

Симптоматическая терапия хронических заболеваний суставов

Г.Р. Имамединова, Н.В. Чичасова, Е.Л. Насонов, Е.В. Иголкина

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

В статье отражены аспекты симптоматической терапии хронических воспалительных заболеваний суставов, описаны механизмы действия нестероидных противовоспалительных препаратов. Приведены данные литературы об эффективности и безопасности Вольтарена (диклофенака натрия), о различиях фармакодинамики оригинального Вольтарена и его генериков.

Ключевые слова: хроническая боль, Вольтарен.

Контакты: Галина Рашидовна Имамединова imametdinova@mail.ru

SYMPTOMATIC THERAPY FOR CHRONIC JOINT DISEASES

G.R. Imametdinova, N.V. Chichasova, E.L. Nasonov, E.V. Igolkina

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper depicts the aspects of symptomatic therapy for chronic inflammatory diseases of joints and the mechanisms of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. It gives the data available in the literature on the efficacy of Voltaren (diclofenac sodium) and pharmacodynamic differences of original Voltaren and its generics.

Key words: chronic pain, Voltaren.

Contact: Galina Rashidovna Imametdinova imametdinova@mail.ru

Боль разной степени интенсивности в суставах, позвоночнике, мягких тканях чрезвычайно распространена и встречается в популяции столь же часто, как и артериальная гипертензия [1]. Это один из ведущих симптомов ревматических заболеваний (РЗ), к которым относят воспалительные, дегенеративные заболевания суставов, позвоночника и периартикулярных тканей. Боль может быть острой, но чаще носит хронический характер. Хроническая боль существенно снижает качество жизни пациентов и в большинстве случаев требует проведения постоянной медикаментозной терапии [2, 3].

Боль является самым частым симптомом, заставляющим пациента обращаться к врачу. В различные периоды жизни боль в связи с поражением компонентов опорно-двигательного аппарата встречается у 20–45% населения земного шара, чаще у женщин, чем у мужчин, и в старших возрастных группах [4]. Несмотря на определенные успехи в разработке методов лечения боли, при РЗ оно остается трудной задачей. Это определяется рядом обстоятельств:

- разнообразием причин болевого синдрома при РЗ: воспаление синовиальной оболочки и сухожилий, дегенерация хряща и изменения в субхондральной кости; спазм периартикулярных мышц; изменения сосудов в тканях, окружающих сустав; периферическая невропатия и невриты;

- преимущественным развитием у лиц пожилого возраста, имеющих сопутствующие заболевания, в первую очередь сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);

- наличием отрицательного действия ряда противовоспалительных средств на внутренние органы и системы, на гомеостаз хряща.

Хронический характер болевого синдрома при большинстве РЗ обусловлен развитием воспаления в синовиальной оболочке суставов в связи с гиперпродукцией большого

количества провоспалительных агентов, модуляцией функции иммунокомпетентных клеток и их пролиферацией, деструктивным действием протеаз. Хронические воспалительные РЗ — одна из основных причин инвалидизации пациентов. Различные причины возникновения боли определяют использование большого спектра препаратов симптоматического и патогенетического действия.

К числу наиболее важных симптоматических препаратов при лечении РЗ относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Они высокоэффективны, обладают сочетанием анальгетических, противовоспалительных, жаропонижающих, антитромботических эффектов [5–7]. Свойства НПВП определяют широкий спектр показаний для их назначения: воспалительные и невоспалительные процессы различного генеза, боль, лихорадка, профилактика тромбозов [8].

Эти препараты широко используют при всех РЗ, протекающих с развитием боли и воспаления, — ревматоидном артрите (РА), остеоартрозе (ОА), серонегативных спондилоартритах (СС), микрокристаллических артритах, заболеваниях периартикулярных тканей и др.

Первый НПВП (ацетилсалициловая кислота) был синтезирован в 1899 г. Со второй половины 20-го века началось активное создание различных химических групп НПВП, что было обусловлено поиском препаратов с наилучшим соотношением «польза/риск». Сегодня существует более 60 препаратов, принадлежащих к различным по химическому составу, продолжительности действия и механизму действия группам НПВП. Все современные НПВП обладают сходной эффективностью при использовании в оптимальных суточных дозах. Существенное влияние на эффект НПВП у каждого пациента оказывают индивидуальные различия «ответа» на такое лечение [7].

Основным механизмом действия НПВП, определяющим как эффективность, так и токсичность, является подавление активности циклооксигеназы (ЦОГ) — фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины (ПГ), простаглицлин и тромбоксан. Существуют 2 изоформы ЦОГ: ЦОГ 1 постоянно присутствует в большинстве тканей и регулирует физиологические эффекты ПГ; ЦОГ 2 в большинстве тканей не обнаруживается, но ее уровень существенно повышается на фоне развития воспаления [9]. По современным представлениям, большинство положительных эффектов НПВП (подавление воспаления, боли, лихорадки) связано с подавлением активности ЦОГ 2, а побочных реакций — с подавлением активности ЦОГ 1 [10–12]. Конец 20-го столетия ознаменовался появлением нового класса НПВП — селективных ингибиторов ЦОГ 2 (с-НПВП), которые должны были вызывать меньшее число побочных реакций при сохранении анальгетического и противовоспалительного эффектов. Однако, несмотря на успешное применение ингибиторов ЦОГ 2 в ревматологии, проблема выбора эффективного препарата не потеряла актуальности, особенно у больных с хроническими артритами, микрокристаллическими артритами, у которых выраженность боли особенно велика, что требует назначения быстродействующих и имеющих высокую анальгетическую и противовоспалительную активность НПВП. Оказалось, что эффективность ряда ЦОГ 2 селективных препаратов ниже, чем у неселективных НПВП (н-НПВП). Это связано с тем, что ЦОГ 1-зависимый синтез ПГ также имеет существенное значение для развития боли и воспаления [9]. Кроме того, с-НПВП нельзя считать абсолютно безопасными [9].

В связи с этим, несмотря на широкий спектр существующих в настоящее время НПВП, весьма популярным остается оригинальный препарат Вольтарен (диклофенак натрия), который считается «золотым стандартом» среди НПВП. Препарат оказывает выраженное анальгетическое и противовоспалительное действие, обладает хорошей переносимостью, сопоставимой с таковой с-НПВП [13]. С первых лет внедрения Вольтарена во врачебную практику он прочно занял лидирующее место по частоте назначения при лечении острой и хронической боли. Препарат широко применяется в ревматологии для лечения хронических воспалительных заболеваний, дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника, а также с успехом используется в других областях медицины — хирургии, гинекологии, стоматологии, травматологии.

Оригинальный препарат Вольтарен синтезирован в 1964 г. компанией «Ciba-Geigy», а с 1974 г. его активно используют клиницисты во всем мире.

Вольтарен является слабой липофильной органической кислотой с низким рН. Препарат активно (на 95–98%) свя-

зывается с белками плазмы, в основном с альбумином, и накапливается в очаге воспаления, в котором в отличие от невоспаленной ткани наблюдаются повышение сосудистой проницаемости и сравнительно низкий рН [8, 14]. Вольтарен относится к короткоживущим НПВП, период полужизни в плазме крови составляет 1–2 ч, в синовиальной жидкости — 200 мин, что способствует уменьшению частоты побочных эффектов, особенно у пожилых пациентов [8, 15]. Он хорошо проникает в полость сустава, максимальная концентрация в синовиальной жидкости наблюдается на 2–4 ч позже, чем в плазме крови.

Биодоступность Вольтарена при пероральном введении достигает 50%. После перорального приема 50 мг препарата максимальная концентрация в плазме отмечается через 2–3 ч [14]. Парентеральное введение Вольтарена позволяет достигнуть максимальной концентрации через 20 мин, ректальной — через 30 мин [14]. При использовании 100 мг ретардированной формы Вольтарена максимальная концентрация в плазме достигается в среднем через 4–5 ч и сохраняется 24 ч [14–17]. Примерно 50% активного вещества подвергается метаболизму во время первого прохождения через печень («эффект первого прохождения»), площадь под кривой «концентрация—время» в 2 раза меньше после перорального введения, чем после парентерального использования эквивалентной дозы [14]. Метаболизм Вольтарена происходит в результате многократного или однократного гидроксирования и конъюгирования с глюкуроновой кислотой. Примерно 60% введенной дозы выводится в виде метаболитов почками, менее 1% выводится в неизменном виде, оставшаяся часть — в виде метаболитов с желчью и калом [14, 17]. Прием пищи замедляет скорость абсорбции Вольтарена, однако количество всасываемого препарата не изменяется.

Основной механизм действия Вольтарена — подавление активности ЦОГ. Однако в отличие от большинства известных в настоящее время н-НПВП, которые в большей степени блокируют активность ЦОГ 1, чем ЦОГ 2, Вольтарен примерно одинаково подавляет активность обеих изоформ ЦОГ, в связи с чем при его применении ниже частота развития поражений ЖКТ, включая тяжелые, по сравнению с другими н-НПВП [7, 8].

Высокая клиническая эффективность и хорошая переносимость Вольтарена были подтверждены еще в 70-е годы прошлого века результатами многоцентровых сравнительных двойных слепых клинических исследований, включавших более 6500 пациентов в 166 клиниках 21 страны, в том числе в России. Результаты исследований продемонстрировали, что Вольтарен обладает выраженной анальгетической, противовоспалительной активностью и хорошей переносимостью при лечении РЗ, включая РА, ОА, заболевания периартикулярных тканей, микрокристаллический артрит [18–20].

Динамика основных клинических показателей суставного синдрома у больных РА на фоне лечения Вольтареном (M+t) [21]

Параметр	Индексы Ричи		p	Индексы Лансбури		p
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
СИ	43,6±6,8	24,0±5,1	<0,01	208,8±25,8	114,0±22,8	<0,01
Счет боли	49,1±9,4	24,9±6,7	<0,05	222,9±31,9	111,2±27,4	<0,01
Индекс припухлости	11,1±2,1	5,2±1,4	<0,05	85,9±11,5	38,4±8,5	<0,01

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

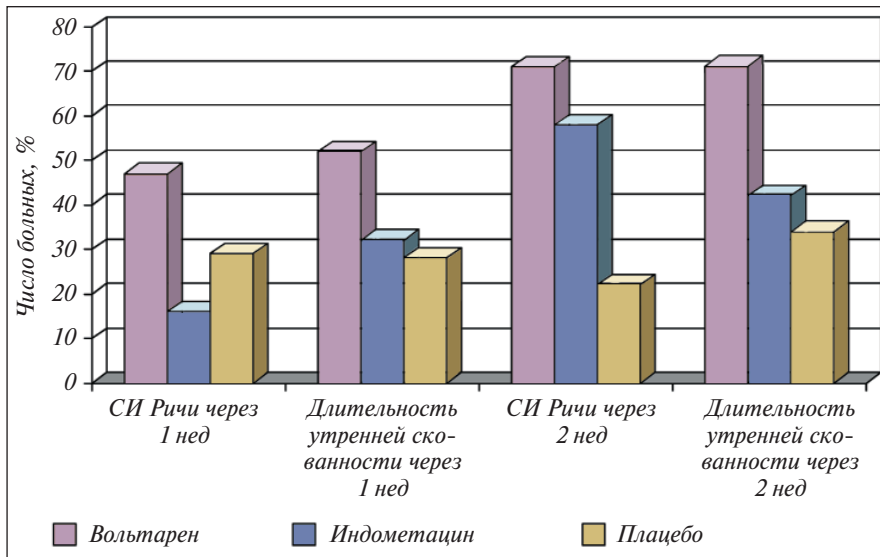


Рис. 1. Число больных с улучшением через 1 и 2 нед лечения Вольтареном и индометацином, по данным РКИ [22]

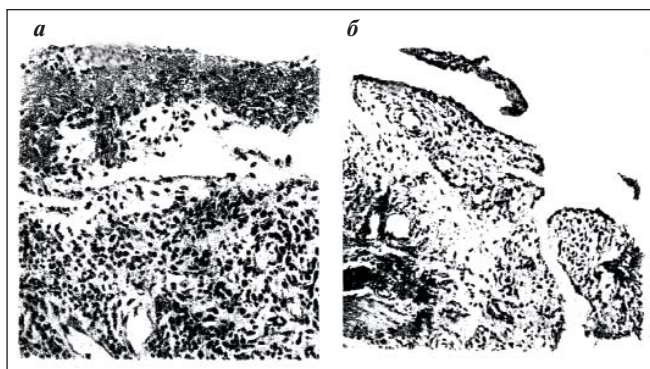


Рис. 2. Биоптат синовиальной оболочки коленного сустава до (а) и через 4 мес (б) лечения Вольтареном в дозе 100 мг/сут [21]. Описание в тексте

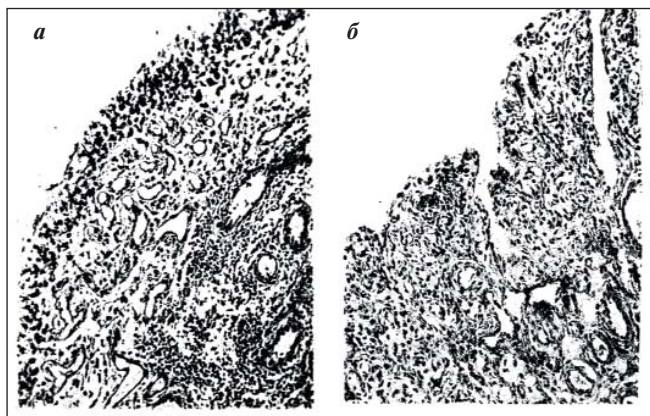


Рис. 3. Биоптат синовиальной оболочки коленного сустава до (а) и через 3 мес (б) лечения Вольтареном в дозе 150 мг/сут [21]. Описание в тексте

При этом число больных, положительно «отвечающих» на прием Вольтарена, по данным разных авторов, варьировало от 75 до 82%. Показано, что применение Вольтарена уменьшает выраженность боли уже в 1-е сутки, а стойкая противо-

воспалительная активность (уменьшение скованности, припухлости суставов) проявляется через 7—15 дней применения. Через 3—4 нед приема Вольтарена в суточной дозе 150 мг при РА было отмечено статистически значимое уменьшение суставных индексов (СИ) Ritchie и Lansbury ($p < 0,01$), индексов припухлости Ritchie и Lansbury ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно), счета боли Ritchie и Lansbury ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно; см. таблицу) [22].

Результаты сравнительных клинических исследований показали, что Вольтарен в суточной дозе 150 мг оказывает более выраженный противовоспалительный эффект по сравнению с индометацином в аналогичной дозе (рис. 1) и ибупрофеном (1200 мг/сут) [22, 23]. Следует подчеркнуть, что Вольтарен отличался лучшей переносимостью, чем индометацин (отсутствие реакций

со стороны ЦНС — головокружение, головная боль) и ибупрофен (меньшая частота гастралгий). Еще до широкого внедрения в клиническую практику эзофагогастро-дуоденоскопии в ряде зарубежных исследований [24] было проведено изучение вероятности оккультных кровопотерь из ЖКТ под влиянием Вольтарена с помощью эритроцитов, меченных ^{51}Cr . Все авторы пришли к выводу, что при лечении Вольтареном вероятность оккультных кровопотерь минимальна.

Противовоспалительный эффект Вольтарена подтвержден и результатами повторных морфологических исследований биоптатов синовиальной оболочки у больных РА [21]. По данным повторных биопсий синовиальной оболочки у 25 больных, проведенных до назначения и через 4 мес приема 100—150 мг/сут Вольтарена, показаны достоверное ($p < 0,01$) подавление воспалительно-экссудативных проявлений ревматоидного синовита (исчезновение отложений фибрина, уменьшение отека и нейтрофильной инфильтрации), уменьшение лимфоцитарной, плазмоклеточной инфильтрации, а также статистически значимая нормализация слоя синовиоцитов ($p < 0,05$; рис. 2, а, б; 3, а, б) [21]. Средний суммарный балл общей выраженности синовита у обследованных составлял до лечения 42, а в конце курса лечения — 29 ($p < 0,05$) [21].

Многолетняя клиническая практика показала, что Вольтарен является высокоэффективным НПВП с отчетливой анальгетической и противовоспалительной активностью. Положительный эффект у больных с различной патологией опорно-двигательного аппарата развивался в 78—88% случаев, при этом частота возникновения субъективных симптомов непереносимости со стороны ЖКТ варьировала от 5 до 7% [24, 25].

Несомненным преимуществом Вольтарена является и многообразие лекарственных форм, включающих таблетки быстрого (по 25; 50 мг) и ретардированного (100 мг) действия, 2,5% раствор для парентерального введения (75 мг действующего вещества в 3 мл), суппозитории (по 25; 50 и 100 мг), а также формы, для локальной терапии — мази, кремы, гели

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

(1—1,5%). Это удобно врачу и пациенту при подборе индивидуальной дозы и способа применения препарата, а также дает возможность комбинации различных путей введения, позволяя достигать положительного эффекта при уменьшении возможности развития побочных реакций [17].

При назначении препарата следует принимать во внимание, что его минимальные суточные дозы (25—50 мг) оказывают жаропонижающий и анальгетический эффект, а суточные дозы 75 мг и более — подавляют воспаление. Наиболее часто используют дозы от 75 до 150 мг/сут.

Больные, страдающие РЗ, зачастую нуждаются в многолетнем постоянном приеме НПВП. Поэтому эти препараты должны обладать не только высокой эффективностью, но и хорошей переносимостью как при коротких, так и при длительных сроках лечения. При выборе НПВП следует принимать во внимание возраст пациента, наличие факторов риска развития побочных эффектов, совместимость с другими лекарственными средствами, учитывать возможное отрицательное действие на хрящ. По многочисленным данным, диклофенак натрия (наряду с ибупрофеном) признан эталоном безопасности среди НПВП [12].

Известно, что факторами риска развития осложнений НПВП — поражений ЖКТ, почек, сердечно-сосудистой системы — являются пожилой возраст (> 65 лет), наличие патологии сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, печени почек, необходимость в сопутствующей терапии. Поэтому согласно стандартам при выборе НПВП следует начинать лечение с наименее токсичных препаратов [9]. Считают, что более безопасными НПВП являются короткоживущие (быстро всасывающиеся и быстро элиминирующиеся препараты, которые не накапливаются при нарушении метаболических процессов, в том числе у пациентов пожилого возраста). К ним относятся, в частности, Вольтарен [9]. За последние годы отмечено нарастание частоты ОА, основными проявлениями которого являются боль и воспаление. При ОА НПВП остаются наиболее часто используемыми средствами, способными уменьшить боль и проявления синовита. Однако при выборе НПВП существуют определенные сложности. Следует учитывать, что многие НПВП оказывают отрицательное действие на хрящ, поскольку подавляют синтез протеогликанов и усугубляют течение заболевания [26]. Вольтарен не оказывает отрицательного влияния на процессы синтеза матрикса хряща при использовании в суточной дозе не более 100 мг, предпочтительно коротким курсом (7—10 дней), и может назначаться в качестве симптоматической терапии ОА. Сложной задачей является лечение кормящих матерей, страдающих РЗ и нуждающихся в анальгетической и противовоспалительной терапии. Хотя НПВП не присутствуют в высокой концентрации в грудном молоке, их применение у кормящих матерей нежелательно. Однако при наличии показаний кормящим женщинам можно рекомендовать использование Вольтарена, который имеет короткую продолжительность жизни и образует инертные метаболиты [8].

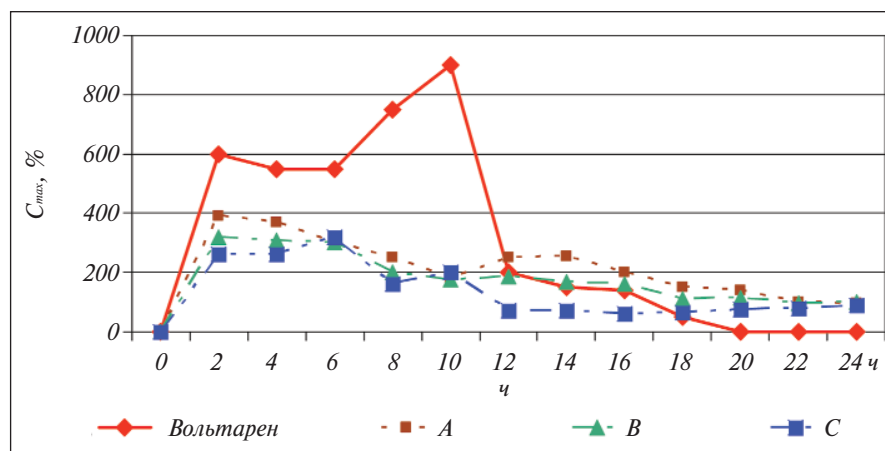


Рис. 4. Фармакокинетика Вольтарена (100 мг) и генерических препаратов А, В, С (100 мг)

На протяжении многих лет Вольтарен неизменно остается одним из наиболее востребованных и часто применяемых НПВП. Высокая его популярность послужила основанием для создания многочисленных генериков, имеющих аналогичное с оригинальным препаратом действующее вещество. За последние 25 лет появилось колоссальное количество генерических препаратов диклофенака натрия. В настоящее время в РФ зарегистрировано более 100 генериков. Многие из них регистрируются без контрольных исследований, только по данным документации, предоставляемой фирмой-производителем. Это привело к появлению большого количества побочных реакций при использовании генериков диклофенака — повышения АД, возникновения отеков, достаточно высокой частоты изъязвления слизистой оболочки ЖКТ и т. д. Такое отличие по переносимости генерического препарата от оригинального может быть обусловлено меньшей степенью очистки, меньшей биодоступностью и изменением фармакокинетики по сравнению с оригинальным препаратом. Кроме того, эффективность генериков часто значительно ниже. Эти данные подтверждены результатами исследований, проведенных на добровольцах. Исследования фармакодинамики 100 мг Вольтарена по сравнению со 100 мг 3 разных генерических препаратов (рис. 4) показали, что максимальная концентрация в крови генерических препаратов была в 3 раза ниже, чем Вольтарена [27]. Биодоступность Вольтарена оказалась выше, чем генерических препаратов (на основании клиренса диклофенака): $45,9 \pm 9,9$; $63,8 \pm 28,9$; $130 \pm 120,4$ и $100,7 \pm 35,4$ л/ч соответственно [27]. По данным S. Zmeili и соавт. [28], концентрация в плазме крови Вольтарена также была достоверно выше, чем генерического препарата: $1,161 \pm 102$ и $799 \pm 8,3$ мкг · ч/мл соответственно ($p < 0,05$).

Как видно, несмотря на одинаковую химическую структуру оригинального препарата Вольтарен и генериков имеются различия в их фармакокинетических свойствах, что может обуславливать их неэквивалентную эффективность и безопасность. Генерики, как правило, дешевле, что нередко служит основанием для выбора их пациентом. В то же время для достижения положительного эффекта подчас приходится принимать более высокие суточные дозы генерических препаратов, что увеличивает возможность возникновения побочных реакций. Эти данные следует учитывать как

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

при назначении пациентам различных препаратов диклофенака натрия, так и при объективной оценке эффективности и безопасности проводимого лечения.

Таким образом, многолетний клинический опыт использования Вольтарена свидетельствует о его выраженной

анальгетической и противовоспалительной активности и хорошей переносимости. Препарат с успехом применяется для лечения острой боли и хронических воспалительных заболеваний, в том числе у пациентов пожилого возраста, не только в ревматологии, но и в других областях медицины.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Data from American Association of Retired Persons, the Administration on Aging, and the US. Bureau of the Sensus. A profile of older Americans, 1994.
2. Чичасова Н.В., Каневская М.З., Слободина Г.А. и др. Тезисы докл. Всесоюзной Конференции «Локальная терапия при ревматических заболеваниях». М., 1988; с.13—4.
3. Breedveld F. *Experta Medica Asia*, Hong Kong, 1998; 7—9.
4. Насонов Е.Л. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата. *Врач* 2002; 4:15—9.
5. Clark J.D. Chronic pain prevalence and analgesic prescription in a general medical population. *J Pain Sump Manag* 2002;23:131—7.
6. Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Беленков Ю.Н. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации М.: Алмаз, 2006;88 с.
7. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарт лечения. *РМЖ* 2001; 9(7—8):265—70.
8. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты. М.: Анко, 2000;144 с.
9. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические перспективы. *РМЖ* 2002;10(4):148.
10. Насонов Е.Л. Ингибиторы циклооксигеназы 2: современная концепция. *Тер арх* 1999;11:54—7.
11. Crofford L.J., Lipsky P.E., Brooks P. et al. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arthr Rheum* 2000;43:4—13.
12. Насонова В.А. Клиническая оценка нестероидных противовоспалительных препаратов в конце XX века. *РМЖ* 2000;8(17):714—7.
13. Dreiser R.L., Le Parc J.M., Velisitat P. et al. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomized, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm Res* 2001;50(Suppl. 1):17—23.
14. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Под ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. М.: Литтера, 2003: 800 с.
15. Балабанова Р.М. Диклофенак — оптимальный выбор нестероидного противовоспалительного препарата для семейного врача. *РМЖ* 2002;10(15):654—6.
16. Рисс В., Крупн П.И. Фармакокинетика диклофенака у животных и человека. В кн.: Новые возможности клинического применения нестероидных противовоспалительных средств в ревматологии. М., 1976;19—38.
17. Шостак Н.А., Хоменко В.В., Рябкова А.А. и др. Диклофенак и его различные формы в лечении ревматических заболеваний. *РМЖ* 2003;23:1324—6.
18. Смоленский В.С., Крель А.А., Янкин В.В. и др. Клиническая оценка эффективности Вольтарена у больных ревматоидным артритом в сравнении с аспирином с применением слепого перекрестного метода. Новые возможности клинического применения нестероидных противовоспалительных средств в ревматологии. Доклады, представленные на симпозиуме, проходившем 9 июня 1976 г. в Москве; 59—69.
19. Чикколунги С.Н., Шубигер Б.И. Результаты клинических испытаний Вольтарена в различных странах. Новые возможности клинического применения нестероидных противовоспалительных средств в ревматологии. Доклады, представленные на симпозиуме, проходившем 9 июня 1976 г. в Москве; 39—53.
20. Комаров Ф.И., Савельев А.И., Шатрова И.Л. и др. Вольтарен в лечении заболеваний суставов. Новые возможности клинического применения нестероидных противовоспалительных средств в ревматологии. Доклады, представленные на симпозиуме, проходившем 9 июня 1976 г. в Москве; 71—7.
21. Крель А.А., Шехтер А.Б., Болотин Е.В. и др. Влияние Вольтарена на некоторые лабораторные показатели активности ревматоидного артрита и морфологические проявления синовита. Новые возможности клинического применения нестероидных противовоспалительных средств в ревматологии. Доклады, представленные на симпозиуме, проходившем 9 июня 1976 г. в Москве; 87—95.
22. Durigl T., Vitaus M., Pucar I. et al. Diclofenac sodium (Voltaren): Results of a multicenter comparative trial in adult-onset rheumatoid arthritis. *J Int Med Res* 1975;3:139—44.
23. Rossi FA., Baroni L. A double-blind comparison between diclofenac sodium and ibuprofen in osteoarthritis. *J Int Med Res* 1975;3:267—9.
24. Shiokawa Y., Takatori M., Sakuma A. Multi-center trial of Voltaren (GP 45,840) on rheumatoid arthritis by double-blind technique. *J Jap Rheum Ass* 1972;12:271—5.
25. Rucker K., Coccolunghi S.N. Multizentrische Prufung von Diclofenac Na bei degenerativen und weichteilrheumatischen Erkrankungen in Vergleich zu einem Standardartirheumaticum. *Terapiewoche* 1976;26:3008—12.
26. Чичасова Н.В. Место медленно действующих препаратов в рациональной терапии деформирующего остеоартроза. *Consilium medicum* 2005;7(8):634—8.
27. Hooper I.T., Allen E., McLaughlin K. et al. Bioavailability of generic sustained-release formulation of Diclofenac compared with the standard sustained-release formulation. *Clin Drug Invest* 1996;12:259—70.
28. Zmeili S., Nasan M., Najib N. et al. Bioavailability and pharmacokinetic properties of 2 sustained-release formulations of Diclofenac sodium, Voltaren vs Inflanban: effect of food on Inflanban bioavailability. *Inter J of clinical Pharmacol and Therap* 1996;34(12):564—70.