзначено швидке зниження показників болю у стані спокою за ВАШ (первинна змінна ефективності), що

свідчить про швидкий знеболювальний ефект обох препаратів диклофенаку. Аналізи вторинних показників ефективності (інтенсивність болю при рухах за ВАШ та результати за шкалою VRS) односпайно підтвердили припущення про відсутність переваг SR-TAB над SR-CAP. Крім цього, на користь достовірності результатів дослідження свідчать дані, отримані в ході аналізу ІТТ, що в більшості зіставні з оцінками для РР-популяції. Зниження показників болю за ВАШ, відзначене в цьому дослідженні, відповідає даним попередніх досліджень щодо вивчення ефективності диклофенаку у пацієнтів з ОА із застосуванням аналогічних добових доз диклофенаку та подібного дизайну дослідження [33, 34]. У дослідженні, проведеному Гоей Те (Goei The) та співавторами зниження показників болю під час рухів через 2–3 тиж було менш вираженим, ніж у виконаному нами дослідженні, що може бути зумовлене нижчим середнім вихідним результатом за ВАШ при рухах, який становив 59,7 мм, на відміну від майже 70 мм у цьому дослідженні.

Застосування НПЗП традиційно асоціюється з деякими побічними реакціями, зокрема з боку ШКТ. Це також спостерігалось і в проведеному нами дослідженні, в якому більшість побічних реакцій були пов'язані з ШКТ. Загалом, відзначена хороша переносимість обох препаратів диклофенаку із зареєстрованими лише двома випадками серйозних побічних реакцій. Необхідно зазначити, що кількість побічних реакцій на фоні застосування SR-CAP була меншою, ніж у групі, де отримували SR-TAB. Крім цього, загальна оцінка переносимості свідчить, що пацієнти та дослідники мали подібні уявлення про переносимість обох препаратів, проте кращі показники за шкалою VRS були отримані для SR-CAP. Це підтверджується результатами статистичного аналізу, в якому виявлена тенденція до кращої переносимості SR-CAP, ніж SR-TAB, згідно з показниками шкали VRS. Останнє спостереження може бути зумовлене меншою кількістю побічних реакцій з боку ШКТ, відзначених у групі SR-CAP. Можливо, зниження показника C_{max} диклофенаку є вихідним фактором, що зумовлює кращу переносимість пацієнтами препарату SR-CAP. Хоча місцеве подразнення, що відзначається при пероральному застосуванні диклофенаку, передбачає зворотну дифузію кислоти в слизову оболонку шлунка та стимулює ураження тканин, парентеральне введення препарату теж може спричинити ушкодження шлунка [35]. Відповідно, нижчі C_{max} диклофенаку в плазмі крові можуть бути більш сприятливими для пацієнтів унаслідок кращої переносимості препарату з боку ШКТ.

Таким чином, результати досліджень свідчать, що клінічна ефективність препаратів диклофенаку пролонгованої дії не нижча такої порівняно з диклофенаком у формі таблеток щодо зменшення вираженості болю у пацієнтів, які страждають від болючого ОА колінного та/чи кульшового суглобів. Крім цього, відзначається тенденція до кращої переносимості диклофенаку пролонгованої дії, ніж у формі таблеток.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Hunter D.J., Felson D.T.** (2006) Osteoarthritis. *Br. Med. J.*, 332: 639–642.
2. **Бадюкин В.В.** (2006) Пути оптимизации терапии остеоартроза. (PMЖ) *Русский медицинский журнал*, 14(25): 1824–1824.
3. **Vane J.R., Bakhle Y.S., Botting R.M.** (1998) Cyclooxygenases 1 and 2. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 38: 97–120.
4. **Kean W.F., Buchanan W.W.** (2005) The use of NSAIDs in rheumatic disorders 2005: a global perspective. *Inflammopharmacology*, 13: 343–370.
5. **Mukherjee D., Topol E.J.** (2003) Cox-2: where are we in 2003? – Cardiovascular risk and Cox-2 inhibitors. *Arthritis Res. Ther.*, 5: 8–11.
6. **Towheed T., Shea B., Wells G. et al.** (2000) Analgesia and non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis of the hip. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2: CD000517.
7. **Bjorndal J.M., Ljunggren A.E., Klovning A. et al.** (2004) Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *Br. Med. J.*, 329: 1317–1320.
8. **NSAIDs for treating Osteoarthritis Bandolier 1999** (1999) <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Chronrev/OARA/OANSAID.html> [accessed 18 December 2006].
9. **Zhang W., Doherty M., Arden N. et al.** (2005) EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 64: 669–681.
10. **Deeks J.J., Smith L.A., Bradley M.D.** (2002) Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *Br. Med. J.*, 325: 619–623.
11. **Rostom A., Dube C., Jolicoeur E. et al.** (2004) Gastrointestinal ulcers associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review of preventive pharmacological interventions. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment [Technology overview 12].
12. **Rodriguez L.A., Patrignani P.** (2006) The ever growing story of cyclo-oxygenase inhibition. *Lancet*, 368: 1745–1747.
13. **Spiegel B.M., Chiou C.F., Ofman J.J.** (2005) Minimizing complications from nonsteroidal antiinflammatory drugs: cost-effectiveness of competing strategies in varying risk groups. *Arthritis Rheum.*, 53: 185–197.
14. **Kearney P.M., Baigent C., Godwin J. et al.** (2006) Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *Br. Med. J.*, 332: 1302–1308.
15. **Solomon D.H., Avorn J., Sturmer T. et al.** (2006) Cardiovascular outcomes in new users of coxibs and nonsteroidal antiinflammatory drugs: high-risk subgroups and time course of risk. *Arthritis Rheum.*, 54: 1378–1389.
16. **Langman M.J., Weil J., Wainwright P. et al.** (1994) Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*, 343: 1075–1078.
17. **American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines** (2000) Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum.*, 43: 1905–1915.
18. **Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al.** (2003) 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.*, 62: 1145–1155.
19. **Wolfe F., Zhao S., Lane N.** (2000) Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients: a survey of 1799 patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia. *Arthritis Rheum.*, 43: 378–385.
20. **Pincus T., Swearingen C., Cummins P. et al.** (2000) Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs versus acetaminophen and concomitant use of both types of drugs in patients with osteoarthritis. *J. Rheumatol.*, 27: 1020–1027.
21. **Bannwarth B.** (2006) Acetaminophen or NSAIDs for the treatment of osteoarthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 20: 117–129.
22. **Steinmeyer J., Konttinen Y.T.** (2006) Oral treatment options for degenerative joint disease – present and future. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 58: 168–211.
23. **Dougados M.** (2006) Why and how to use NSAIDs in osteoarthritis. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 47(Suppl. 1): S49–S54.
24. **Altman R.** (1986) International experience with diclofenac in osteoarthritis. *Am. J. Med.*, 80(Suppl. 4B): 48–52.
25. **Ward J.R.** (1986) Efficacy of diclofenac in osteoarthritis. Experience in the United States. *Am. J. Med.*, 80(Suppl. 4B): 53–57.
26. **Bakshi R.** (1996) Comparative efficacy and tolerability of two diclofenac formulations in the treatment of painful osteoarthritis. *Br. J. Clin. Pract.*, 50: 294–297.
27. **Akhtar N.M., Naseer R., Farooqi A.Z. et al.** (2004) Oral enzyme combination versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee – a double-blind prospective randomized study. *Clin. Rheumatol.*, 23: 410–415.
28. **Varese C.** (1997) Open study of a diclofenac sodium prolonged-release in patients suffering from coxarthrosis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 1(1–3): 57–62.
29. **Schmitt W., Walter K., Kurth H.J.** (1999) Clinical trial on the efficacy and safety of different diclofenac formulations: multiple-unit formulations compared to enteric coated tablets in patients with activated osteoarthritis. *Inflammopharmacology*, 7(4): 363–375.
30. **Andreas Wagenitz, Edgar A. Mueller, Adrian Frentzel et al.** (2007) Comparative efficacy and tolerability of two sustained-release formulations of diclofenac: results of a double-blind, randomised study in patients with osteoarthritis and a reappraisal of diclofenac's use in this patient population. *Curr. Med. Res. Opin.*, 23(8): 1957–1966.
31. **Scheidel B., Blume H., Walter K. et al.** (1993) Biological availability of gastric juice-resistant coated diclofenac preparations. 1. Bioavailability study following a single administration of a multiple-unit formulation in comparison with a single-unit formulation. *Arzneimittelforschung/Drug. Res.*, 43: 1211–1215.
32. **Nishihata T., Sudho M., Kamada A. et al.** (1986) Investigation of sustained-release suppository of sodium diclofenac in humans. *Int. J. Pharm.*, 33: 181–186.
33. **Schubiger B.I., Ciccolunghi S.N., Tanner K.** (1980) Once daily dose treatment with a non-steroidal anti-rheumatic drug (diclofenac) in osteoarthritis. *J. Int. Med. Res.*, 8: 167–174.
34. **Goei The H.S., Lund B., Distel M.R. et al.** (1997) A double-blind, randomized trial to compare meloxicam 15 mg with diclofenac 100 mg in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*, 5: 283–288.
35. **Skjeljo M.V., Giraud A.S., Yeomans N.D.** (1993) Gastric mucosal damage induced by nonsalicylate nonsteroidal antiinflammatory drugs in rats is mediated systemically. *Dig. Dis. Sci.*, 38: 2038–2042.