ОБЗОРИ
REVIEWS

АФЛАМИЛ – НЕСТЕРОИДНО ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНО СРЕДСТВО С ДОБЪР ПРОФИЛ НА БЕЗОПАСНОСТ И ЕФИКАСНОСТ

С. Маринчева и Р. Рашков
Клиника по ревматология, МУ – София

AFLAMIL – NSAID WITH A GOOD SAFETY PROFILE AND EFFICACY

S. Marincheva and R. Rashkov
Clinic of Rheumatology, Medical University – Sofia

Резюме. *Един от най-важните симптоми – най-често основният, който довежда болния в кабинета на ревматолога, е болката. При друга част от ревматично болните се откриват симптоми или синдроми, израз на локално и/или системно възпаление. А в типичния случай са налице и двете групи оплаквания. Това обяснява защо нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС), вкл. ацеклофенак (афламил), са едни от най-често използваните лекарствени продукти в ревматологичната практика. От друга страна, употребата им се свързва с развитието на редица нежелани лекарствени реакции (НЛР). На първите две места в клас-специфичните сериозни НЛР са НСПВС-асоциираната гастропатия и влиянието на НСПВС върху сърдечно-съдовата система. Тези две групи НЛР са основната движеща сила при разработването на новите представители НСПВС. Сред тях ацеклофенак се откроява с добрия си профил на безопасност и ефикасност. В обзора са представени клас-специфичните НЛР на НСПВС, фармакокинетиката и фармакодинамиката, както и резултати от проведени клинични изпитвания, оценяващи профила на безопасност и ефикасност на ацеклофенак.*

Ключови думи: *НСПВС, афламил, профил на безопасност, ефикасност*

Summary. *The most important and basic symptom that brings the patient to the rheumatologist is pain. In other cases, the rheumatic diseased patient manifests symptoms or syndromes, reflecting local and/or systemic inflammation, while typically, both types of complaints are presented. This explains why non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including Aceclofenac (Aflamil), are among the most frequently used drugs in rheumatologic practice. On the other hand, the use of NSAID is associated with the development of a number of drug-related adverse events (AE). The most significant class-specific serious AEs are NSAID-associated gastric damages and the impact of NSAID on the cardiovascular system. These two groups AEs are the main driving force that pushes the development of new agents NSAID. Aceclofenac stands out of the NSAID with a good safety profile and efficacy. Data on the class-specific AE of NSAID, pharmacokinetics and pharmacodynamics, and results from clinical trials evaluating the safety and efficacy profile of Aceclofenac are presented in this article.*

Key words: *NSAID, Aflamil, safety profile, efficacy*

Един от най-важните симптоми – най-често основният, който довежда пациента в кабинета на ревматолога, е болката. При друга част от ревматично болните се откриват симптоми или синдроми, израз на локално и/или системно възпаление. А в типичния случай са налице и двете групи оплаквания. Това обяснява защо нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС) са едни от най-често използваните лекарствени продукти в ревматологичната практика, а в световен мащаб се конкурират с антибиотиците и антихипертензивните медикаменти за първото място сред най-употребяваните лекарствени продукти.

НСПВС са показани за приложение в почти всички групи ревматични болести – възпалител-

ни ставни заболявания, системни заболявания на съединителната тъкан, дегенеративни болести, кристалинни артропатии и т. н., като само пациентите, страдащи от някаква форма на остеоартроза, са повече от 15% от населението, при това този процент е по-висок сред възрастното население. Поради застаряване на населението в световен мащаб се очаква броят на болните прогресивно да нараства [29].

Употреба на НСПВС се свързва с развитието на редица нежелани лекарствени реакции (НЛР), а широкото им приложение – с натрупването на голяма база данни за честотата, вида и тежестта на проявите. На първо място сред сериозните НЛР е развитието на НСПВС-асоциирани поражения на гастроинтестиналния тракт (ГИТ) и по-точно – засягането на горните му отдели – ерозивен гастрит, язва на стомаха (ендоскопски се доказват при 15-30% от пациентите, приемащи ежедневно НСПВС) [15], кръвоизливи (1.0-1.5% от лекуваните с НСПВС) [15] и перфорации. Рискът от развитието на тези усложнения нараства повече от 4 пъти при пациентите, приемащи НСПВС в сравнение с общата популация, и се наблюдават при 0.5-1 на всеки 100, приемащи НСПВС. Пациентите, приемащи редовно НСПВС, умират от стомашно-чревно кървене, язва и перфорация 3-4 пъти по-често, отколкото тези, които не получават НСПВС [1, 2, 15].

Рисковите фактори за усложнения на ГИТ са известни и от тях с най-голямо значение са възрастта (над 65 години), приемът на други лекарства, повлияващи кръвосъсирването (ацетилсалицилова киселина дори в ниски дози, други антиагреганти и директни и индиректни антикоагуланти). Пациентите, попадащи в групата с висок риск, подлежат на активна профилактика (първата стъпка е именно оценката на риска) – избор на по-безопасните COX инхибитори (селективни COX2 инхибитори) и/или допълнителна употреба на инхибитор на протонната помпа [1, 2, 15].

Към клас-специфичните НЛР се включват и ефектите им върху сърдечно-съдовата система (ССС): влошаване контрола на артериалното налягане, прогресия на сърдечната недостатъчност и по-висок риск от сърдечно-съдови инциденти – инфаркт на миокарда и исхемичен инсулт [16, 32, 30].

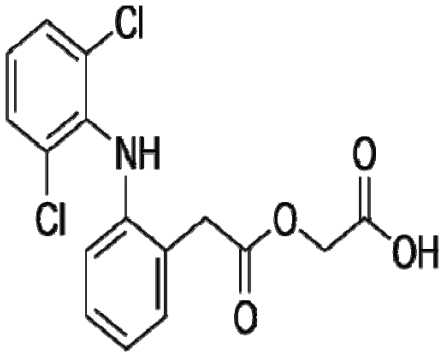
Необходима е преоценка на съотношението риск-полза от приложението на НСПВС при всеки конкретен пациент.

Тези две основни групи НЛР са били основната движеща сила при разработването на новите представители НСПВС. Сред тях ацеклофенак (афламил) се откроява с добрия си профил на безопасност и ефикасност [4, 19, 28].

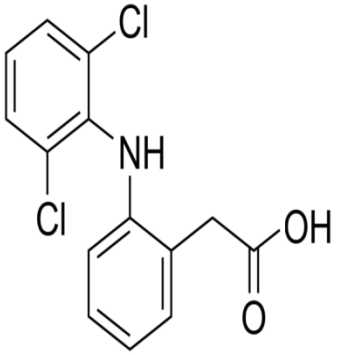
Фармакокинетика и фармакодинамика

Ацеклофенак е въведен в клиничната практика в края на 80-те години на XX в. и към 2004 г. над 75 млн. пациенти са се лекували с този нестероиден противовъзпалителен медикамент [19].

По химична структура ацеклофенак е най-близкият родственик на диклофенака (производни на фенилоцетната киселина), от който се различава по наличието на 2,6-дихлораминова група. Тази минимална модификация (фиг. 1 и 2) на молекулата значително променя фармакодинамичните свойства на новата молекула [29].



Фиг. 1. Ацеклофенак



Фиг. 2. Диклофенак

Едно от важните предимства на ацеклофенак е бързото достигане на пикови плазмени концентрации след перорален прием – в рамките на 1-3 часа, или средно 1.8 часа, като неговата бионаличност е почти 100%, а едновременният прием с храна забавя достигането на пикова плазмена концентрация във времето (по-кратка лекарствена характеристика). Метаболизирането му се осъществява в черния дроб, където се образува и главният му метаболит – 4-OH(хидрокси)-ацеклофенак (4'-HO-Aceclofenac), реално изявяващ аналгетичните и противовъзпалителните ефекти на медикамента (табл. 1), и редица други метаболити като 5-OH-Aceclofenac, 4'-OH-Diclofenac, Diclofenac and 5-OH-Diclofenac [29].

Таблица 1. Инхибиция на COX1 и COX2

	IC50	
	COX1	*COX2*
Aceclofenac	> 100	0.8
4'-hydroxyaceclofenac	> 100	36

Ацеклофенак преимуществено инхибира COX2 изоензима – при това в пъти повече от съобщените за целекоксиб и нимезулид (съотношението инхибиция на COX2 в сравнение с COX1 при ацеклофенак е 26, докато при другите два – около 7) [29].

Елиминацията на медикамента е сравнително бърза (T ½ = около 4 часа след перорален прием), като при 70-80% този процес се осъществява от отделителната система и около 20% – през ГИТ [29].

НСПВС проникват в ЦНС след перорален/парентерален прием сравнително лесно и се доказват в цереброспинална течност в концентрации почти еквивалентни на серумните, което определя възможността им да инхибират локализирания в ЦНС COX2 изоензим [8, 24].

Важен, макар и малко познат аспект във фармакологичното действие на НСПВС е способността им да влияят върху централните механизми на болковото предаване. Преминаващият аферентно мощен болков импулс предизвиква трайно активиране на невроните, разположени в задните рога на гръбначния мозък, последвано от синтез на провъзпалителни цитокини (от ганглиалните клетки) – предимно PgE2, които повишават още повече чувствителността на спиналните болкови неврони. Това е един от важните патогенетични механизми на хроничния болков синдром. От друга страна, синтезът на PgE2 е COX2 зависим процес и респективно е терапевтичен таргет за НСПВС [13].

В синовиалната течност концентрацията е средно наполовина на серумната (приблизително 60%) [29].

Допълнително предимство е, че извън основния механизъм на действие (блокиране основно на COX2 изоформата на циклооксигеназата и респективно намаление на синтеза на простагландините), ацеклофенак понижава синтеза и на различни цитокини – IL-1, TNF-α [29] и потиска IL-1-стимулираната активност на матриксните металопротеинази, чийто основен таргет е ставният хрущял, което определя допълнителни ползи при пациентите с остеоартроза [4, 6, 9, 10].

Полза

Засега в България и в световен мащаб ацеклофенак е регистриран за приложение със следните индикации (по кратка лекарствена характеристика):

1. Симптоматично лечение на възпалението и болките при остеоартроза (ОА), ревматоиден артрит (РА), анкилозиращ спондилит (АС).

2. Симптоматично лечение на възпалението и болките при други болезнени заболявания на опорно-двигателния апарат (напр. хумероскапуларен периартрит и извънставен ревматизъм)

3. Симптоматично лечение на болките при лумбалгия, зъбобол и първична дисменорея.

Приложение при пациенти с възпалителни и дегенеративни ставни заболявания

При пациенти с РА, АС и генерализирана ОА ацеклофенак е еднакво ефективен с диклофенак, кетопрофен, ибупрофен и напроксен [10].

200 mg дневно ацеклофенак намаляват болката във възпалените стави при болни с РА (оценена с индекса на Ричи) еквивалентно на 200 mg дневно кетопрофен [23], в гърба (независимо от етиологията) еквивалентно на 150 mg дневно диклофенак (болката е оценявана по VAS) [31].

При болни с ОА 200 mg дневно ацеклофенак доказва еквивалентност или по-добра терапевтична ефикасност при овладяване на болката в сравнение с 3000 mg парацетамол дневно [5], 20 mg дневно пироксикам [25], 1000 mg дневно напроксен [14] и 150 mg дневно диклофенак [33].

E. Lemmel и сътр. оценяват обезболяващия ефект на 200 mg ацеклофенак в голямо постмаркетингово проучване върху 23 407 пациенти с ревматична болка (РА, ОА, АС, лумбалгия), травма и състояние след оперативно лечение (независимо от причината) от Австрия, Белгия, Холандия и Гърция. Важно е да се отбележи, че повече от половината от тях са били недоволни от ефекта на предхождащата НСПВС терапия, което е било причина да се включат в клиничното изпитване. В края на периода на наблюдение 85% от пациентите са оценили аналгетичния ефект на ацеклофенак като "много добър", като 32% съобщават за пълно спиране на болката, в т. ч. пациентите, които към момента на включването са оценили болката като "силна" (41%), са редуцирани в края на периода на 2% [20].

Други болкови синдроми

Допълнително еднократен или двукратен прием на 100 mg дневно ацеклофенак успешно купира болката при дисменорея – еквивалентно на 500 mg напроксен и статистически достоверно над ефекта на плацебо (проучено при 1338 жени) [21]. Приемът на от 50 mg до 150 mg ацеклофенак овладява болката при стоматологични интервенции (вадене на зъб), като терапевтичният ефект е бил по-изразен, когато се е използвал преди аналгезия, т.е. 1 час преди процедурата [27], и 100 mg ацеклофенак овладяват болката след епизиотомия по-успешно от 650 mg парацетамол [29].

Профил на безопасност

Едновременно с това ацеклофенак е доказал добър профил на безопасност.

По кратка лекарствена характеристика (табл. 2) при употребата на ацеклофенак могат да се наблюдават типичните за групата (на НСПВС) нежелани лекарствени реакции.

Разликите в химичната структура (между отделните представители на НСПВС) и произхождащите от тях (и описани по-горе) различия във фармакокинетиката и фармакодинамиката на отделните молекули дават известни предимства при употребата на ацеклофенак.

В 12-месечното проучване SAMM, обхващащо 10 142 пациенти с РА, ОА и АС, от които 7890 са получавали ацеклофенак 200 mg дневно и 2252 – диклофенак 150 mg дневно, е изследвана безопасността на приложението му при средна продължителност на приема около 6 месеца, и 12-месечен непрекъснат прием съответно при 27.9% в първата и 27% във втората група. Резултатите показват значително превъзходство по отношение на поносимостта на ацеклофенак – като общият брой на нежеланите лекарствени реакции в двете групи е 22,4 и 27,1% ($p < 0,001$), включително тези на храносмилателния тракт – 10,6 и 15,2% ($p < 0,001$). Терапия е била прекъсната поради медицински усложнения при 14.1 и 18.7%, съответно ($p < 0,001$). Потенциално опасни стомашно-чревни усложнения (кървене, перфорация) са наблюдавани при 7 пациенти при употреба на ацеклофенак и 4 – при пациенти, приемащи диклофенак (разликата е статистически недостоверна) [12].

В две епидемиологични проучвания – на A. Lanas и сътр., и на J. Laporte и сътр. [17, 18], проведени съответно в Италия и Испания, ацеклофенак показва най-малък риск от стомашно-чревно кървене в сравнение с всички неселективни COX2 инхибитори (НСПВС), мелоксикам и нимезулид.

В наблюдението на A. Lanas, са обхванати 2777 пациенти – хоспитализираните в клиниката в периода 2002-2004 г. с индикация кръвоизлив от стомашно-чревния тракт, и относителният риск за това усложнение по време на лечението с ацеклофенак е 2,6 (1.5-4.6), с диклофенак – 3.1 (2.3-4.2), с ибупрофен – 4.1 (3.1-5.3), с напроксен – 7.3 (4.7-11.4), с кетопрофен – 8.6 (2.5-29.2), с индометацин – 9.0 (3.9-20.7) и с пироксикам – 12.6 (7.8-20.3).

M. Llorente и сътр. в продължение на 4 години са анализирали пациентите, хоспитализирани по повод стомашно-чревно кървене (в няколко клиники в Испания), като необходимо условие е било да имат документиран прием на каквото и да е НСПВС (общо наблюдавано население – 180 995 души). Резултатите сочат честота на стомашно-чревно кървене сред пациентите, лекувани с ацеклофенак – 1,7 на 1000 пациенто-години, с ибупрофен – 3,23, с кетопрофен – 5,11, с диклофенак – 7,0 и с индометацин – съответно 23,2 пациенто-години [22].

Има доказателства, че ацеклофенак е с минимално вредно въздействие върху лигавицата на стомашно-чревния тракт. Редица проучвания (макар кратковременни и с малък брой пациенти) показват значително по-малко ендоскопски промени при пациентите, приемащи ацеклофенак, в сравнение с други нестероидни противовъзпалителни средства [4, 19, 28].

Таблица 2. Нежелани лекарствени реакции при употребата на ацеклофенак (по кратка лекарствена характеристика)

Система-орган – категории според MedDRA	*Чести* *> 1/100* *< 1/10*	*Нечести* *> 1/1 000* *< 1/100*	*Редки* *> 1/10 000* *< 1 000*	*Много редки/изолирани съобщения* *< 1/10 000*
Нарушения в кръвта и лимфната система			Анемия	Гранулоцитопения Тромбоцитопения Неутропения Хемолитична анемия
Нарушения в имунната система			Анафилактична реакция (вкл. шок) Свръхчувствителност	
Нарушения в метаболизма и храненето				Хиперкалиемия
Психични нарушения				Депресия Отклонение в сънищата Безсъние
Нарушения в нервната система	Замаяност			Парестезии Тремер Сомнолентност Главоболие Дисгеузия (отклонения във вкуса)
Нарушения в очите			Смущения в зрението	
Нарушения на ухото и лабиринта				Световъртеж Тинитус
Сърдечни нарушения			Хипертония Усложнена хипертония Сърдечна недостатъчност	
Съдови нарушения				Зачервяване на лицето Горещина Васкулит
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения			Диспнея	Бронхоспазъм
Гастроинтестинални нарушения	Диспепсия Абдоминална болка Гадене Диария	Флатуленция Гастрит Констипация Повръщане Улцерации в устата	Мелена ГИТ улцерации Хеморагична диария ГИТ хеморагии	Стоматит Хематемеза Стомашна язва Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения				Хепатит
Нарушения на кожа и подкожна тъкан		Пруритус Обрив Дерматит Уртикария	Оток на лицето	Пурпура Екзема Тежки мукокутанни реакции
Бъбречни и уринарни нарушения				Нефротичен синдром Бъбречна недостатъчност Интерстициален нефрит
Нарушения в общото състояние и заболявания на мястото на приложение				Оток Умора Крампи в областта на краката
Изследвания	Повишени чернодробни ензими	Повишена урея в кръвта Повишен креатинин в кръвта		Повишена алкална фосфатаза в кръвта Повишено тегло

A. Yanagawa и сътр. изследвали ендоскопски 30 здрави доброволци и проследили след това ефекта от приема на ацеклофенак, диклофенак и плацебо върху стомашната им лигавица. При ендоскопския контрол на осемте доброволци, получавали ацеклофенак, изследователите регистрират два случая с развитие на ерозии (подобна е находката в групата на плацебо), докато в подгрупата с прием на диклофенак ерозивни промени отсъстват само при 4 от доброволците, докато при другите са идентифицирани промени в различна степен на тежест, в т. ч. двама с множествени (многократно повече от 10) ерозии и язви [34].

Според M. Grau улцерогенният потенциал на ацеклофенак е съответно 2, 4 и 7 пъти по-малък от този на напроксен, ибупрофен и индометацин.

Механизмът за по-добрата стомашно-чревната поносимост на ацеклофенак не е напълно изяснен. Някои автори го свързват с липсата му на ефект върху синтеза на компоненти на слизестия предпазен слой на стомашната лигавица, като хексозамин, а също така и увеличаване притока на кръв в субмукозния слой на стомашно-чревния тракт [11].

Засега конкретните данни за риска от клас специфични усложнения в ССС при прием на ацеклофенак са малко. В споменатите проучвания, а също така и в 12-месечното проучване на SAMM, не са отчетени значителни разлики между подгрупите с прием на различни НСПВС, вкл. ацеклофенак, по отношение честотата на лош контрол на артериалното налягане и влошаване на налична сърдечна недостатъчност, както и нови сърдечно-съдови инциденти. По-конкретни данни в тази насока отбелязват финландските учени A. Helin-Salmivaara и сътр., които в епидемиологично проучване, проведено през 2006 г., обхващащо 172 258 лица, установяват 33 309 случая с развитие на миокарден инфаркт (контролната група се състои от 138 949 лица, съответни по възраст и пол) [13]. Те оценяват относителния риск (RR) от сърдечно-съдови инциденти при използването на различни НСПВС, и установяват, че употребата на ацеклофенак е свързана с по-нисък риск за развитие на инфаркт или 1,23 (0,97-1,62), в сравнение с индометацин – 1,56 (1,21-2,03), ибупрофен – 1,41 (1,28-1,55) и диклофенак – 1,35 (1,18-1,54).

Обобщените резултати от различните проучвания представят ацеклофенак като лекарство с добър болкоуспокояващ и противовъзпалителен ефект. В мащабно европейско проучване за удовлетвореността на пациентите от болкоуспокоителната терапия ацеклофенак е представен като еквивалентно ефективен на диклофенак, ибупрофен и кетопрофен, като при пациенти с остеоартроза е значително по-ефективен от парацетамол [3].

Ацеклофенак се понася добре, което го отличава от много други нестероидни противовъзпалителни средства. Основното му предимство е, че значително по-рядко приемът му се свързва с диспепсия (средна честота – повече от 60% от пациентите, приемащи каквото и да е НСПВС, докато приемът на ацеклофенак се свързва с 20-50% по-ниска честота) в сравнение с другите основни представители на тази лекарствена група. Все още липсват неоспорими доказателства от големи проучвания, вкл. SAMM, за редуциран, в сравнение с другите НСПВС, риск от животозастрашаващи усложнения, свързани със стомашно-чревния тракт (кървене, перфорация, и разязвяване) при пациенти, получаващи ацеклофенак. Още повече няма големи сравнителни ендоскопски-контролирани проучвания, които да позволят определяне риска от развитие на язви, вкл. асимптомни – най-важния маркер за стомашно-чревни усложнения. По литературните данни приемът на ацеклофенак се свързва с по-нисък риск от стомашно-чревно кървене при тези пациенти, което се подкрепя от две големи ретроспективни проучвания на населението, както и от проучването, проведено в Испания. Рискът от сърдечно-съдови усложнения при прилагането на ацеклофенак е сравнително нисък или поне сходен (не по-висок) от този за другите НСПВС.

Фармакоикономически анализ (Испания), отчитащ и ниската честота на нежеланите лекарствени реакции, и цената на медикамента, определя лечението с ацеклофенак като едно от най-печелившите сред групата на НСПВС. Това се дължи основно на намаляване на разходите за диагностика, профилактика и лечение на ятрогенните заболявания [26]. Една от големите ползи при лечението с ацеклофенак е, че няма отрицателен ефект върху метаболизма на став-

ния хрущял. Последното отличава ацеклофенак от много популярни НСПВС (диклофенак и ибупрофен) и позволява да се използва рутинно за симптоматично лечение на ОА.

В обобщение може да се каже, че ацеклофенак е достъпно лекарствено средство, с балансирана комбинация от обезболяващо, противовъзпалително действие и добра поносимост. Това позволява да бъде използван за бързо облекчаване на болката при спешни ситуации и за продължително лечение на болката при хронични заболявания.

Библиография

1. Каратеев, А. Е. и В. А. Насонова. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: влияние стандартных факторов рисков. – Тер. Арх., 5, 2008, 62-66.
2. Насонов, Е. Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). Москва, Анко, 2000, 142.
3. Насонова, В. А. и А. Е. Каратеев. Симптоматическая терапия боли при ревматических заболеваниях: место ацеклофенака. -Український ревматологічний журнал, 3, 2010, № 41, 33-39.
4. Насонова, В. А. Ацеклофенак (аэртал) в ревматологической практике. – Тер. Арх., 77, 2005, № 5, 87-90.
5. Batlle-Gualda, E. et al. Aceclofenac vs parac etamol in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee: a double-blind 6- week randomized controlled trial. – Osteoarthritis Cartilage, 15, 2007, № 8, 900-908.
6. Blot, L. et al. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. – Br. J. Pharmacol., 131, 2000, № 7, 1413-1421.
7. Camu, F. et al. The role of COX-2 inhibitors in pain modulation. – Drug, 63, 2003, Suppl, 1-7.
8. Dembo, G. et al. Central nervous system concentrations of cyclooxygenase-2 inhibitors in humans. – Anesthesiology. 102, 2005, № 2, 409-415.
9. Dingle, J. The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages. – Z. Rheumatol., 58, 1999, № 3, 125-129.
10. Dooley, M. et al. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. – Drugs, 61, 2001, № 9, 1351-1378.
11. Grau, M. et al. Pharmacology of the potent new nonsteroidal anti-inflammatory agent ace clofenac. – Arzneimittelforschung, 41, 1991, № 12, 1265-1276.
12. Hàskinsson, E. C. et al. A large prospective openlabel, multi-centre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease. – Eur. J. Rheumatol. Inflam., 17, 2000, 1-7.
13. Helin-Salmivaara, A. et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. – Eur. Heart J., 27, 2006, № 14, 1657-1663.
14. Kornasoff, D. et al. Aceclofenac is a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. – Clin. Rheumatol., 16, 1997, № 1, 32-38.
15. Lain, L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugsnice or necessary? – Rew. Gastroenterol. Dis., 4, 2004, 33-41.
16. Laine, L. et al. COX-2 selective inhibitors in the treatment of osteoarthritis. – Semin. Arthritis Rheum., 38, 2008, № 3, 165-187.
17. Lanas, A. et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX-2 inhibitors, traditional non-steroidal non-aspirin NSAID, aspirin, and combinations. – Gut., 55, 2006, № 12, 1731-1738.
18. Laporte, J. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. – Drug Saf., 27, 2004, 411-420.
19. Legrand, E. Aceclofenac in the manage ment of inflammatory pain. – Exp. Opion Pharmacother., 5, 2004, № 6, 1347-1357.
20. Lemmel, E. M. et al. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study. Aceclofenac is the treatmentof choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain. – Curr. Med. Res. Opin., 18, 2002, № 3, 146-153.
21. Letzel, H. et al. The efficacy and safety of aceclofenac versus placebo and naproxen in women with primary dysmenorrhoea. – Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 129, 2006, № 2, 162-168.
22. Llorente, M., J. Tenias et A. Zaragoza. Comparative incidence of upper gastrointesti nal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. – Rev. Esp. Enferm. Dig., 94, 2002, № 1, 13-18.
23. Martin – Mola, E. et al. Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. – Rheumatol. Int., 15, 1995, № 3, 111-116.
24. Mehta, V. et al. Intravenous parecoxib rapidly leads to COX-2 inhibitory concentration of valdecoxib in the central nervous system. – Clin. Pharmacol. Ther., 83, 2008, № 3, 430-435.
25. Perez Busquier, M. et al. Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis. – Clin. Rheumatol., 16, 1997, № 2, 154-159.
26. Peris, F. et al. Iatrogenic cost factors incorporating mild and moderate adverse events in the economic comparison of aceclofenac and other NSAIDs. – Pharmacoeconomics, 19, 2001, № 7, 779-790.
27. Presser Lima, P. et V. Fontanella. Analgesic efficacy of aceclofenac after surgical extrac tion of impacted lower third molars. – Int. J. Oral. Maxillofac. Surg., 35, 2006, № 6, 518-521.

28. R e g i n s t e r , J., I. Paul et Y. Henrotin. What is the role of aceclofenac in the therapeutic arsenal against chronic osteoarthritis pathologies? – Rev. Med. Liege, 56, 2001, № 7, 484-488.
29. S a r a f , S. Aceclofenac: A Potent Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug. – In Latest Reviews, 4, 2006, 3.
30. S c h a e v e r b e k e , T., F. Heloire et G. Deray. How to watch over a patient treated with a NSAID in relation to the cardiovascular and renal risk? – Presse Med., 35, 2006, Spec № 1, 41-46.
31. S c h a t t e n k i r c h n e r , M. et K. Milachowski. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and toler-ability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. – Clin. Rheumatol., 22, 2003, №. 2, 127-135.
32. S o l o m o n , D. et al. Cardiovascular outcomes in new users of coxibs and nonsteroidal antiinflammatory drugs: highrisk subgroups and time course of risk. – Arthritis Rheum., 54, 2006, № 5, 1378-1389.
33. W a r d , D. et al. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. – Clin. Rheumatol., 14, 1995, № 6, 656-662.
34. Y a n a g a w a , A. et al. Endoscopic evaluation of Aceclofenac-induced gastroduodenal mucosal damage: a double-blind comparison with sodium Diclofenac and Placebo. – Jap. J. Rheumatol., 8, 1998, 249-259.

Постъпил за печат на 8 октомври 2012 г.

Адрес за кореспонденция:
Д-р С. Маринчева
Клиника по ревматология
Медицински университет
ул. „Урвич" № 13
1612 София

Address for correspondence:
S. Marincheva, M. D.
Clinic of Rheumatology
Medical University
13, Urvitch Str.
Bg – 1612 Sofia