



Empleo de nabumetona en osteoartritis de rodilla y cadera

Fernando Chalem Benattar, MD, FACP, Director Científico Fundación Instituto de Reumatología e Inmunología y Profesor Emérito; Mario Peña Cortés, MD. Profesor Titular y Emérito, Unidad de Reumatología; Oscar Gutiérrez Ceballos, MD. Profesor Asociado, Coordinador Unidad de Gastroenterología y Armando Pérez Pardo, MD, Profesor Emérito, Radiólogo, Fundación Instituto de Reumatología e Inmunología.

Hospital San Juan de Dios de Bogotá, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

Constanza Latorre Muñoz, MD, Docente de Inmunología, Universidad de los Andes. Internista - Reumatóloga, Fundación Instituto de Reumatología e Inmunología.

Con el fin de evaluar la eficacia y la seguridad de la nabumetona, se estudiaron 41 pacientes con diagnóstico clínico y radiológico de osteoartritis de rodilla (38) y cadera (3). Se les administró durante tres meses en dosis de 1g/día. Antes y al final del tratamiento se realizaron exámenes de laboratorio y gastroduodenoscopia. Se evaluaron al ingreso, primero, segundo y tercer mes los siguientes parámetros: dolor articular con escala visual análoga, rigidez matinal, tiempo de marcha en 15m; en rodillas: edema, calor, flexión en grados, perímetro y en cadera distancia intercondilar. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas (Kruskal-Wallis, $p < 0.01$) en la mejoría del dolor articular, rigidez matinal, tiempo de marcha, edema y calor entre el ingreso y el primer mes. La eficacia evaluada por el paciente y el médico fue excelente en 32% y buena en 66%. No se encontraron diferencias en las pruebas de laboratorio ni en la gastroscopia. En conclusión la nabumetona demostró ser eficaz en el tratamiento de osteoartritis de rodilla y cadera, con buena tolerancia gastrointestinal.

SUMMARY

Nabumetone was evaluated in 41 patients with confirmed clinical and radiological diagnosis of knee (38 patients) and thigh (3) osteoarthritis. A dose of 1g/day was administered for three months. The following parameters were established once a month: joint pain, morning stiffness, 15m walking time; edema, temperature, flexibility and perimeter in knee as well as intercondylar distance in thigh. Pain, morning stiffness, walking time, edema and temperature were significantly reduced ($p < 0.01$). Patient opinion rated the drug as excellent in 32% of the cases and 66% thought it was good.

INTRODUCCION

La nabumetona es un antiinflamatorio no esteroideo o AINE no ácido, liposoluble, perteneciente a un nuevo grupo, la familia de las 2-6 naftil-alcanonas sustituidas. Posee un radical lipofílico en posición 6 y una cadena lateral butanona en posición 2 [4-(6-Metoxi-2-naftil)butanona-2-uno] (1, 2).

La nabumetona es considerada como un profármaco, se absorbe a nivel del duodeno en un 80 a 90% de la dosis administrada; una vez absorbida, sufre

un extenso primer paso metabólico en el hígado, mediante procesos de oxidación, conjugación y desmetilación, se metaboliza a ácido 6-metoxi-2 naftil-acético (6-MNA), metabolito activo, circula ligado a las proteínas en un 99%, y posee una vida media de 24 a 36 horas. El 6-MNA se elimina por la orina en un 80 a 90% y un 6 a 9% por las heces (3-5).

La biodisponibilidad alcanza un 35 a 38%; aumenta con la administración simultánea de leche (3, 6). Con una dosis oral de un gramo, se obtienen en el

adulto niveles plasmáticos de 36 µg/mL, en un tiempo máximo de 2.5 a tres horas, al mismo tiempo que los niveles de 6-MNA en líquido sinovial son de 34 ± 9 µg/mL, en un período de ocho horas (7). En pacientes con cirrosis, estas cifras son menores, mientras que en insuficiencia renal son similares a las de adultos normales (6, 8, 9).

La nabumetona se encuentra virtualmente desprovista de toxicidad gástrica y carece de recirculación entero-hepática. El 6-MNA alcanza en la leche materna, concentraciones iguales a las

plasmáticas y cruza la barrera placentaria, logrando concentraciones en la sangre fetal de 1/10 de la concentración plasmática materna (3-5).

En la actualidad se conoce que la ciclooxigenasa está constituida por dos isoenzimas, la COX-1, (constitutiva) conocida anteriormente como prostaglandina sintetasa 1 o PGHS-1, y la COX-2, (inducible) conocida como prostaglandina sintetasa 2 o PGHS-2 (10).

La COX-1, se encuentra normalmente en el organismo, en concentraciones mayores en el estómago, riñón, plaquetas, células endoteliales, músculo liso vascular y otros tejidos, en los cuales cumple funciones específicas de citoprotección y homeostasia vascular. La COX-2, es inducida por una agresión endógena o exógena, este estado patológico produce la liberación de prostaglandinas, que van a desencadenar la inflamación y la mitogénesis.

Los AINEs ácidos inhiben tanto la COX-1 como la COX-2; por esta razón su administración se acompaña frecuentemente de lesiones gastrointestinales (11-13). La nabumetona al inhibir selectivamente la COX-2, favorece la acción citoprotectora de las prostaglandinas a nivel de los órganos mencionados anteriormente (9), eliminando los efectos tóxicos sobre la mucosa gástrica, riñón, plaquetas y tono vascular; lo cual, unido a su carácter de antiinflamatorio no ácido, le confiere un perfil de seguridad muy amplio. Además de la inhibición selectiva de la COX-2, la nabumetona es un potente inhibidor de la quimiotaxis de los neutrófilos disminuyendo su acumulación en el foco inflamatorio (2, 3, 6, 12). Experimentalmente, la nabumetona a través de su metabolito

6-MNA, produce supresión de la inflamación aguda y crónica en los modelos de reactivos biológicos clásicos (2, 5, 14).

La nabumetona, al igual que los AINEs ácidos, posee también acción analgésica y antipirética. La primera acción ha sido demostrada por diferentes autores, detectándose desde el primer día y la acción antipirética ha sido comparable a la obtenida con ácido acetil salicílico (ASA). La mejoría del proceso inflamatorio se presenta en los dos primeros días y el máximo efecto se obtiene generalmente a las dos semanas de iniciado el tratamiento (6, 15-16).

MATERIAL Y METODOS

Se diseñó un estudio abierto, empleando nabumetona, a dosis de un gramo diario, administrado en una sola toma con la última comida (8 pm). El período de tratamiento fue de tres meses/paciente, precedido de un período de "lavado de AINEs" de cinco a siete días. La metodología empleada fue la siguiente:

1. Datos generales del paciente: edad, peso, talla, último antiinflamatorio empleado, fecha de suspensión, tolerancia y respuesta al mismo.
2. Período de lavado: cinco a siete días.
3. Criterios de inclusión: **a.** Pacientes mayores de 40 años, con diagnóstico clínico de osteoartritis de cadera o rodilla. **b.** Cambios radiológicos de osteoartritis: esclerosis subcondral, disminución del espacio articular, presencia de osteofitos o lesiones quísticas (por los menos dos de estos). **c.** Conocimiento y aceptación de la metodología del estudio y un total entendimiento de la escala visual análoga (EVA), para el control del dolor. Esta escala utiliza una línea recta de 10 cm de longitud en cuyos extremos tiene los límites de la intensidad de dolor referidos como cero o ausente y 10 ó máximo; en ella el paciente marca el sitio donde ubica dicha intensidad, y luego se mide en

centímetros la posición de la marca para dar la medida numérica. **d.** Firmar el consentimiento y compromiso de asistir cumplidamente a los controles para ingresar al estudio.

4. Criterios de exclusión: **a.** Embarazo o lactancia. **b.** Antecedentes de hipersensibilidad a nabumetona. **c.** Enfermedad alérgica (asma, rinitis, poliposis nasal u otro tipo de patología alérgica). **d.** Insuficiencia renal o hepática severa. **e.** Úlcera péptica activa en la valoración endoscópica inicial. **f.** Pacientes con osteoartritis severa. **g.** Pacientes que recibieran penicilamina, hormona corticotrófica, glucocorticoides, anticoagulantes, hipoglicemiantes, tres semanas antes de iniciar el estudio.

5. Exámenes de laboratorio, al comienzo y final del estudio: cuadro hemático, eritrosedimentación, recuento de plaquetas, creatinina, uricemia, aspartato amino transferasa (AST), uroanálisis y prueba de guayaco.

6. Gastroduodenoscopia practicada antes de iniciar el tratamiento y al finalizar el mismo, con un ayuno previo de ocho horas. Se evaluaron durante el procedimiento las siguientes alteraciones: úlcera activa, eritema purpúrico, erosiones planas y/o levantadas; estas últimas fueron evaluadas teniendo en cuenta su número y se clasificaron como leves, un número menor de cinco, moderadas, un número entre 5-10 y severas, un número mayor de 10. Adicionalmente se describió si existían signos de sangrado activo o antiguo. Se consignaron hallazgos como esofagitis, hernia hiatal, aspectos de los pliegues gástricos, presencia de metaplasia intestinal o xantomas y de cicatrices o úlceras previas. En algunos pacientes, se practicó biopsia de la curvatura mayor del antro, para la determinación indirecta de la presencia del "*Helicobacter pylori*". El procedimiento fue practicado en todos los pacientes, por el mismo endoscopista.

7. Firma del consentimiento para ingreso

al estudio, por parte del paciente, del médico y de un testigo.

A cada paciente se le realizó la consulta inicial, con el fin de seleccionarlo de acuerdo con los criterios de inclusión. Si el paciente cumplía con dichos criterios, se procedía al período de "lavado" y a practicar los exámenes de laboratorio y gastroscopia.

Los parámetros clínicos determinados en la consulta inicial y en los tres controles posteriores, realizados mensualmente, fueron: tensión arterial (TA), pulso, rigidez matinal y post-reposo en minutos, dolor articular evaluado por EVA (0-10 cm) y tiempo de marcha en segundos (15m). En los pacientes con osteoartritis de rodilla se consideraron además los siguientes parámetros: edema, calor, eritema y crepitación (ausente= 0, leve= 1, moderado= 2, severo= 3) perímetro y flexión en grados. En la osteoartritis de cadera se valoró la distancia intercondilar.

En los controles mensuales, se consignaron los efectos adversos; considerando como efectos adversos relacionados con la medicación, aquellos que aparecieron con su administración y desaparecieron al ser suspendida la nabumetona; como no relacionados, los efectos que desaparecieron espontáneamente durante el tratamiento. La respuesta clínica evaluada por médico y paciente fue clasificada como: excelente, buena, regular y mala.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con el fin de comparar la respuesta, en las diferentes variables clínicas analizadas en los pacientes, entre la consulta inicial y los controles, se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. A los grupos que presentaron diferencias estadísticamente significativas, dentro de los datos no paramétricos, se les aplicó la prueba de rangos múltiples tipo

Tukey (17).

Para determinar las diferencias entre los parámetros de laboratorio clínico, se utilizó la prueba de Wilcoxon aproximada a una distribución normal. El nivel de significancia utilizado fue de 0.05 (5%) (17).

RESULTADOS

Se incluyeron 41 pacientes con diagnóstico clínico y radiológico de osteoartritis, que cumplieron los criterios de inclusión (38 de rodilla y tres de cadera). 39 pacientes pertenecían al sexo femenino. La edad promedio fue 65 años, en un rango de 41 a 79 años; el 53.4% de estos pacientes fueron mayores de 65 años. El peso promedio fue de 65 kilos, con un rango entre 43 y 93 kilos. La talla media fue 150.1 cm (desviación estándar: $SD \pm 10.03$).

En los siguientes parámetros se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.01$):

Dolor articular: su máxima disminución se evidenció al final del primer mes; los controles siguientes no mostraron diferencias significativas, aunque siempre presentaron tendencia a la disminución progresiva. Los valores

iniciales evaluados mediante la EVA, por el paciente y el médico, fueron similares, 6.74 cm y 6.68 cm respectivamente. Al finalizar el período de observación el promedio encontrado fue de 0.96 cm, tanto para los datos suministrados por el paciente como para los encontrados por el médico (Figura 1).

Rigidez matinal (en minutos): presentó su mayor disminución durante el primer mes de tratamiento, con un promedio inicial de 10.54 minutos y de 0.96 minutos, al finalizar los tres meses (Figura 2).

Tiempo de marcha (15 metros): presentó su mayor disminución en el primer mes. El promedio inicial fue de 21.07 segundos y el final de 15.68 segundos (Figura 3).

Signos clínicos de osteoartritis de rodilla: se encontraron diferencias significativas en cuanto a edema y calor, observándose en el primer mes la disminución más importante (Figura 4).

No se encontraron variaciones en la TA, pulso y rigidez post-reposo. En la osteoartritis de rodilla, los signos clínicos de eritema, crepitación, perímetro y flexión, no presentaron

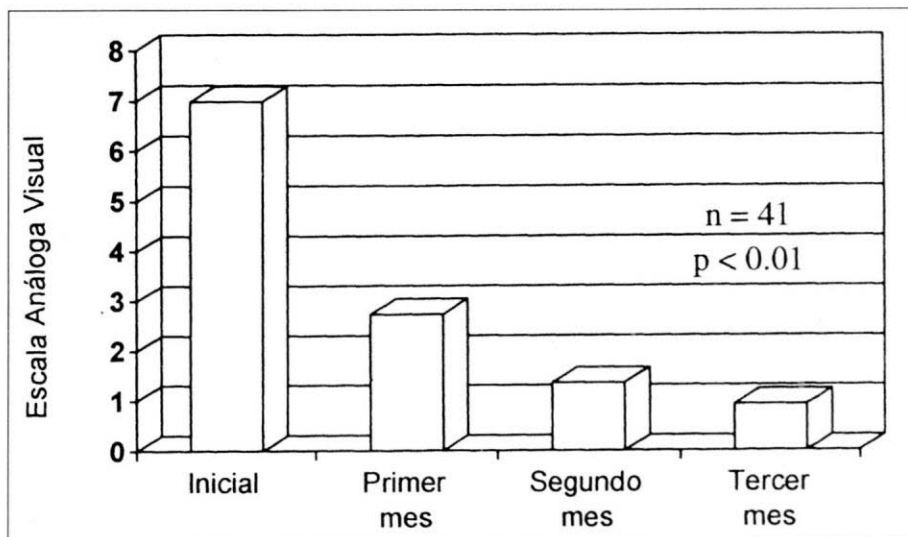


Figura 1. Evolución del dolor según la escala análoga visual.

diferencias estadísticamente significativas. El parámetro de distancia intercondilar, en los tres pacientes con osteoartritis de cadera, por el tamaño tan reducido de la muestra, no permite conclusiones estadísticas.

Desde el punto de vista endoscópico no se encontraron diferencias significativas entre las 39 endoscopias iniciales y finales. Se realizaron 19 pruebas de ureasa rápida, para "*Helicobacter pylori*" todas fueron positivas (Tabla 1).

Tabla 1. Hallazgos endoscópicos.

| LESIONES ENDOSCOPICAS | Inicial (n = 39) | Final (n = 39) | Nuevas (n=39) |
|--------------------------|---------------------|-------------------|------------------|
| Erosiones levantadas | 10 | 2 | 6 |
| Erosiones planas | 5 | 0 | 2 |
| Úlceras | 0 | 0 | 0 |
| Esofagitis | 2 | 2 | 0 |

EXAMENES DE LABORATORIO

Los resultados de los parámetros de laboratorio clínico procesados mediante la prueba de Wilcoxon, aproximada a una distribución normal, no presentaron diferencias estadísticamente significativas, excepto para el ácido úrico ($z = 2.67$, $p = 0.008$), que incrementó sus valores iniciales pero dentro de límites

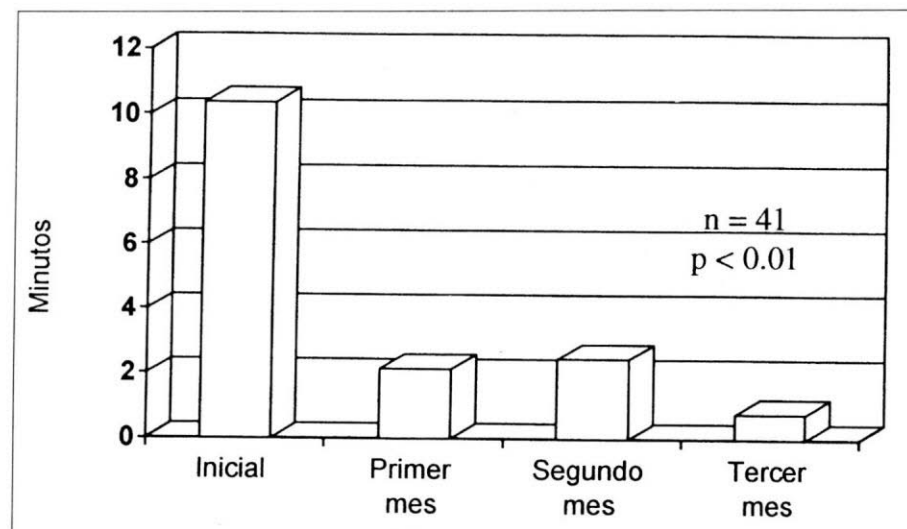


Figura 2. Evolución de la rigidez matinal.

normales y la velocidad de sedimentación globular ($z = 2.08$, $p = 0.036$) disminuida, en los datos finales.

EFFECTOS SECUNDARIOS

En 35 pacientes (85.36%) no se presentaron efectos colaterales; en cinco (12.19%) apareció epigastralgia leve y en un paciente (2.45%) prurito, no relacionado con la administración de la nabumetona. Todos los efectos colaterales fueron de leve intensidad y

no obligaron a modificar la dosis ni a la suspensión del medicamento (Figura 5).

RESPUESTA CLINICA

La respuesta clínica fue evaluada como excelente, buena y regular (Tabla 2).

Tabla 2. Respuesta clínica.

| RESPUESTA CLINICA | Nº PACIENTES | % |
|-------------------|--------------|-------|
| Excelente | 13 | 31.70 |
| Buena | 27 | 65.85 |
| Regular | 1 | 2.45 |

EFICACIA

La evaluación de la eficacia clínica realizada por el médico y el paciente, demostró un paralelismo muy estrecho (Figuras 6, 7). Treinta y nueve de los pacientes anotaron que sí deseaban continuar con nabumetona; dos no, a pesar de haber presentado una respuesta buena.

DISCUSION

La nabumetona ha sido ampliamente utilizada en el tratamiento de diferentes enfermedades reumáticas principalmente artritis reumatoidea y osteoartritis (18-21); en las cuales, se ha evaluado su efectividad a corto y largo plazo (10 días

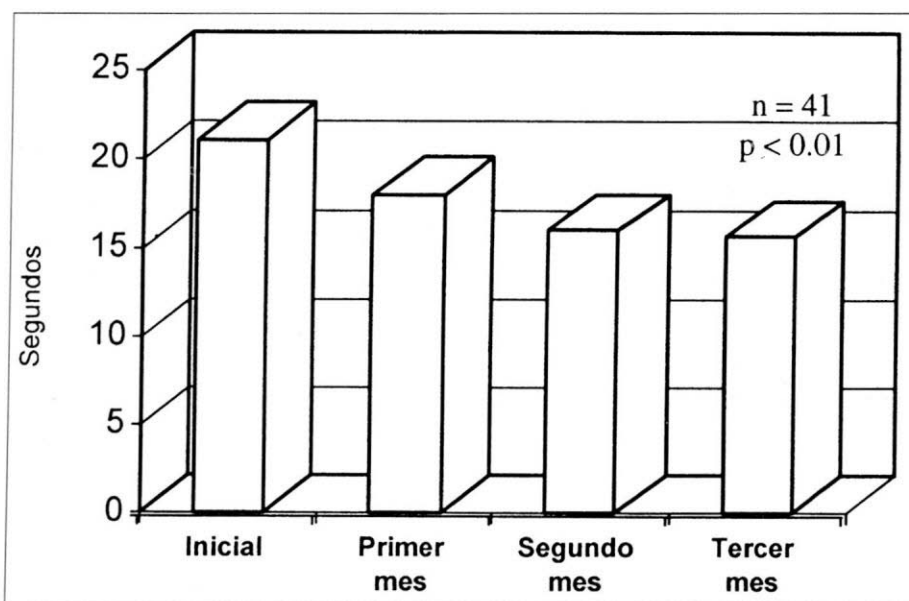


Figura 3. Evolución del tiempo de marcha.

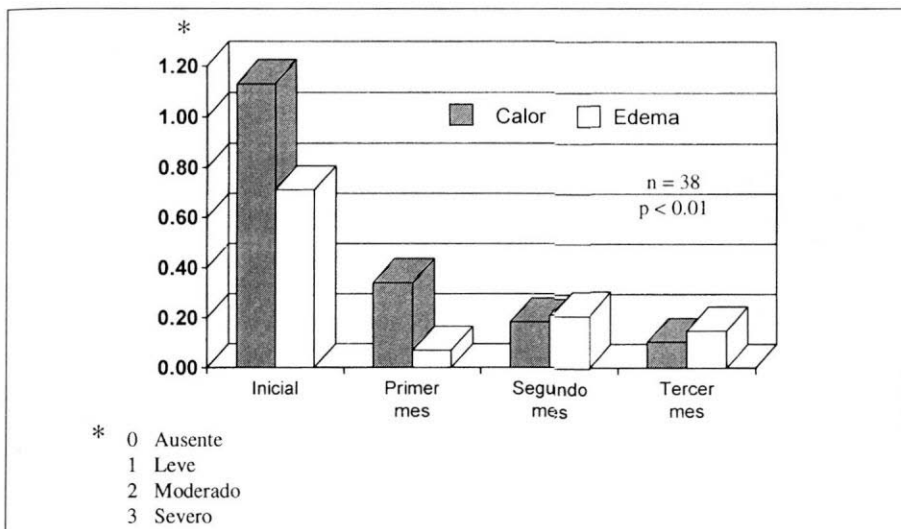


Figura 4. Signos clínicos en rodillas.

a tres años), comparándola con diclofenac, naproxen, ibuprofeno, piroxicam, indometacina, y ácido acetil salicílico (15-16, 22-26) demostrando una eficacia terapéutica similar o superior a estos AINEs, en todos los parámetros evaluados: función articular y dolor en reposo, a la presión, al movimiento y nocturno. En artritis reumatoidea, la nabumetona ha sido utilizada ampliamente, en más de 4.700 pacientes, en estudios comparativos con naproxen, ASA, diclofenac, ibuprofen, y placebo (20, 22, 24, 26, 27). En estos estudios, los diferentes parámetros evaluados fueron: rigidez matinal, dolor en reposo y al movimiento e índice articular de Ritchie, todos los cuales mostraron

mejoría. Las investigaciones a largo plazo, (uno a ocho años) demuestran que en el tratamiento prolongado no

existe disminución de la efectividad de la nabumetona (24, 27, 28).

En nuestro estudio, se observó mejoría estadísticamente significativa ($p < 0.01$) de los siguientes parámetros clínicos: dolor articular, rigidez matinal, tiempo de marcha, calor y edema de rodilla. El índice más alto de mejoría, se presentó durante el primer mes de tratamiento; estos resultados están de acuerdo con los encontrados por los diferentes investigadores, tanto en artritis reumatoidea, como en osteoartritis. (18, 29).

La gastropatía y la enteropatía en los consumidores de AINEs, son problemas de gran importancia, máxime, si se traducen a los costos implícitos de su tratamiento y a las graves complicaciones que pueden generar. En

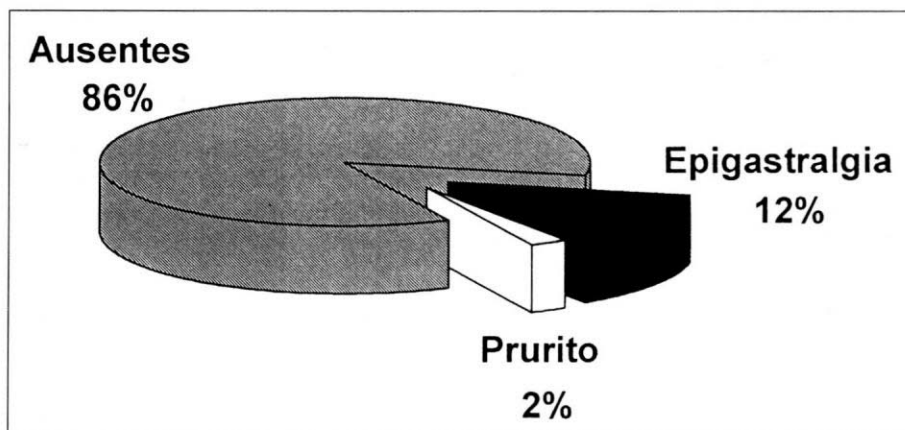


Figura 5. Efectos secundarios con nabumetona.

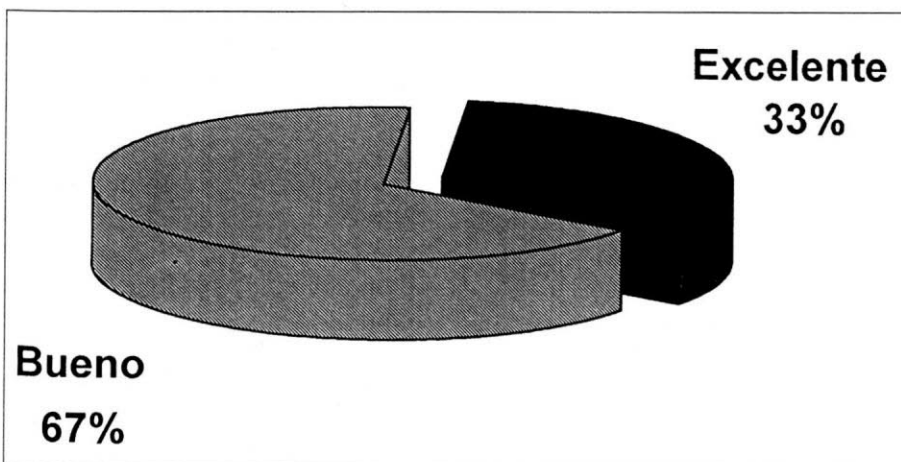


Figura 6. Eficacia evaluada por los pacientes.

efecto, se calcula que estas reacciones adversas son las más frecuentes en cualquier grupo de edad. En EEUU se estima que el valor del tratamiento de la gastropatía, supera los costos de los AINEs, pudiendo ser éstos superiores a los cuatro billones de dólares por año (11, 30).

Las lesiones que inducen los AINEs, pueden ser: superficiales, en forma de petequias o erosiones de la mucosa, o úlceras. Estos medicamentos aumentan en tres a cinco veces el riesgo de úlcera gástrica, hemorragia o perforación

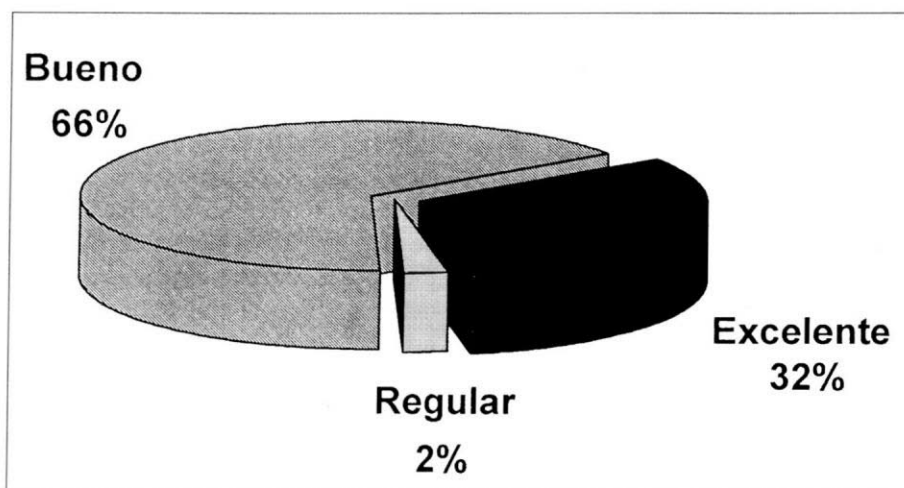


Figura 7. Eficacia evaluada por el médico.

gastrointestinal. En el presente trabajo, no se observaron úlceras, y aparecieron o desaparecieron algunas lesiones erosivas sin importancia clínica o endoscópica y sin diferencias significativas entre el examen inicial y el control final, de igual forma sucedió con la presencia de epigastralgia, incluyendo los 19 pacientes con diagnóstico de "*Helicobacter pylori*", sin que éste último factor de riesgo aumentara la aparición de síntomas ni de complicaciones endoscópicas. Hallazgos similares han sido informados previamente con la administración de nabumetona, pero no con otros antiinflamatorios (31). Los acontecimientos anteriores confirman la gran seguridad de este producto en el tracto gastrointestinal y tienen particular importancia, por el grupo de edad relativamente avanzada en el que se administró y que constituye uno de los factores específicos de riesgo para complicaciones por AINEs (22, 23).

Desde el punto de vista renal, se sabe que la nabumetona no afecta la síntesis de las prostaglandinas citoprotectoras renales, razón por la cual carece de efectos secundarios sobre el riñón (3, 6). Estudios farmacocinéticos en pacientes con diverso grado de insuficiencia renal, no han demostrado diferencias

estadísticamente significativas en la depuración del 6-MNA, comparativamente con voluntarios sanos (4, 9). En los 41 pacientes del presente trabajo no se presentaron cambios en la creatinina ni en el uroanálisis.

En la región hepática, la nabumetona también ha demostrado su seguridad: en pacientes con insuficiencia hepática, tanto la biodisponibilidad como, las concentraciones máximas de 6-MNA, son menores (3, 8, 32). Ninguno de nuestros pacientes presentó, aumento de AST.

El grupo etáreo predominante en nuestro estudio, fue mayor de 65 años (53.4%), presentando buena tolerancia y sin efectos secundarios, no obstante los estudios con nabumetona muestran aumento de la vida media (38 horas) y concentraciones máximas ligeramente inferiores (33.7 µg/mL) en los pacientes ancianos, es por ello que no es aconsejable utilizar dosis mayores de un gr/día (3,4,6,23).

En general, se acepta que la nabumetona es bien tolerada y goza de un excelente perfil de seguridad; y los efectos secundarios, cuando se presentan, son de intensidad leve a moderada (15, 18, 21-22).

Un estudio multicéntrico realizado en EEUU, Alemania y el Reino Unido, durante 10 años con 42.000 pacientes, con diferentes enfermedades reumáticas, (artritis reumatoidea, osteoartritis, hernia discal, tendinitis, desórdenes músculo-esqueléticos varios, espondilitis anquilosante), concluyó que la nabumetona muestra ventajas sobre otros AINEs, con ausencia de efectos colaterales severos como depresión de la médula ósea, necrosis hepática, síntomas severos del sistema nervioso central, cutáneos o gastrointestinales; no obstante, largos períodos de administración, lo cual confirma la seguridad de la nabumetona cuando se emplea a largo plazo (33, 34).

De acuerdo con los resultados obtenidos en nuestro estudio, la eficacia fue excelente en el 32% y buena en el 66%, con ausencia de efectos colaterales serios; por lo tanto, podemos concluir que, por su eficacia, nabumetona es de gran utilidad en el tratamiento de la osteoartritis de cadera y rodilla, al mismo tiempo que posee muy buena tolerancia gastrointestinal y seguridad durante su administración.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la colaboración del Dr. Enrique Arciniegas, Director Científico, y de la Dra. Amina Castillo, Jefe de Investigaciones Clínicas, de Laboratorios Bussié; y del Sr. Jaime Estévez, Estadístico, de la Universidad de los Andes.

Nabumetona: Naburen® gentilmente suministrado por los Laboratorios Bussié. Estudio realizado en la Fundación Instituto de Reumatología e Inmunología y en la Unidad de Reumatología de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia y del Hospital San Juan de Dios de Bogotá, con el apoyo económico de Laboratorios Bussié.

REFERENCIAS

1. Goudie AC, Gaster LM, Lake AW, et al. 4-(6-methoxy-2-naphthyl)butan-2-one and related analogues, a novel structural class of antiinflammatory compounds. *Journal of Medicine Chemistry* 1978; 21: 1260-64.

2. Boyle EA, Freeman PC, Mangan FR, Thomson MJ. Nabumetone (BRL 14777, 4-[6-methoxy-2-naphthyl]-butan-2-one): a new anti-inflammatory agent. *J Pharm Pharmacol* 1982; 34: 562-69.

3. Friedel HA, Todd PA. Nabumetone. A Preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in rheumatic diseases. *Drugs* 1988; 35: 504-24.

4. Hyneck ML. An overview of the clinical pharmacokinetics of nabumetone. *J Rheumatol* 1992;19: 20-4

5. Mangan FR, Flack JD, Jackson D. Preclinical overview of nabumetone, pharmacology, bioavailability, metabolism, and toxicology. *Am J Med* 1987; 83: 6-10.

6. Friedel HA, Langtry HD, Buckley MM. Nabumetone. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic use in rheumatic diseases. *Drugs* 1993; 45(1): 131-56.

7. Schrader HW, Buscher G, Dierdorf D, Mügge H, Wolf D. Nabumetone - a novel anti-inflammatory drug: bioavailability after different dosage regimens. *Int J Clin Pharm Ther Tox* 1984; 22(12): 672-76.

8. Maleev A, Vlahov V, Gruev I, Dierdorf D, Kostova N, Bacacheva N. Liver insufficiency as a factor modifying the pharmacokinetic characteristic of the preparation nabumetone. *Int J Clin Pharm Ther Tox* 1986; 24(8): 425-29.

9. Boelaert JR, Jonnaert HA, Daneels RF, et al. Nabumetone pharmacokinetics in patients with varying degrees of renal impairment. *Am J Med* 1987; 83(4B): 107-09.

10. DeWitt DL, Meade EA, Smith WL. PGH synthase isoenzyme selectivity: the potential for safer nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Med* 1993; 95(2A): 40S-44S.

11. Dandona P, Jeremy JY. Nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and gastric side effects. Does nabumetone provide a solution? *Drugs* 1990; 40(5): 16-24.

12. Roth SH. Upper gastrointestinal safety with nabumetone. *J Rheumatol* 1992; 19(36): 74-9.

13. Lanza FL. Gastrointestinal toxicity of newer NSAIDs. *Am J Gastroenterology* 1993; 88(9): 1318-23.

14. Haddock RE, Jeffery DJ, Mangan FR, Pardon IS. Penetration of nabumetone into inflammatory exudates in the rat. *J Pharm Pharmacol* 1983; 35, 358-62.

15. Mullen BJ. Results of a six-month study comparing the safety and efficacy of nabumetone and aspirin in the treatment of osteoarthritis. *Am J Med* 1987; 83(4B): 74-7.

16. Carle WK, Wade AG, Kill DC, Poland M. Nabumetone compared with indomethacin in the treatment of osteoarthritis, in general practice. *J Rheumatol* 1992;19(36): 58-62.

17. Zar J. Paired sample hypothesis. In: Biostatistical analysis. Prentice Hall, Inc. Englewood. 2a ed.1984: 150 -156.

18. Jackson RE, Mitchell FN, Brindley DA. Safety evaluation of nabumetone in United States clinical trials. *Am J Med* 1987; 83(4B): 115-20.

19. Lanier BG, Turner RA, Collins RL, Senter RG. Evaluation of nabumetone in the treatment of active adult rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1987; 83(4B): 40-3.

20. Turner RA, Brindley DA, Mitchell FN. Nabumetone: a single-center three-week comparison with placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1987; 83(4B): 36-9.

21. Fedder M, Ströchmann I. Efficacy and safety of nabumetone in 5421 patients with osteoarthritis of the hip and/or knee joints. A subgroup evaluation of an outpatient study involving 18047 patients. *Drugs* 1990;40(5): 75-7.

22. Eversmeyer W, Poland M, DeLapp RE, Jensen CP. Safety experience with nabumetone versus diclofenac, naproxen, ibuprofen, and piroxicam in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1993; 95(2A): 10S-18S.

23. Morgan GJ, Poland M, DeLapp RE. Efficacy and safety of nabumetone versus diclofenac, naproxen, ibuprofen, and piroxicam in the elderly. *Am J Med* 1993;95(2A): 19S-27S.

24. Emery P, Clarke A, Williams P, et al. Nabumetone compared with naproxen in the treatment of rheumatoid arthritis: a multicenter, double-blind, randomized, parallel group trial in hospital outpatients. *J Rheumatol* 1992; 19(36): 41-7.

25. Verbruggen A, Cytryn E. Double-blind crossover study of nabumetone versus naproxen in the treatment of osteoarthritis. *J Int Med Res* 1982; 10: 214.

26. Fostiropoulos G, Croydon EAP. A comparative study of the effectiveness and safety of two non-steroidal anti-inflammatory agents, nabumetone and naproxen in rheumatoid arthritis. *J Int Med Res* 1982; 10: 204.

27. Lister BJ, Poland M, DeLapp RE. Efficacy of nabumetone versus diclofenac, naproxen, ibuprofen, and piroxicam in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1993; 95(2A): 2S-9S.

28. Katona G, Burgos R. Long-term experience with nabumetone in rheumatoid arthritis. *Current Therapeutic Research* 1984; 36 (3): 582-87.

29. Blechman WJ. Nabumetone therapy of osteoarthritis. A six-week, placebo-controlled study. *Am J Med* 1987; 83 (4B): 70-73.

30. Roth SH. NSAID gastropathy. The central issue. *Drugs* 1990; 40 (5): 25-8.

31. Bianchi G, Caruso L, Petrillo M, Montrone F, Price JD. Endoscopic evaluation of the effect of naproxen and nabumetone on gastric and duodenal mucosa. Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series 1985; 69: 96-101.

32. Terziivanov D, Maleev A, Vlahov V. Nabumetone (BRL14777) presystemic elimination and disposition in patients with liver impairments. *Int J Clin Pharm Ther Tox* 1987; 25 (4): 208-13.

33. Bernhard GC. Worldwide safety experience with nabumetone. *J Rheumatol* 1992; 19 (36): 48-57.

34. Müzel P, Lemmel EE. Efficacy and safety of nabumetone in 4541 elderly patients from a drug monitoring study. *Drugs* 1990; 40 (5): 62-64.