

Безопасность и переносимость НПВС: фокус на ацеклофенак

Е.А. УШКАЛОВА, С.К. ЗЫРЯНОВ, К.Э. ЗАТОЛОЧИНА

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Информация об авторах:

Ушкалова Елена Андреевна – д.м.н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; тел.: +7(916) 602-10-30; e-mail: eushk@yandex.ru

Зырянов Сергей Кенсаринович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; тел.: +7 (926) 228-51-82; e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

Затолочина Карина Эдуардовна – к.м.н., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; тел.: +7(926) 280-03-79; e-mail: w00100@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждаются основные проблемы безопасности нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Приводятся результаты рандомизированных клинических исследований, фармакоэпидемиологических исследований и метаанализов, предполагающие более высокую безопасность ацеклофенака по сравнению с диклофенаком и другими широко применяемыми НПВС. Особое внимание уделяется новой лекарственной форме ацеклофенака – таблеткам с модифицированным высвобождением, изготовленным по технологии Clanza, зарегистрированной под торговым наименованием Ацеклагин. Он предназначен для однократного введения в сутки, что позволяет повысить приверженность терапии.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, безопасность, ацеклофенак, Ацеклагин

Для цитирования: Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Затолочина К.Э. Безопасность и переносимость НПВС: фокус на ацеклофенак. *Медицинский совет*. 2019; 9: 110-120. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-110-120>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Safety and tolerability of nsais: focus on aceclofenac

Elena A. USHKALOVA, Sergey K. ZYRYANOV, Karina E. ZATOLOCHINA

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia»: 117198, Moscow, Miklukho-Maklai St., 6

Author credentials:

Ushkalova Elena Andreevna – Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia»; tel.: +7(916) 602-10-30; e-mail: eushk@yandex.ru

Zyryanov Sergey Kensarinovich – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia»; tel.: +7 (926) 228-51-82; e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

Zatolochina Karina Eduardovna – Cand. of Sci. (Med), Assistant of the Department of General and Clinical Pharmacology of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia»; tel.: +7(926) 280-03-79; e-mail: w00100@yandex.ru

ABSTRACT

The article discusses the main problems of safety of non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs). The results of randomized clinical studies, pharmacoepidemiological studies and meta-analyses suggesting higher safety of aceclofenac compared to diclofenac and other widely used NSAIDs are presented. Special attention is paid to the new pharmaceutical form of aceclofenac – tablets with modified release, manufactured by Clanza technology, registered under the trade name Aceclagin. It is intended for a single injection per day, which allows to increase adherence to therapy.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory agents, safety, aceclofenac, Aceclagin

For citing: Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Zatolochina K.E. Safety and tolerability of nsais: focus on aceclofenac. *Meditinsky Sovet*. 2019; 9: 110-120. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-110-120>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) – одна из самых многочисленных и широко применяемых групп лекарственных средств (ЛС), включающая несколько десятков международных непатентованных наименований. Ежедневно их потребляют более 30–50 млн человек в мире [1, 2]. Только в США каждый год выписывается более 111 млн рецептов на препараты этой группы, дополнительно около 30 млрд доз НПВС продается на безрецептурной основе, что составляет около 60% безрецептурного рынка [3]. Регулярно (не менее 1 раза в месяц) НПВС принимают 14–68% жителей разных стран [4–6]. В связи с постарением населения и, как следствие, повышением распространенности дегенеративных и воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата и других патологических состояний, требующих применения НПВС, масштабы потребления препаратов этой группы прогрессивно увеличиваются во всем мире [2, 7, 8]. Например, в США в период с 2005 по 2010 г. оно увеличилось на 41% [2].

В 25–35% случаев НПВС используют нерационально, в т. ч. у пациентов, имеющих предостережения и противопоказания к их применению, и в дозах, превышающих максимальную терапевтическую [5, 6, 9, 10]. Причем нерациональное применение НПВС чаще наблюдается в группах пациентов с факторами риска развития нежелательных реакций (НР) – у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих коморбидными заболеваниями и получающих множественные сопутствующие ЛС [6, 11, 12]. Все это обуславливает важное место НПВС в структуре заболеваемости и смертности населения [13–15].

Поскольку в сравнительных исследованиях и метаанализах не было обнаружено существенных различий в эффективности разных препаратов НПВС при применении по разным показаниям в стандартных дозах, выбор препарата конкретному пациенту в значительной степени определяется его переносимостью и безопасностью, а большое количество зарегистрированных НПВС позволяет подбирать препарат с наилучшим соотношением «польза/риск» для конкретного пациента [16–19].

Однако результаты фармакоэпидемиологических исследований свидетельствуют, что в реальной практике врачи часто осуществляют неправильный выбор препарата [11, 21, 22] и в недостаточной мере информируют пациентов о безопасности НПВС, что приводит к их нерациональному применению пациентами, в т. ч. для самолечения [23–25].

БЕЗОПАСНОСТЬ НПВС И ИХ МЕСТО В СТРУКТУРЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ

НПВС могут вызывать многочисленные НР со стороны различных органов и систем (табл. 1) и занимают одно из ведущих мест среди всех фармакологических групп по частоте регистрации НР, включая серьезные [26, 27].

Наиболее частые НР НПВС, в т. ч. поражения ЖКТ (10–50%), почек (1–15%), нарушение агрегации тромбоцитов и отрицательное влияние на систему кровообращения (1–5%), являются класс-специфическими и связаны с их основным механизмом действия – ингибированием изо-

ферментов циклооксигеназы (ЦОГ) [28]. Серьезные НР НПВС, включающие кровотечения из верхних и нижних отделов ЖКТ, перфорацию и прободение язвенных поражений ЖКТ, сердечно-сосудистые тромботические осложнения, артериальную гипертензию, застойную сердечную недостаточность, тяжелые поражения печени и почек, анафилактические и тяжелые кожные реакции, усиление и/или удлинение продолжительности кровотечения после травмы или хирургического вмешательства, развиваются у 5–7% пациентов и вносят существенный вклад в неблагоприятные исходы лечения [26, 27, 29].

● **Таблица 1.** Нежелательные эффекты НПВС [27]

● **Table 1.** Undesirable effects of NSAIDs [27]

Орган/система	Токсичность
Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ)	• Диспепсия • Эзофагит • Желудочно-кишечные язвы • Осложнения язв (кровотечение, перфорация, обструкция) • Эрозии и стриктуры тонкого кишечника • Колит
Сердечно-сосудистая система	• Сердечная недостаточность • Инфаркт миокарда • Инсульт • Сердечно-сосудистая смерть
Почки	• Задержка натрия • Прибавка в весе и отеки • Гипертензия • Гиперкалиемический дистальный ренальный тубулярный ацидоз IV типа • Острая почечная недостаточность • Папиллярный некроз • Острый интерстициальный нефрит • Ускорение развития хронической почечной недостаточности
Печень	• Бессимптомное повышение уровня печеночных аминотрансфераз • Острый гепатит • Холестаз • Холестатический гепатит • Гранулематозный гепатит • Хронический холестаз с дукопенией • Желтая дистрофия печени с развитием фульминантной печеночной недостаточности
Аллергические реакции	• Сыпи • Фотосенсибилизация • Бронхиальная астма • Аспирин-провоцируемое респираторное заболевание (aspirin-exacerbated respiratory disease – AERD)
Кровь	• Цитопении • Коагулопатии
Центральная нервная система	• Головокружение, спутанность сознания, сонливость • Судороги • Снижение слуха, тиннитус • Асептический менингит
Опорно-двигательный аппарат	• Хондротоксичность • Замедление заживления переломов

В первичном звене оказания медицинской помощи примерно 6% пациентов обращаются к врачу по поводу НР НПВС в первые 2 месяца после их назначения [26]. НР НПВС, прежде всего желудочно-кишечные кровотечения, сердечные приступы, инсульт и поражение почек, обуславливают 11–30% всех госпитализаций, связанных с НР ЛС [30–33]. Только в США от осложнений, развивающихся при применении НПВС, ежегодно умирает 10–20 тыс. человек, а у больных с ревматоидным артритом НПВС являются причиной не менее 2600 дополнительных смертей в год [12, 33]. Ежегодная смертность от желудочно-кишечных кровотечений, развивающихся при применении НПВС, сопоставима с таковой от лейкемии, ВИЧ-инфекции и множественной миеломы [12].

Спектр клинической токсичности НПВС в целом сходен для разных препаратов этой группы, однако частота развития НР со стороны определенных органов и систем может существенно различаться и зависит как от их фармакодинамических свойств, особенно степени ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2, так и фармакокинетических характеристик (биодоступность, период полувыведения, экскреция) [28].

Риск желудочно-кишечных кровотечений, инфаркта миокарда и инсульта при применении всех НПВС начинает повышаться уже с первых дней применения, поскольку связан с механизмом действия препаратов [27]. Считают, что максимальный риск сердечно-сосудистых осложнений существует при применении препаратов с высокой селективностью к ЦОГ-2, в то время как желудочно-кишечных – неселективных (традиционных) НПВС (*рис.*) [34].

Неселективные НПВС повышают риск развития желудочно-кишечных кровотечений в среднем в 4 раза, селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) – в 3 раза [26]. Риск кровотечений может существенно повышаться при совместном применении с другими ЛС, в т. ч. с кортико-

● **Таблица 2.** Риск развития желудочных кровотечений по результатам популяционного когортного исследования в Великобритании (n = 958 397) [39]

● **Table 2.** Risk of gastric hemorrhage in the UK population cohort study (n = 958 397) [39]

Препарат	Относительный риск
Неселективные НПВС (низкие/средние дозы)	2,4
Неселективные НПВС (высокие дозы)	4,9
Парацетамол в дозах выше 2 г/сут	3,6

стероидами – в 12 раз, со спиронолактоном – в 11 раз, с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина – в 7 раз [36]. Смертность при кровотечениях из верхних отделов ЖКТ, вызванных НПВС, составляет 21% и существенно превышает таковую у пациентов с кровотечениями той же локализации, не принимавших препараты этой группы (7%) [37].

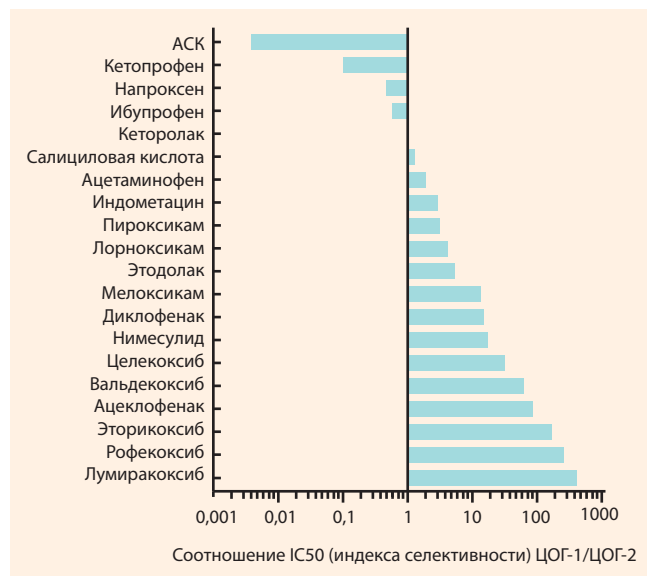
Вероятность развития кровотечений и других серьезных НР повышается при увеличении дозы и длительности применения НПВС. При этом даже анальгетик парацетамол, рассматриваемый в качестве наиболее безопасного препарата в отношении желудочно-кишечных осложнений, теряет свои преимущества перед НПВС (*табл. 2*). Среднее время от начала лечения НПВС до развития серьезных НР со стороны ЖКТ составляет 89 дней [38].

Среди неселективных НПВС высоким потенциалом гастротоксичности обладают кеторолак, пироксикам, азапропзон, индометацин и высокие дозы АСК, низким – ибупрофен в «анальгетических» дозах (≤ 1200 мг/сут) и ацеклофенак [40, 41]. Следует отметить, что ацеклофенак по результатам метаанализов обсервационных исследований с точки зрения риска развития желудочно-кишечных осложнений не отличался от самого безопасного в этом отношении селективного ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба (*табл. 3*). Теоретическое предположение о преимуществах препаратов с преобладающим действием на ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид, набуметон и этодолак) в отношении желудочно-кишечной безопасности по сравнению с неселективными НПВС в большинстве эпидемиологических исследований подтвердить не удалось [19, 41–44].

Данные о риске кардиотоксичности при применении разных препаратов НПВС и механизме ее развития достаточно противоречивы [45]. Согласно предостережению FDA, опубликованному в июле 2015 г., регулярный прием НПВС может способствовать развитию 7–8 дополнительных кардиоваскулярных осложнений на 1000 пациентов у взрослых лиц со средним и высоким сердечно-сосудистым риском, который еще в большей степени повышается у пациентов с исходным сердечно-сосудистым заболеванием [46]. Самый высокий риск в группе селективных ингибиторов ЦОГ-2 ассоциируется с применением отозванного с фармацевтического рынка по этой причине рофекоксиба [47], самый низкий – целекоксиба [48–50]. Данные о кардиотоксичности эторикоксиба противоречивы. В большом метаанализе Trelle et al., включавшем 31 плацебо-контролируемое или сравнительное исследова-

● **Рисунок.** Соотношение ЦОГ-1/ЦОГ-2 [35]

● **Figure.** Ratio COX-1/COX-2 [35]



● **Таблица 3.** Относительный риск развития серьезных осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ по результатам метаанализов обсервационных исследований

● **Table 3.** Relative risk of serious complications of upper gastrointestinal tract based on meta-analysis of observational studies

ЛС	ОР (95% ДИ)	
	Метаанализ 28 исследований [42]	Метаанализ 9 исследований [41]
Ацеклофенак	1,43 (0,65–3,15)	1,44 (0,65–3,2)
Целекоксиб	1,45 (1,17–1,81)	1,42 (0,85–2,37)
Ибупрофен	1,84 (1,54–2,20)	2,69 (2,17–3,3)
Рофекоксиб	2,32 (1,89–2,86)	2,12 (1,59–2,84)
Сулиндак	2,89 (1,90–4,42)	-
Диклофенак	3,34 (2,79–3,99)	3,98 (3,36–4,72)
Мелоксикам	3,47 (2,19–5,50)	4,15 (2,59–6,64)
Нимесулид	3,83 (3,20–4,60)	-
Кетопрофен	3,92 (2,70–5,69)	5,57 (3,94–7,87)
Напроксен	4,10 (3,22–5,23)	5,63 (3,83–8,28)
Теноксикам	4,10 (2,16–7,79)	-
Индометацин	4,14 (2,91–5,90)	5,40 (4,16–7,00)
Дифлунисал	4,37 (1,07–17,81)	-
Пироксикам	7,43 (5,19–10,63)	9,94 (5,99–16,50)
Кеторолак	11,50 (5,56–23,78)	14,54 (5,87–36,04)
Азапропазон	18,45 (10,99–30,97)	-

ние с другими НПВС (116 429 пациентов, 115 000 пациенто-лет), применение эторикоксиба ассоциировалось с повышением риска развития инсульта и наиболее высоким риском сердечно-сосудистой смерти (табл. 4) [49], в то время как объединенные данные 17 исследований, включенных в метаанализ De Vecchis R. et al., не

позволили выявить повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений при его применении как по сравнению с плацебо, так и по сравнению с напроксеном, который в настоящее время рассматривается в качестве самого безопасного в этом отношении неселективного НПВС [51].

Особого внимания заслуживает повышенный риск кардиотоксичности, выявленный в последние годы для самых широко применяемых в медицинской практике препаратов – ибупрофена и диклофенака. Например, в вышеприведенном метаанализе Trelle et al. риск развития инсульта и сердечно-сосудистой смертности в группе диклофенака оказался даже выше, чем у отозванного по этой причине рофекоксиба (табл. 4) [49].

Аналогичные результаты получены в других больших исследованиях и метаанализах [52–57].

Так, в метаанализе Kearney et al., использовавших данные 138 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований продолжительностью не менее 4 недель, применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 в целом ассоциировалось с повышением риска серьезных сердечно-сосудистых НР по отношению к плацебо на 42%, преимущественно за счет повышения риска развития инфаркта миокарда [56]. Высокие дозы ибупрофена (800 мг х 3 р/сут) и диклофенака (75 мг х 2 р/сут), но не напроксена ассоциировались со сходным риском. На основании результатов этого метаанализа диклофенак отнесен к НПВС с высоким риском кардиотоксичности (табл. 5), что вызывает особое беспокойство, так как в течение длительного времени он рассматривался в качестве «золотого стандарта» НПВС.

Сопоставимый риск сердечно-сосудистых осложнений при применении высоких доз диклофенака и коксибов был подтвержден и в самом большом метаанализе, включавшем 280 плацебо-контролируемых РКИ (124 513 участников, 68 342 пациенто-лет) и 474 сравнительных РКИ НПВС между собой (229 296 участников, 165 456 пациенто-лет) [57]. Согласно результатам этого метаанализа риск развития больших коронарных событий по

● **Таблица 4.** Относительный риск развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений и смерти при применении НПВС по результатам метаанализа 31 исследования НПВС (сравнение с плацебо или другими НПВС, 116 429 пациентов, 115 000 пациенто-лет) [49]

● **Table 4.** Relative risk of serious cardiovascular complications and death from NSAIDs based on meta-analysis of 31 studies of NSAIDs (compared to placebo or other NSAIDs, 116,429 patients, 115,000 PY) [49]

	Относительный риск (95% доверительный интервал)			
	Инфаркт миокарда	Инсульт	Сердечно-сосудистая смерть	Смерть от всех причин
Напроксен	0,82 (0,37–1,67)	1,76 (0,91–3,33)	0,98 (0,41–2,37)	1,23 (0,71–2,12)
Ибупрофен	1,61 (0,50–5,77)	3,36 (1,00–11,60)	2,39 (0,69–8,64)	1,77 (0,73–4,30)
Диклофенак	0,82 (0,29–2,20)	2,86 (1,09–8,36)	3,98 (1,48–12,70)	2,31 (1,00–4,95)
Целекоксиб	1,35 (0,71–2,72)	1,12 (0,60–2,06)	2,07 (0,98–4,55)	1,50 (0,96–2,54)
Эторикоксиб	0,75 (0,23–2,39)	2,67 (0,82–8,72)	4,07 (1,23–15,70)	2,29 (0,94–5,71)
Рофекоксиб	2,12 (1,26–3,56)	1,07 (0,60–1,82)	1,58 (0,88–2,84)	1,56 (1,04–2,23)
Лумиракоксиб	2,00 (0,71–6,21)	2,81 (1,05–7,48)	1,89 (0,64–7,09)	1,75 (0,78–4,17)

● **Таблица 5.** Риск сердечно-сосудистых осложнений при применении НПВС [58]

● **Table 5.** Risk of cardiovascular complications when using NSAIDs [58]

ЛС	Риск сердечно-сосудистых осложнений
Ибупрофен	Высокий
Диклофенак	Высокий
Рофекоксиб	Высокий
Целекоксиб	Неясный/высокий
Напроксен	Низкий

сравнению с плацебо повышали как коксибы, диклофенак, так и ибупрофен (табл. 6), однако риск сосудистой смерти достоверно увеличивался только при применении коксибов и диклофенака, а при применении ибупрофена наблюдалась тенденция к ее повышению. На каждые 1000 пациентов, получающих коксиб или диклофенак в течение 1 года, приходилось 3 дополнительных по сравнению с плацебо сосудистых осложнения, одно из которых было фатальным. Все эти препараты примерно в 2 раза повышали риск развития сердечной недостаточности. Напроксен не оказывал существенного влияния на большие сосудистые события и сосудистую смертность, однако так же, как и во всех других исследованиях, ассоциировался с более высоким риском желудочно-кишечных осложнений, чем препараты сравнения (табл. 6).

Высокий сердечно-сосудистый риск при применении диклофенака выявлен и в метаанализах обсервационных исследований [48, 59], причем в ряде из них показано, что диклофенак может существенно повышать риск сердечно-сосудистых осложнений даже при применении в низких безрецептурных дозах (75 мг/сут) [14, 47, 60].

Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) и Европейское общество кардиологии (European Society of Cardiology) рассматривают диклофенак и селективные ингибиторы ЦОГ-2 в качестве препаратов, противопоказанных пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском [61].

Следует отметить, что байесовский метаанализ, использовавший индивидуальные данные пациентов из

больших баз данных реальной медицинской практики (446 763 пациента, 61 460 случаев инфаркта миокарда), не позволил выявить и преимущества напроксена с точки зрения риска развития инфаркта миокарда по сравнению с целекоксибом, диклофенаком и ибупрофеном [50]. Риск развития этого осложнения носил четко выраженный дозозависимый характер и повышался моментально после начала приема НПВС. В первые 7 дней приема изученных препаратов вероятность повышения риска инфаркта миокарда составляла от 92 до 99%. Максимальный риск наблюдался в первые 8–30 дней применения НПВС в высокой суточной дозе (целекоксиб > 200 мг, диклофенак > 100 мг, ибупрофен > 1200 мг и напроксен > 750 мг). При этом для диклофенака в отличие от других препаратов риск продолжал повышаться после 30 дней лечения, что, по мнению авторов, свидетельствует о его скрытых кумулятивных эффектах и требует дальнейшего изучения.

Кроме того, диклофенак относится к препаратам НПВС, которые наиболее часто ассоциируются с лекарственными поражениями печени [62–64], что может быть связано с его митохондриальной токсичностью [65], а также с наличием генетической предрасположенности [66, 67]. Другой препарат НПВС, ассоциирующийся с высоким риском гепатотоксичности, – нимесулид, образующий реактивный метаболит [68, 69]. В связи с риском этого осложнения нимесулид был отозван с рынка ряда стран, а в Евросоюзе введены ограничения на его применение как в отношении показаний (препарат второго ряда для лечения острой боли и дисменореи), так и в отношении максимальной суточной дозы (100 мг) и максимальной продолжительности применения (15 дней) [70]. Однако результаты недавно опубликованного метаанализа 25 обсервационных исследований свидетельствуют, что примерно у трети пациентов с гепатотоксичностью, вызванной нимесулидом, она возникла в течение менее 15 дней после начала лечения и почти у половины (45,5%) приводила к необходимости трансплантации печени или к летальному исходу [68]. В многоцентровом исследовании «случай – контроль», проведенном в Италии, помимо нимесулида, умеренное повышение риска гепатотоксичности также ассоциировалось с применением ибупрофена и высоких доз кетопрофена [69].

● **Таблица 6.** Относительный риск сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных осложнений НПВС по результатам метаанализа Bhala N. et al. [57]

● **Table 6.** Relative risk of cardiovascular and gastrointestinal complications of NSAIDs based on Bhala N et al meta-analysis results [57]

ЛС	Большие коронарные события		Сосудистая смерть		Желудочно-кишечные осложнения (перфорация, обструкция или кровотечение)	
	ОР	Р	ОР	Р	ОР	Р
Коксибы	1,76	0,0001	1,58	0,0103	1,81	0,0070
Диклофенак	1,7	0,0032	1,65	0,0187	1,89	0,0106
Ибупрофен	2,22	0,0253	1,90	0,17	3,97	<0,0001
Напроксен	0,84	>0,05	1,08	0,80	4,22	<0,0001

Таким образом, проблемы с безопасностью широко применяемых препаратов НПВС вынуждают искать более безопасные альтернативы. В последние годы в качестве такой альтернативы все большее внимание привлекает ацеклофенак, который в ряде европейских и азиатских стран вышел на первое место по потреблению среди НПВС [71, 72].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АЦЕКЛОФЕНАКА

Ацеклофенак, так же как и диклофенак, является производным фенилуксусной кислоты и отличается от диклофенака наличием 2,6-дихлорфениламиновой группы. Эти изменения в химической структуре позволили существенно улучшить фармакологические свойства препарата, сохранив аналогичную с диклофенаком эффективность и повысив безопасность [73]. Препарат обладает умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2 (рис. 1), а также имеет дополнительные механизмы действия, в т. ч. угнетает синтез провоспалительных цитокинов, подавляющих синтез хондроцитов и активизирующих деградацию хряща [74, 75].

Сопоставимая эффективность ацеклофенака при ревматических заболеваниях и боли с другими НПВС, включая диклофенак, напроксен, кеторолак, теноксикам, кетопрофен и пироксикам, была продемонстрирована в сравнительных двойных слепых рандомизированных исследованиях и подтверждена результатами метаанализов [71, 76–78]. При этом по результатам недавно опубликованного большого метаанализа 44 РКИ с участием 19 045 пациентов с остеоартритом коленных суставов ацеклофенак, наряду с эторикоксибом и целекоксибом, вошел в тройку самых эффективных НПВС у больных с наиболее сильной болью [78].

Систематический обзор 9 проспективных сравнительных исследований ацеклофенака с диклофенаком (5 – при остеоартрите, 1 – при ревматоидном артрите, 1 – при различных мышечно-скелетных расстройствах, 1 – при боли в нижней части спины, 1 – при боли после экстракции зуба) также выявил преимущества ацеклофенака перед препаратом сравнения как с точки зрения эффективности (во всех исследованиях ацеклофенак или не уступал, или превосходил диклофенак), так и переносимости [76].

Согласно результатам еще одного метаанализа 9 РКИ продолжительностью не менее 3 месяцев у больных с остеоартритом ацеклофенак (100 мг/сут) был сопоставим по эффективности облегчения боли (тенденция к превосходству) с другими НПВС, включая диклофенак (150 мг/сут), пироксикам (20 мг) и напроксен (500 мг), а также с парацетамолом (3000 мг/сут) и превосходил их в отношении улучшения функции суставов [77]. При этом ацеклофенак вызывал достоверно меньше (на 31%) НР со стороны ЖКТ, чем препараты сравнения. Выбывание из исследований реже наблюдалось в группе ацеклофенака, чем парацетамола, считаящегося наиболее безопасным препаратом в отношении желудочно-кишечных НР.

Лучшая переносимость и большая безопасность ацеклофенака, прежде всего со стороны ЖКТ, по сравнению с другими НПВС была продемонстрирована и в других исследованиях. Метаанализ 13 двойных слепых РКИ с участием 3 574 пациентов с остеоартритом, ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом продемонстрировал не только превосходство ацеклофенака с точки зрения желудочно-кишечной переносимости, но и его более высокую безопасность в целом по сравнению с диклофенаком, индометацином, напроксеном, пироксикамом, теноксикамом и кетопрофеном [79]. В группе ацеклофенака общая частота НР, частота НР со стороны ЖКТ и выбываний из исследования из-за плохой переносимости были значительно ниже, чем при применении препаратов сравнения. Кроме того, приверженность к лечению также была лучше в группе ацеклофенака, что, по-видимому, объясняется его лучшей переносимостью. Авторы метаанализа рекомендовали ацеклофенак в качестве препарата выбора для лечения ревматических заболеваний.

В двойных слепых рандомизированных исследованиях более высокая желудочно-кишечная безопасность ацеклофенака по сравнению с диклофенаком подтверждена объективными методами исследования, включая фиброгастродуоденоскопию и электронную микроскопию. Как следствие, применение ацеклофенака приводило к существенному уменьшению потребления гастропротекторов [80–82].

Лучшая желудочно-кишечная переносимость ацеклофенака по сравнению с диклофенаком и другими неселективными НПВС подтверждена и результатами крупномасштабных длительных исследований, проведенных в Великобритании и Испании (12 месяцев и 4 года соответственно) [83, 84]. В испанском исследовании ацеклофенак ассоциировался с самой низкой частотой желудочно-кишечных кровотечений (1,7 на 1 000 пациенто-лет) среди 13 изученных препаратов НПВС, в т. ч. по сравнению с препаратами с преимущественным действием на ЦОГ-2 [84], а по результатам метаанализа 28 обсервационных исследований (табл. 7) относительный риск развития НР со стороны верхних отделов ЖКТ при применении ацеклофенака был сопоставим с таковым целекоксиба и ниже, чем у других НПВС [41].

Результаты ряда исследований предполагают, что ацеклофенак более безопасен с точки зрения кардиотоксичности по сравнению с другими неселективными НПВС [85, 86], что позволяет рекомендовать его использование у пациентов с умеренным кардиоваскулярным риском и у лиц пожилого возраста [86, 87].

Значительно лучше переносимость ацеклофенака по сравнению с другими НПВС подтверждается и данными фармаконадзора разных стран [88, 89]. Так, анализ базы данных фармаконадзора Франции показал, что ацеклофенак ассоциировался с самой низкой кумулятивной частотой НР среди всех НПВС – 0,30 случаев на миллион DDD¹ [88]. Самый высокий риск серьезных НР

¹ DDD – Defined daily dose – расчетная средняя поддерживающая суточная доза ЛС, применяемого по основному показанию у взрослых (показатель, предложенный ВОЗ для расчета потребления ЛС).

● **Таблица 7.** Относительный риск развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ при применении НПВС (мета-анализ 28 обсервационных исследований) [41]

● **Table 7.** Relative risk of complications of upper gastrointestinal tract complications caused by the use of NSAIDs (meta-analysis of 28 observational studies) [41]

ЛС	ОР (95% ДИ)
Ацеклофенак	1,43 (0,65–3,15)
Целекоксиб	1,45 (1,17–1,81)
Ибупрофен	1,84 (1,54–2,20)
Рофекоксиб	2,32 (1,89–2,86)
Сулиндак	2,89 (1,90–4,42)
Диклофенак	3,34 (2,79–3,99)
Мелоксикам	3,47 (2,19–5,50)
Нимесулид	3,83 (3,20–4,60)
Кетопрофен	3,92 (2,70–5,69)
Теноксикам	4,10 (2,16–7,79)
Напроксен	4,10 (3,22–5,23)
Индометацин	4,14 (2,91–5,90)
Дифлунисал	4,14 (1,07–17,8)
Пироксикам	7,43 (5,19–10,6)
Кеторолак	11,50 (5,56–23,78)
Азапропазон	18,45 (10,99–30,97)

со стороны ЖКТ, печени, кожи и почек в данном анализе был выявлен, соответственно, для кетопрофена, нимесулида, мелоксикама и теноксикама. Сходные данные получены службой фармаконадзора Великобритании в первый год после выхода на рынок ацеклофенака, мелоксикама и рофекоксиба [89]. Частота НР, скорректированная на DDD, составила в этом исследовании 8,7 (6,1–12,0) для ацеклофенака, 24,8 (23,1–26,6) – для мелоксикама и 52,6 (49,9–55,4) – для рофекоксиба.

Ацеклофенак ассоциировался с более низкой частотой желудочно-кишечных кровотечений, боли в животе и артериальной гипертензии, чем мелоксикам, и более низкой частотой желудочно-кишечных кровотечений, боли в животе, гепатотоксичности, тромбозомболических НР, артериальной гипертензии и отеков, чем рофекоксиб.

Кроме того, в отличие от многих других НПВС, ацеклофенак не только не оказывает хондротоксического действия, но и способствует активному восстановлению хрящевой ткани, подавляя катаболические процессы, связанные с воспалением [74, 90, 91].

Высокая эффективность ацеклофенака в сочетании с хорошей переносимостью обуславливает высокий уровень удовлетворенности пациентов лечением и высокую приверженность к нему, что было продемонстрировано в панъевропейском исследовании с участием 23 407 пациентов с болью вследствие воспалительных и дегенера-

тивных ревматических заболеваний [92]. Причиной назначения ацеклофенака более половине участников этого исследования явилась их неудовлетворенность предшествующей терапией другими НПВС. Ацеклофенак оценивался пациентами как высокоэффективный препарат с быстрым анальгезирующим эффектом. 85% пациентов оценили действие ацеклофенака как «очень хорошее», 32% сообщили о полном исчезновении боли. Доля пациентов, которая оценивала боль как «тяжелую», на фоне применения ацеклофенака сократилась с 41 до 2%. В конце периода наблюдения более 90% пациентов были удовлетворены ацеклофенаком, более 90% сохраняли приверженность лечению.

НОВАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА АЦЕКЛОФЕНАКА, ИЗГОТОВЛЕННАЯ ПО ТЕХНОЛОГИИ CLANZA²

Помимо хорошей переносимости, важнейшим фактором приверженности терапии, особенно при длительном лечении, является кратность приема препаратов в сутки [93, 94]. Максимальная приверженность наблюдается при применении ЛС, предназначенных для однократного приема, при двукратном приеме она снижается на 6,7%, трехкратном – на 13,5%, четырехкратном – на 19,2% [95]. Сокращение кратности приема признано одним из наиболее эффективных способов улучшения приверженности лечения, особенно у пациентов пожилого возраста [95, 96].

Улучшить приверженность терапии позволяет использование передовых технологий изготовления лекарственных форм, которые помогают уменьшить кратность приема до 1 раза в сутки. До последнего времени в Европе и в России пероральный ацеклофенак был представлен двумя формами – таблетки 100 мг и порошок для приготовления суспензии 100 мг, которые нужно принимать 2 раза в день ввиду относительно короткого периода полувыведения лекарства.

С начала 2019 г. в России стал доступен препарат Ацеклагин® – новая лекарственная форма ацеклофенака в виде таблеток с модифицированным высвобождением, изготовленных по южнокорейской технологии Clanza. Таблетка Ацеклагина имеет два слоя высвобождения, которые формируются за счет использования технологии последовательного гранулирования и прессования компонентов, что позволяет поместить 200 мг лекарства в одну таблетку³. Благодаря технологии Clanza обеспечивается двухфазное высвобождение действующего вещества: содержащиеся в первом слое 110 мг ацеклофенака всасываются в верхних отделах ЖКТ, обеспечивая пик концентрации в крови уже через 1,5 часа, что в 2 раза опережает кинетику обычного ацеклофенака и позволяет достичь более быстрого развития анальгезирующего эффекта (табл. 8) [97]. Благодаря полимерной структуре

² Технология производства таблеток с модифицированным высвобождением, используемая для изготовления ЛП Clanza® CR, Корея («Юнайтед Фарм Инк.», Южная Корея).

³ Закрытые данные ООО «Тева»; описание процесса производства и контрольных параметров технологического процесса; сравнительное испытание на растворение лекарственной формы.

ВРЕМЯ НОВЫХ ЛЕГЕНД

Окончание одной легенды – это всегда начало следующей. Так на место славных флупиртинов приходит Ацеклагин®.

Начните время новых легенд!



**ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ АЦЕКЛОФЕНАК В РОССИИ
С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ**
И ПРИЕМОМ 1 РАЗ В ДЕНЬ¹**

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ацеклагин®

Торговое наименование: Ацеклагин®. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** ацеклофенак. **Лекарственная форма:** таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакологическая группа:** нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). **Код АТХ:** M01AB16. **Показания к применению:** купирование воспаления и болевого синдрома при люмбаго, зубной боли, плечелопаточном периартрите, ревматическом поражении мягких тканей, для симптоматического лечения ревматоидного артрита, остеоартроза и анкилозирующего спондилита. **Симптоматическая терапия, уменьшение боли и воспаления на момент использования, на прогрессирование заболевания не влияет.** **Дисменорея.** **Противопоказания:** повышенная чувствительность к ацеклофенаку или вспомогательным компонентам препарата; бронхоспазм, ринит или крапивница после приема ацетилсалициловой кислоты или других НПВП в анамнезе (полный или неполный синдром непереносимости ацетилсалициловой кислоты — риносинусит, крапивница, полипы слизистой оболочки полости носа, бронхиальная астма); эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в фазе обострения (в т. ч. язвенный колит, болезнь Крона); желудочно-кишечное кровотечение или подозрение на него; тяжелая сердечная недостаточность (II-IV класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или артерий головного мозга; период после проведения аортокоронарного шунтирования; тяжелая печеночная недостаточность или заболевания печени в активной стадии; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин.), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия; нарушения кроветворения и коагуляции; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. **С осторожностью:** заболевания печени, почек и ЖКТ в анамнезе, бронхиальная астма, артериальная гипертензия, снижение объема циркулирующей крови (в том числе после обширных оперативных вмешательств), ишемическая болезнь сердца, хроническая почечная и печеночная, и сердечная недостаточность, клиренс креатинина менее 60 мл/мин., язвенные поражения ЖКТ в анамнезе, наличие инфекции *Helicobacter pylori*, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, курение, пожилой возраст, длительное применение НПВП, тяжелые соматические заболевания, алкоголизм. **Способ применения и дозы (полную информацию см. в инструкции по применению):** внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, заливая достаточным количеством воды. Рекомендованная суточная доза для взрослых составляет 200 мг при однократном приеме (1 таблетка в сутки). **Нежелательные реакции (полную информацию о побочных эффектах см. в инструкции по применению):** наиболее частыми нежелательными реакциями были: головокружение; диспепсия, боль в животе, тошнота, диарея; повышение активности «печеночных» ферментов.

Форма выпуска: таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг. По 10 таблеток в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги. 1, 3 или 10 блистеров с инструкцией по применению в пачку картонную. **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Рег. номер:** ЛП-004818-230418. ACN-RU-NP-00001-HCP.

Препарат отпускается по рецепту.

Для информирования медицинских специалистов, не для демонстрации пациентам. Реклама. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по медицинскому применению препарата Ацеклагин®.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Ацеклагин®. *технология производства таблеток с модифицированным высвобождением, применяемая для ЛП Clanza® CR (Корея Юнайтед Фарм. Инк., Южная Корея).

**единственный зарегистрированный в России ацеклофенак с модифицированным высвобождением действующего вещества (www.grfs.rosminzdrav.ru 19.10.2018).

Общество с ограниченной ответственностью «Тева»

Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел.: +7 495 664-22-34, факс: +7 495 664-22-35, e-mail: info@teva.ru, www.teva.ru

ACN-RU-00005-HCP

● **Таблица 8.** Фармакокинетические параметры ацеклофенака и ацеклофенака с модифицированным высвобождением (CR) действующего вещества [97]

● **Table 8.** Pharmacokinetic parameters of aceclofenac and aceclofenac with modified release (CR) of the active ingredient [97]

Фармакокинетический параметр	Ацеклофенак (n = 41)	Ацеклофенак с модифицированным высвобождением (n = 41)
AUC ₂₄ (мкг х ч/мл)	42,3 ± 8,35	41,1 ± 7,66
AUC _∞ (мкг х ч/мл)	43,2 ± 8,62	43,3 ± 7,89
C _{max} (мкг/мл)	10,3 ± 1,81	10,6 ± 2,07
T _{max} (ч)	3,0 ± 2,1	1,5 ± 0,7
T _{1/2} (ч)	2,1 ± 0,9	5,0 ± 2,1

матрицы внутреннего слоя, оставшиеся 90 мг высвобождаются и всасываются постепенно, без создания нежелательных перепадов концентрации [97].

При этом отмечается более чем 2-кратное увеличение периода полувыведения Ацеклагина по сравнению с обычным ацеклофенаком (табл. 8) [97]. Таким образом, слой модифицированного высвобождения длительно удерживает эффект, созданный 110 мг ацеклофенака, что позволяет одной таблетке Ацеклагина воздействовать на боль и воспаление на протяжении суток при условии однократного приема [97–98].

Ацеклагин® («Тева») зарегистрирован для лечения люмбаго, плече-лопаточного периартрита, дисменореи,

зубной боли, ревматического поражения мягких тканей, симптоматической терапии боли и воспаления, симптоматического лечения ревматоидного артрита, остеоартроза и анкилозирующего спондилита [98].

РКИ с участием пациентов с остеоартритом коленных суставов и болью в спине подтвердили сопоставимую эффективность и безопасность ацеклофенака короткого действия и лекарственной формы с модифицированным высвобождением действующего вещества [99–102], причем пациенты, принимавшие лекарственную форму Clanza, использовали меньше таблеток парацетамола и ранитидина, что может быть косвенным признаком ее несколько большей эффективности и лучшей переносимости [99]. Аналогичные результаты получены и в 14 отечественных исследованиях с участием около 5 000 пациентов [103, 104].

Таким образом, РКИ, обсервационные исследования и метаанализы продемонстрировали благоприятное соотношение «польза/риск» ацеклофенака при различных ревматических заболеваниях и его лучшую переносимость по сравнению с другими НПВС. Недавно зарегистрированная новая лекарственная форма модифицированного высвобождения препарата, изготовленная с использованием технологии Clanza, обладает улучшенными фармакокинетическими свойствами, которые способствуют развитию обезболивающего эффекта и его последующему удержанию на протяжении суток, что помогает повысить показатели приверженности пациентов и благотворно сказывается на успехе терапии.



Поступила/Received 15.05.2019
ACN-RU-00085-HCP

Реклама

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Conaghan P.G. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatology International*. 2012;32(6):1491-150. doi: 10.1007/s00296-011-2263-6.
- Zhou Y., Boudreau D.M., Freedman A.N. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014 Jan;23(1):43-50. doi: 10.1002/pds.3463.
- Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology*. 2001;120:594–606.
- French D.P., James D.H. Reasons for the use of mild analgesics among English students. *Pharm World Sci*. 2008;30(1):79–85.
- Stosic R., Dunagan F., Palmer H., et al. Responsible self-medication: perceived risks and benefits of over-the-counter analgesic use. *Int J Pharm Pract*. 2011;19(4):236–245.
- Koffeman A.R., Valkhoff V.E., Celik S., W't Jong G., Sturkenboom M.C., Bindels P.J., van der Lei J., Luijsterburg P.A., Bierma-Zeinstra S.M. High-risk use of over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based cross-sectional study. *Br J Gen Pract*. 2014 Apr;64(621):e191-8. doi: 10.3399/bjgp14X677815.
- Kasciūškevičiūtė S., Gumbrevičius G., Vendzelytė A., Ščiupokas A., Petrikonis K., Kaduševičius E. Impact of the World Health Organization Pain Treatment Guidelines and the European Medicines Agency Safety Recommendations on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use in Lithuania: An Observational Study. *Medicina (Kaunas)*. 2018 May 11;54(2). pii: E30. doi: 10.3390/medicina54020030.
- Kołodziejaska J., Kołodziejczyk M. Diclofenac in the treatment of pain in patients with rheumatic diseases. *Reumatologia*. 2018;56(3):174-183. doi: 10.5114/reum.2018.76816.
- Wilcox C.M., Cryer B., Triadafilopoulos G. Patterns of use and public perception of over-the-counter pain relievers: Focus on nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol*. 2005;32:2218–24.
- French D.P., James D.H. Reasons for the use of mild analgesics among English students. *Pharm World Sci*. 2008;30(1):79–85.
- Roberto G., Bartolini C., Rea F., Onder G., Vitale C., Trifirò G., Kirchmayer U., Chinellato A., Lucente-Forte E., Corrao G., Mugelli A., Lapi F., Gini R.; Italian Group for Appropriate Drug prescription in the Elderly (I-GrADE). NSAIDs utilization for musculoskeletal indications in elderly patients with cerebro/cardiovascular disease. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018 May;74(5):637-643. doi: 10.1007/s00228-018-2411-y.
- Singh G., Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol Suppl*. 1999;56:18–24.
- Pepine C.J., Gurbel P.A. Cardiovascular safety of NSAIDs: Additional insights after PRECISION and point of view. *Clin Cardiol*. 2017 Dec;40(12):1352-1356. doi: 10.1002/clc.22814.
- Schjerning Olsen A.M., Gislason G.H., McGettigan P., Fosbøl E., Sørensen R., Hansen M.L., Køber L., Torp-Pedersen C., Lamberts M. Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction. *JAMA*. 2015;313:805–814. doi: 10.1001/jama.2015.0809.
- Shin S.J., Noh C.K., Lim S.G., Lee K.M., Lee K.J. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Intest Res*. 2017 Oct;15(4):446-455. doi: 10.5217/ir.2017.15.4.446.
- Wang R., Dasgupta A., Ward M.M. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):1152-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207677.
- van Walssem A., Pandhi S., Nixon R.M., Guyot P., Karabis A., Moore R.A. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:66. doi: 10.1186/s13075-015-0554-0.
- Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic

- review of randomised controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2012 Jan;28(1):163–78.
19. Chen Y.F., Jobanputra P., Barton P. et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.* 2008;12(11):1–278.
 20. Al Khaja K.A.J., Veeramuthu S., Isa H.A., Sequeira R.P. Prescription audit of NSAIDs and gastroprotective strategy in elderly in primary care. *Int J Risk Saf Med.* 2017;29(1-2):57-68. doi: 10.3233/JRS-170742.
 21. Wehling M. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in chronic pain conditions with special emphasis on the elderly and patients with relevant comorbidities: management and mitigation of risks and adverse effects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014 Oct;70(10):1159-72. doi: 10.1007/s00228-014-1734-6.
 22. Karakitsiou M., Varga Z., Kriska M., Kristova V. Risk perception of NSAIDs in hospitalized patients in Greece. *Bratisl Lek Listy.* 2017;118(7):427-430. doi: 10.4149/BLL_2017_083.
 23. Phueanpinit P., Pongwecharak J., Sumanont S., Kriska J., Jarernsiriornkul N. Physicians' communication of risks from non-steroidal anti-inflammatory drugs and attitude towards providing adverse drug reaction information to patients. *J Eval Clin Pract.* 2017 Dec;23(6):1387-1394. doi: 10.1111/jep.12806.
 24. Hamilton K., Davis C., Falk J., Singer A., Bugden S. High risk use of OTC NSAIDs and ASA in family medicine: A retrospective chart review. *Int J Risk Saf Med.* 2015;27(4):191-9. doi: 10.3233/JRS-150662.
 25. McCarberg B.H., Cryer B. Evolving Therapeutic Strategies to Improve Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Safety. *Am J Ther.* 2015 Nov-Dec;22(6):e167-78. doi: 10.1097/MIT.0000000000000123.
 26. Davis A., Robson J. The dangers of NSAIDs: look both ways. *Br J Gen Pract.* 2016 Apr;66(645):172-3. doi: 10.3399/bjgp16X684433.
 27. Crofford L.J. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(Suppl 3):S2. doi: 10.1186/ar4174.
 28. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты в ревматологии. *Лечащий врач.* 2006;2. [Nasonov E.L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatology. *Lechashchij vrach.* 2006;2.] (In Russ.)
 29. Saad J., Pellegrini M.V. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID) Toxicity. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019-2019 Mar 2.
 30. Oscanoa T.J., Lizaraso F., Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017 Jun;73(6):759-770. doi: 10.1007/s00228-017-2225-3.
 31. Pirmohamed M., James S., Meakin S., et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ.* 2004;329(7456):15–19.
 32. Alexopoulos A., Dourakis S.P., Mantzoukis D., Pitsariotis T., Kandyli A., Deutsch M., Archimandritis A.J. Adverse drug reactions as a cause of hospital admissions: a 6-month experience in a single center in Greece. *Eur J Intern Med.* 2008 Nov;19(7):505-10. doi: 10.1016/j.ejim.2007.06.030.
 33. Risser A., Donovan D., Heintzman J., Page T. NSAID prescribing precautions. *Am Fam Physician.* 2009 Dec 15;80(12):1371–8.
 34. Grosser T., Fries S., Fitzgerald G.A. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest.* 2006;116(1):4-15.
 35. Brune K., Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res.* 2015;8:105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160.
 36. Masclee G.M., Valkhoff V.E., Coloma P.M., et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology.* 2014;147(4):784–792.e9.
 37. Straube S., Tramèr M.R., Moore R.A., Derry S., McQuay H.J. Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAID use. *BMC Gastroenterol.* 2009;9:41. doi: 10.1186/1471-230X-9-41.
 38. Richy F., Bruyere O., Ethgen O., et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. *Ann Rheum Dis.* 2004 Jul;63(7):759–66. doi: 10.1136/ard.2003.015925.
 39. García Rodríguez L.A., Hernández-Díaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology.* 2001 Sep;12(5):570–6.
 40. Massó González E.L., Patrignani P., Tacconelli S., García-Rodríguez L.A. Variability of risk of upper gastrointestinal bleeding among nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1592–1601.
 41. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B., Varas-Lorenzo C., Fourrier-Reglat A., Nicotra F., Sturkenboom M., Perez-Gutthann S.; Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000.
 42. Degner F., Sigmund R., Zeidler H. Efficacy and tolerability of meloxicam in an observational, controlled cohort study in patients with rheumatic disease. *Clin. Ther.* 2000;22(4):400–410.
 43. Mann J.L., Evans T.S. Gastrointestinal-related complications in a long-term care population taking NSAIDs versus COX-2 inhibitor therapy. *Consult Pharm.* 2004 Jul;19(7):602–13.
 44. Peterson K., McDonagh M., Thakurta S., et al. Drug Class Review: Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs): Final Update 4 Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2010 Nov. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53960>.
 45. Walker C., Biasucci L.M. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs revisited. *Postgrad Med.* 2018 Jan;130(1):55-71. doi: 10.1080/00325481.2018.1412799.
 46. US Food and Drug Administration. Non-aspirin Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs): Drug Safety Communication – FDA Strengthens Warning of Increased Chance of Heart Attack or Stroke. July 9, 2015. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm454141.htm>.
 47. Farkouh M.E., Greenberg B.P. An evidence-based review of the cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Cardiol.* 2009;103:1227–1237.
 48. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med.* 2011 Sep;8(9):e1001098.
 49. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S., Hildebrand P., Tschannen B., et al. (2011). Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ.* 342:c7086. doi: 10.1136/bmj.c7086.
 50. Bally M., Dendukuri N., Rich B., Nadeau L., Helin-Salmivaara A., Garbe E., Brophy J.M. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ.* 2017 May 9;357:j1909. doi: 10.1136/bmj.j1909.
 51. De Vecchis R., Baldi C., Di Biase G., Ariano C., Cioppa C., Giasi A., Valente L., Cantatrione S. Cardiovascular risk associated with celecoxib or etoricoxib: a meta-analysis of randomized controlled trials which adopted comparison with placebo or naproxen. *Minerva Cardioangiol.* 2014 Dec;62(6):437-48.
 52. Fosbøll E.L., Folke F., Jacobsen S., et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs among healthy individuals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3:395–405.
 53. Kohli P., Steg P.G., Cannon C.P., et al. NSAID use and association with cardiovascular outcomes in outpatients with stable atherothrombotic disease. *Am J Med.* 2014;127:53–60.
 54. Olsen A.M., Fosbøll E.L., Lindhardtsen J., et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation.* 2012;126:1955–1963.
 55. Ray W.A., Varas-Lorenzo C., Chung C.P., et al. Cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients after hospitalization for serious coronary heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009;2:155–163.
 56. Kearney P.M., Baigent C., Godwin J., Halls H., Emberson J.R., Patrono C. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *Br Med J.* 2006;332:1302–1308. doi: 10.1136/bmj.332.7553.1302.
 57. Bhala N., Emberson J., Merhi A., Abramson S., Arber N., Baron J.A., Bombardier C., Cannon C., Farkouh M.E., Fitzgerald G.A., Goss P., Halls H., Hawk E., Hawkey C., Hennekens C., Hochberg M., Holland L.E., Kearney P.M., Laine L., Lanus A., Lance P., Laupacis A., Oates J., Patrono C., Schnitzer T.J., Solomon S., Tugwell P., Wilson K., Wittes J., Baigent C. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: metaanalyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013;382:769–779. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
 58. Marsico F., Paolillo S., Filardi P.P. NSAIDs and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2017 Jan;18(Suppl 1): Special Issue on The State of the Art for the Practicing Cardiologist: The 2016 Conoscere E Curare Il Cuore (CCC) Proceedings from the CLI Foundation:e40-e43. doi: 10.2459/JCM.0000000000000443.
 59. Hernandez-Diaz S., Varas-Lorenzo C., Garcia Rodriguez L.A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006;98:266–274.
 60. Schjerning Olsen A.M., Fosbøll E.L., Lindhardtsen J., et al. Long-term cardiovascular risk of NSAID use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation.* 2012;126:1955–1963.
 61. Schmidt M., Lamberts M., Olsen A.M., Fosbøll E., Niessner A., Tamargo J., Rosano G., Agewall S., Kaski J.C., Kjeldsen K., Lewis B.S., Torp-Pedersen C. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2016 Apr 1;37(13):1015-23. doi: 10.1093/eurheartj/ehv505.
 62. Unzueta A., Vargas H.E., Syed M., Skonberg C., Hansen S.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2013 Nov;17(4):643-56. ix. doi: 10.1016/j.cld.2013.07.009.
 63. Schmeltzer P.A., Kosinski A.S., Kleiner D.E., Hoofnagle J.H., Stolz A., Fontana R.J., Russo M.W.; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Liver injury from nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States. *Liver Int.* 2016 Apr;36(4):603-9. doi: 10.1111/liv.13032.
 64. Teschke R. Top-ranking drugs out of 3512 drug-induced liver injury cases evaluated by the Roussel Uclaf Causality Assessment Method.

- Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018 Nov;14(11):1169-1187. doi: 10.1080/17425255.2018.1539077.
65. Ramachandran A., Visschers R.G.J., Duan L., Akakpo J.Y., Jaeschke H. Mitochondrial toxicity of diclofenac and its metabolites via inhibition of oxidative phosphorylation (ATP synthesis) in rat liver mitochondria: Possible role in drug induced liver injury (DILI). *Toxicol In Vitro.* 2016 Mar;31:93-102. doi: 10.1016/j.tiv.2015.11.020.
 66. Daly A.K., Aithal G.P., Leathart J.B. et al. Genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatotoxicity: contribution of UGT2B7, CYP2C8, and ABCC2 genotypes. *Gastroenterol.* 2007;132(1):272-281.
 67. Krasniqi V., Dimovski A., Domjanović I.K., Bilić I., Božina N. How polymorphisms of the cytochrome P450 genes affect ibuprofen and diclofenac metabolism and toxicity. *Arch Hig Rada Toksikol.* 2016 Mar;67(1):1-8. doi: 10.1515/aiht-2016-67-2754.
 68. Kwon J., Kim S., Yoo H., Lee E. Nimesulide-induced hepatotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019 Jan 24;14(1):e0209264. doi: 10.1371/journal.pone.0209264.
 69. Donati M., Conforti A., Lenti M.C., Capuano A., Bortolami O., Motola D., Moretti U., Vannacci A., Rafaniello C., Vaccheri A., Arzenton E., Bonaiuti R., Sportiello L., Leone R.; DILI-IT Study Group. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Jul;82(1):238-48. doi: 10.1111/bcp.12938.
 70. EMA. Assessment report for Nimesulide containing medicinal products for systemic use: European Medicines Agency; [updated 2012 Apr 19]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Nimesulide_31/WC500125574.pdf.
 71. Legrand E. Aceclofenac in the management of inflammatory pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2004 Jun;5(6):1347-57.
 72. Suh C.Y., Lee Y.J., Shin J.S., Lee J., Kim M.R., Koh W., Cha Y.Y., Shin B.C., Hwang E.H., Suhr K., Kim M., Ha I.H. Analysis of medical service use of knee osteoarthritis and knee meniscal and ligament injuries in Korea: a cross-sectional study of national patient sample data. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017 Nov 10;18(1):438. doi: 10.1186/s12891-017-1795-7.
 73. Dooley M., Spencer C.M., Dunn C.J. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs.* 2001;61(9):1351-78.
 74. Dingle J.T., Parker M. NSAID Stimulation of Human Cartilage Matrix Synthesis. A Study of the Mechanism of Action of Aceclofenac. *Clin. Drug Invest.* 1997;14:353-362. <https://doi.org/10.2165/00044011-199714050-00003>.
 75. Насонова В.А. Ацеклофенак – безопасность и эффективность. *ПМЖ.* 2003;11(5):3-6. [Nasonova V.A. Aceclofenac - safety and efficiency. *RMZh.* 2003;11(5):3-6.]
 76. Vohra F., Raut A. Comparative efficacy, safety, and tolerability of diclofenac and aceclofenac in musculoskeletal pain management: A systematic review. *Indian J Pain.* 2016;30:3-6. doi: 10.4103/0970-5333.173431.
 77. Patel P.B., Patel T.K. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol.* 2017 Mar;4(1):11-18. doi: 10.5152/eur-jrheum.2017.160080.
 78. Jung S.Y., Jang E.J., Nam S.W., Kwon H.H., Im S.G., Kim D., Cho S.K., Kim D., Sung Y.K. Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A network meta-analysis. *Mod Rheumatol.* 2018 Nov;28(6):1021-1028. doi: 10.1080/14397595.2018.1439694.
 79. Peris F., Bird H.A., Srni U., Irani M.S., Diaz C., Gijon-Banos J. Treatment compliance and safety of aceclofenac versus standard NSAIDs in patients with common arthritis disorders: a meta-analysis. *Eur J Rheum Inflamm.* 1996;16(1):37-45.
 80. Yanagawa A., Endo T., Kusakari K., Kudo T., Shimada J. and Mizushima Y. Endoscopic Evaluation of Aceclofenac-Induced Gastrointestinal Mucosal Damage: A Double-Blind Comparison with Sodium Diclofenac and Placebo. *The Journal of Rheumatology.* 1998;8:249-259. <http://dx.doi.org/10.3109/BF03041246/>
 81. Wassif W., Bjarnason I. A comparison of the effects of aceclofenac and diclofenac on gastrointestinal blood loss. *Br J Clin Research.* 1992;3:109-1.
 82. Pareek A., Chandurkar N. Comparison of gastrointestinal safety and tolerability of aceclofenac with diclofenac: a multicenter, randomized, double-blind study in patients with knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin.* 2013 Jul;29(7):849-59. doi: 10.1185/03007995.2013.795139.
 83. Huskinson E.C., Irani M., Murray F. A large prospective open-label, multi-centre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease. *Europ. J. Rheumatol. Inflamm.* 2000;17:1-7.
 84. Llorente Melero M.J., Tenias Burillo J.M., Zaragoza Marcet A. Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Rev Esp Enferm Dig.* 2002 Jan;94(1):7-18.
 85. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R., Grönroos J.M., Klaukka T., Idänpää-Heikkilä J.E., Huopponen R. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur Heart.* 2006;27:1657-63. doi: 10.1093/eurheartj/ehl053.
 86. Каратеев А.Е., Денисов Л.Н., Маркелова Е.И., Гукасян Д.А., Демидова Н.В., Касумова К.А., Насонов Е.Л. Результаты клинического исследования АЭРОПЛАН (анализ эффективности и риска осложнений при лечении артрита ацеклофенаком и нимесулидом). *Consilium medicum.* 2013;2:52-57. [Karateev A.E., Denisov L.N., Markelova E.I., Gukasyan D.A., Demidova N.V., Kasumova K.A., Nasonov E.L. Results of AEROPLAN clinical study (analysis of efficacy and risk of complications in the treatment of arthritis using aceclofenac and nimesulide). *Consilium medicum.* 2013;2:52-57.] (In Russ.)
 87. Череватенко Р.Ф. Роль ацеклофенака (Аэртала) в комплексном лечении неспецифической люмбагии. *Хирургия.* 2018;12:96-99. [Cherevatenco R.F. The role of aceclofenac (Airtal) in the complex treatment of nonspecific lumbodinia. *Hirurgiya.* 2018;12:96-99.] (In Russ.)
 88. Lapeyre-Mestre M., Grolleau S., Montastruc J.L. Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/non-case analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002-2006. *Fundam Clin Pharmacol.* 2013 Apr;27(2):223-30. doi: 10.1111/j.1472-8206.2011.00991.x.
 89. Raber A., Heras J., Costa J., Fortea J., Cobos A. Incidence of spontaneous notifications of adverse reactions with aceclofenac, meloxicam, and rofecoxib during the first year after marketing in the United Kingdom. *Ther Clin Risk Manag.* 2007 Jun;3(2):225-30.
 90. Dingle J.T. The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages. *Z Rheumatol.* 1999 Jun;58(3):125-9.
 91. Blot L., Marcellis A., Devogelaer J.P., Manicourt D.H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol.* 2000 Dec;131(7):1413-21.
 92. Lemmel E.M., Leeb B., De Bast J., Aslanidis S. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain. *Curr Med Res Opin.* 2002;18(3):146-53.
 93. de Klerk E., van der Heijde D., Landewé R., van der Tempel H., Urquhart J., van der Linden S. Patient compliance in rheumatoid arthritis, polymyalgia rheumatica, and gout. *J Rheumatol.* 2003 Jan;30(1):44-54.
 94. Coleman C.I., Limone B., Sobieraj D.M., Lee S., Roberts M.S., Kaur R., Alam T. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *J Manag Care Pharm.* 2012 Sep;18(7):527-39.
 95. Lee V.W., Pang K.K., Hui K.C., Kwok J.C., Leung S.L., Yu D.S., Lee D.T. Medication adherence: is it a hidden drug-related problem in hidden elderly? *Geriatr Gerontol Int.* 2013;13:978-985. doi: 10.1111/ggi.12042.
 96. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001 Aug;23(8):1296-310.
 97. Bae S.K., Kim S.H., Lee H.W., Seong S.J., Shin S.Y., Lee S.H., Lim M.S., Yoon Y.R., Lee H.J. Pharmacokinetics of a new once-daily controlled-release formulation of aceclofenac in Korean healthy subjects compared with immediate-release aceclofenac and the effect of food: a randomized, open-label, three-period, crossover, single-center study. *Clin Drug Investig.* 2012 Feb 1;32(2):111-9. doi: 10.2165/11596530-000000000-00000.
 98. Инструкция к препарату Ацеклагин®. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=31c2b7d0-8aa4-44ff-81f9-5aca2fdad03b&t, 22.05.2019.](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=31c2b7d0-8aa4-44ff-81f9-5aca2fdad03b&t, 22.05.2019. [Instructions for Aceclagin®. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=31c2b7d0-8aa4-44ff-81f9-5aca2fdad03b&t, 22.05.2019.] (In Russ.)) [Instructions for Aceclagin®. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=31c2b7d0-8aa4-44ff-81f9-5aca2fdad03b&t, 22.05.2019.] (In Russ.)
 99. Pareek A., Chandurkar N., Gupta A., Sirsikar A., Dalal B., Jesalpura B., Mehrotra A., Mukherjee A. Efficacy and safety of aceclofenac-cr and aceclofenac in the treatment of knee osteoarthritis: a 6-week, comparative, randomized, multicentric, double-blind study. *J Pain.* 2011 May;12(5):546-53.
 100. Jae-Ho Yang, Kyung-Soo Suk, Byung-Ho Lee, Woo-Chul Jung, Young-Mi Kang, Ji-Hye Kim, Hak-Sun Kim, Hwan-Mo Lee, Seong-Hwan Moon. Efficacy and Safety of Different Aceclofenac Treatments for Chronic Lower Back Pain: Prospective, Randomized, Single Center, Open-Label Clinical Trials. *Yonsei Med J.* 2017 May; 58 (3): 637-643.
 101. Moon Y.W., Kang S.B., Kim T.K., Lee M.C. Efficacy and Safety of Aceclofenac Controlled Release in Patients with Knee Osteoarthritis: A 4-week, Multicenter, Randomized, Comparative Clinical Study. *Knee Surg Relat Res.* 2014 Mar;26(1):33-42.
 102. Yang J.H., Suk K.S., Lee B.H., Jung W.C., Kang Y.M., Kim J.H., Kim H.S., Lee H.M., Moon S.H. Efficacy and Safety of Different Aceclofenac Treatments for Chronic Lower Back Pain: Prospective, Randomized, Single Center, Open-Label Clinical Trials. *Yonsei Med J.* 2017 May;58(3):637-64.
 103. Каратеев А.Е., Цурган А.В. Ацеклофенак: опыт российских исследований. *Современная ревматология.* 2017;11(4):89-94. [Karateev A.E., Tsurgan A.V. Aceclofenac: Russian research experience. *Sovremennaya revmatologiya.* 2017;11(4):89-94.] (In Russ.)
 104. Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Филатова Е.С. Может ли ацеклофенак рассматриваться в качестве современного преемника «золотого стандарта» НПВП диклофенака. Обзор российских данных. *Медицинский совет.* 2018;1:98-103. [Karateev A.E., Pogozeva E.Yu., Filatova E.S. Whether aceclofenac can be considered as a modern receiver of the «gold standard» of diclofenac NSAID. Review of Russian data. *Medicinskij sovet.* 2018;1:98-103.] (In Russ.)