

**Bogusław Okopień**

Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

# Zwalczanie bólu w chorobie zwyrodnieniowej stawów – aceklofenak jako jedna z opcji terapeutycznych

## Pain management in osteoarthritis – aceclofenac as one of the therapeutic options

### Streszczenie

Aceklofenak to lek z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), który cechuje się preferencyjnym działaniem hamującym w stosunku do cyklooksygenazy-2 (COX-2). Dzięki temu charakteryzuje się dużą skutecznością przeciwbólową w chorobie zwyrodnieniowej stawów (ChZS), reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) i zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK). Wysokiej skuteczności towarzyszy korzystny profil bezpieczeństwa, przejawiający się przede wszystkim mniejszą liczbą działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Unikalną cechą aceklofenaku wydaje się jego pleiotropowy wpływ na przebieg zapalenia, który wykracza poza hamowanie COX i prowadzi do zmniejszenia stężeń cytokin prozapalnych (m.in. interleukiny 1 $\beta$ ). Aceklofenak, jako przedstawiciel NLPZ, jest z powodzeniem stosowany w ramach drabiny analgetycznej zalecanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO).

### Słowa kluczowe

ból zapalny, choroba zwyrodnieniowa stawów (ChZS), reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), NLPZ, COX, aceklofenak

### Abstract

Aceclofenac belongs to the group of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Its mechanism of action relies on preferential cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibition. As a result of this mechanism of action it is highly effective in the reduction of pain associated with spondyloarthritis, rheumatoid arthritis, and ankylosing spondylitis. The high clinical efficacy of aceclofenac is accompanied by a preferential safety profile with reduced gastrointestinal side effects. The unique feature of aceclofenac is its pleiotropic anti-inflammatory potential, which extends beyond COX inhibition and leads to reduction in levels of proinflammatory cytokines (e.g. interleukin 1 $\beta$ ). Importantly, aceclofenac as a member of NSAIDs can be used as a part of the analgesic ladder, which is a World Health Organisation (WHO) campaign to fight chronic pain.

### Key words

inflammatory pain, osteoarthritis (OA), rheumatoid arthritis (OA), ankylosing spondylitis (AS), NSAIDs, COX, aceclofenac

## Wstęp

Aceklofenak to przedstawiciel niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), który został wprowadzony do terapii niemal 30 lat temu. Typowo leki z tej grupy wykazują wpływ przeciwzapalny, przeciwbólowy i przeciwgorączkowy. Podstawowym mechanizmem ich działania terapeutycznego jest ograniczenie syntezy prostaglandyn poprzez zahamowanie kluczowego enzymu szlaku metabolicznego kwasu arachidonowego – cyklooksygenazy (COX). W organizmie człowieka dominują dwie izoformy tego enzymu: cyklooksygenaza-1 (COX-1) i cyklooksygenaza-2 (COX-2) [1]. Cyklooksygenaza-1 uznawana jest za postać konstytutywną, która jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania wielu narządów, m.in. wątroby i nerek [1]. Natomiast COX-2, zwana inaczej indukowalną COX, jest ściśle związana z procesem lokalnego i ogólnoustrojowego zapalenia, odpowiedzialnego za klasyczne objawy stanu zapalnego: zaczerwienienie, podwyższenie temperatury, ból i upośledzenie funkcji narządu. Ostry stan zapalny jest pożądanym etapem gojenia, tuż po zadziałaniu bodźca uszkadzającego, ale w przewlekłych chorobach zapalnych i zwyrodnieniowych [takich jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), choroba zwyrodnieniowa stawów (ChZS), zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)] przyczynia się on do powstania mechanizmu błędnego koła odpowiadającego za szybszą degradację stawów i dolegliwości bólowe [2]. Pierwsze NLPZ wprowadzone do terapii w sposób nieswoisty blokowały obydwie izoformy COX, co wiązało się z podwyższonym ryzykiem działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego (takich jak dyspepsja, krwawienia, enteropatia) i upośledzeniem funkcji nerek. Odpowiedzią na ten niekorzystny profil miały być selektywne inhibitory COX-2. Po wprowadzeniu tych leków do terapii okazało się jednak, że o ile w niektórych przypadkach były nieznacznie bezpieczniejsze dla przewodu pokarmowego, to ich stosowanie wiązało się ze zwiększeniem ryzyka sercowo-naczyniowego, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku [3]. Niektóre preparaty zostały wycofane z obrotu (rofekoksyb) [4], a inne opatrzone wyraźną informacją o potencjalnym zwiększeniu ryzyka sercowo-naczyniowego (celekoksyb) [5]. Ostatnie dane naukowe wskazują, że największą korzyść kliniczną i największe bezpieczeństwo leczenia przeciwzapalnego i przeciwbólowego, zwłaszcza długotrwałego, pozwalają uzyskać preparaty o tzw. preferencyjnym działaniu na COX-2 przy jednoczesnym

częściowym blokowaniu COX-1. Do tej grupy leków należy aceklofenak.

## Charakterystyka leku

Aceklofenak należy do grupy pochodnych kwasu fenyllooctowego, wchłania się szybko z przewodu pokarmowego, osiągając stężenie maksymalne już po 1,25–3 godz. od podania drogą doustną. Silnie wiąże się z białkami (> 99%) i ulega metabolizmowi przez enzymy CYP2C9 do aktywnych związków hydroksypochodnych (4'-hydroksyaceklofenak – 4'HOACE). W trakcie przemian wewnątrzustrojowych aceklofenak jest metabolizowany również do diklofenaku, jednak osiągane stężenia diklofenaku są niskie i nie wpływają na efekty terapeutyczne związku macierzystego. Okres półtrwania wynoszący 4–4,3 godz. umożliwia stosowanie leku co 12 godz., co zmniejsza obciążenie przewodu pokarmowego, a w razie wystąpienia działań niepożądanych pozwala na szybsze ograniczenie narażenia na lek [6, 7]. Co ważne, parametry farmakokinetyczne nie ulegają istotnym zmianom u osób w wieku podeszłym i z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

W aktualnej Charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) wśród wskazań do stosowania wymienione zostały objawowe leczenie bólu i stanu zapalnego w ChZS, RZS oraz ZZSK, czyli przede wszystkim w bólu przewlekłym [7]. Zapisy te nie wyczerpują wszystkich możliwych zastosowań wynikających z podstawowego mechanizmu działania. Dostępne dane wskazują także na skuteczność aceklofenaku w leczeniu bólu ostrego, np. po ekstrakcji zębów [8]. Ponadto coraz więcej danych doświadczalnych i klinicznych wskazuje na szerokie działanie plejotropowe aceklofenaku. Lek ten oprócz zmniejszenia syntezy prozapalnej prostaglandyny PGE<sub>2</sub>, hamuje również syntezę silnych cytokin prozapalnych, takich jak interleukina 1β (IL-1β), interleukina 6 (IL-6), czynnik martwicy nowotworów α (TNF-α), interleukina 8 (IL-8) [9–12]. Szczególne znaczenie w procesie wywoływania i podtrzymywania przewlekłego, patologicznego procesu zapalnego przypisywane jest IL-1β [13]. Miejscowo przyczynia się ona m.in. do powstania bólu neuropatycznego [14], natomiast jej podwyższone stężenie układowe odpowiada ponadto za zwiększenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (takich jak zawały serca i udary mózgu). Leczenie celowane na zmniejszenie stężenia IL-1β doprowadziło do zmniejszenia częstości występowania wymienionych zdarzeń sercowo-naczyniowych [15]. W badaniach *in vitro*

stwierdzono, że oprócz obniżania stężenia IL-1 $\beta$  aceklofenak zwiększa ilość naturalnego antagonisty receptora dla tej cytokiny, co dodatkowo zmniejsza jej biologiczne oddziaływanie [16]. Szczególna rola aceklofenaku w terapii chorych na przewlekłą ChZS i RZS polega ponadto na chondroprotekcji. Stwierdzono zwiększoną ekspresję glikozaminoglikanów, będących istotnym składnikiem chrząstki, podczas terapii aceklofenakiem [17]. Szczególną cechą aceklofenaku, związaną z powstawaniem aktywnego hydroksylovanego metabolitu (4'-HOACE), wydaje się hamowanie działania metaloproteaz (MMP-1 i MMP-3), które są odpowiedzialne za niszczenie chrząstki stawowej [11, 18]. Nie można ponadto zapominać o ograniczaniu stresu oksydacyjnego przez ten lek, co przejawia się zmniejszeniem stężenia reaktywnych form tlenu [9] i azotu [16], a w efekcie ograniczeniem destrukcji stawów.

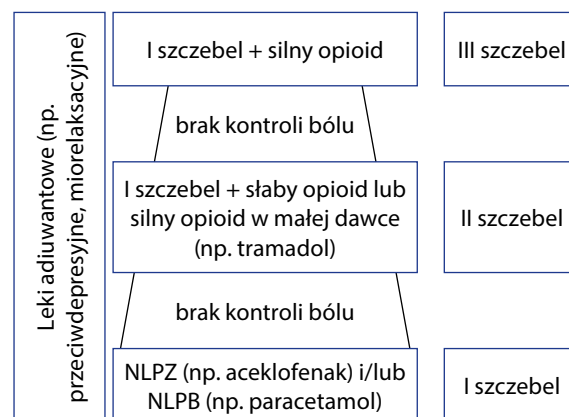
### Drabina analgetyczna

Leczenie bólu to jedna z podstawowych powinności lekarskich. Podwaliny pod nowoczesne leczenie przeciwbólowe zostały położone w 1986 r., kiedy to opracowano wytyczne w formie tzw. drabiny analgetycznej. Pierwotnie miały się one odnosić do chorych z silnymi dolegliwościami bólowymi towarzyszącymi chorobom nowotworowym w stadium terminalnym [19]. Obecnie drabina analgetyczna wykorzystywana jest do leczenia przewlekłego bólu towarzyszącego innym schorzeniom, takim jak choroby zwyrodnieniowe i zapalne stawów [20]. Jej fundamentalną zasadą jest aktywna ocena nasilenia dolegliwości za pomocą skali numerycznej i dostosowanie terapii do aktualnie dominujących objawów. Ból ocenia się subiektywnie, prosząc pacjenta o wskazanie jego nasilenia na skali liczbowej od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak dolegliwości, a 10 – najsilniejszy wyobraźalny dla chorego ból. Przy bólu ocenianym na 0–3 pkt (łagodnym) zazwyczaj wystarczające jest stosowanie NLPZ lub niesteroidowego leku przeciwbólowego (NLPB). W przypadku bólu o natężeniu 4–6 pkt (umiarkowanym) reakcja na NLPZ może być niewystarczająca i w takiej sytuacji należy dodać słaby opioid lub małą dawkę silnego opioidu. Silny ból (> 6 pkt) zwykle jest leczony silnymi opioidami w skojarzeniu z NLPZ (ryc. 1) [21]. Podsumowując – na każdym szczeblu drabiny analgetycznej znajduje się lek z grupy NLPZ lub NLPB.

Ostatnio coraz częściej postuluje się stosowanie łączne NLPZ i NLPB u osób, u których nie osiąga się zadowalającego efektu za pomocą NLPZ. Postępo-

wanie takie jest szczególnie istotne w okresach zaostrzeń dolegliwości w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów. Dodanie paracetamolu (2 razy 500 mg) do stałej terapii aceklofenakiem przyniosło szybkie zmniejszenie dolegliwości bólowych [22]. Warto pamiętać, że istotnym elementem postępowania w bólu przewlekłym, o każdym nasileniu, są także leki adiuwantowe (np. przeciwdepresyjne, miorelaksacyjne). Obecnie leczenie przeciwbólowe opiera się na podawaniu leków według ustalonego schematu godzinowego („według zegarka”), dlatego istotna jest znajomość ich podstawowych parametrów farmakokinetycznych, aby ich stosowanie było jak najbardziej skuteczne, bezpieczne i praktyczne. W przypadku aceklofenaku doustne dawkowanie 2 razy na dobę jest wygodne, zapewnia adekwatne stężenia terapeutyczne i co równie ważne – cechuje się wysokim profilem bezpieczeństwa [23]. Relatywnie krótki okres półtrwania, skutkujący niską tendencją do kumulacji leku, niezmienną farmakokinetyką u osób w wieku podeszłym oraz w łagodnej i umiarkowanej przewlekłej chorobie nerek stanowią istotne atuty przemawiające za stosowaniem leku w przewlekłym bólu u osób starszych.

Stosowanie leków przeciwbólowych z grupy NLPZ w jednej dawce dobowej, co jest cechą natywną m.in. meloksykamu, bądź stosowanie preparatów o przedłużonym działaniu, np. ketoprofenu, może się wiązać z podwyższonym ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego i upośledzeniem funkcji nerek, co wynika z przedłużonego blokowania działającej ochronnie konstitutywnej COX-1 [24]. Ma to szczególne znaczenie w leczeniu bólu przewlekłego, towarzyszącego chorobom zwyrodnieniowym i reumatoidalnym, w których



**Rycina 1.** Drabina analgetyczna (zmodyfikowano na podstawie: Zajączkowska [21]). NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, NLPB – niesteroidowe leki przeciwbólowe

konieczne jest stosowanie leków jak najbardziej bezpiecznych w długotrwałej terapii. W niektórych przypadkach zaleca się NLPB (np. paracetamol), ponieważ cechują się one wysokim profilem bezpieczeństwa. Jednak ich skuteczność w chorobach kości i stawów jest ograniczona i często pacjenci wymagają dodatkowego stosowania NLPZ. Wybierając konkretny preparat do terapii przewlekłej, należy się upewnić, że może on być w takim wskazaniu stosowany, ponieważ niektóre leki z grupy NLPZ ze względu na ryzyko działań niepożądanych mają ograniczone stosowanie do terapii bólu ostrego (np. nimesulid może być stosowany wyłącznie do 15 dni ze względu na ryzyko uszkodzenia wątroby).

### Skuteczność kliniczna

W licznych badaniach klinicznych wykazano, że aceklofenak jest co najmniej tak samo skuteczny jak inne leki z grupy NLPZ w terapii ChZS (w tym stawów kolanowych), ZZSK i RZS.

W ChZS aceklofenak (2 razy 100 mg) był skuteczniejszy od diklofenaku (2 razy 75 mg) w zmniejszaniu bólu stawów i w skali WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*) [25], a ponadto był on lepiej tolerowany i rzadziej powodował działania niepożądane [26]. W kolejnym badaniu skuteczność aceklofenaku (2 razy 100 mg) w chorobie zwyrodnieniowej stawu kolanowego była wyższa od paracetamolu (3 razy 1000 mg), a w czasie 6-tygodniowego leczenia wykazano porównywalną częstość zdarzeń w obu grupach badanych [27]. Efekt przeciwbólowy aceklofenaku (2 razy 100 mg) w ChZS wydaje się porównywalny z efektem naproksenu (2 razy 500 mg) [28] i celekoksybu (1 raz 200 mg) [29]. Niedawno opublikowana metaanaliza skuteczności doustnych leków przeciwbólowych wskazała, że aceklofenak należy do grupy leków najskuteczniej zmniejszających nasilenie dolegliwości w skali WOMAC u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego z pierwotnie silnymi dolegliwościami bólowymi [30].

W leczeniu ZZSK aceklofenak (2 razy 100 mg) nie ustępuje pod względem skuteczności indometacynie (100 mg na dobę), będąc jednocześnie lekiem lepiej tolerowanym [31]. W tej grupie chorych aceklofenak cechuje się także porównywalną skutecznością i podobnym profilem bezpieczeństwa do naproksenu (2 razy 500 mg) [32].

W leczeniu RZS aceklofenak (2 razy 100 mg) skuteczniej niż etorykoksyb (2 razy 90 mg) zmniejszał nasilenie dolegliwości bólowych (w skali VAS) i liczbę

bólących stawów [33]. Może to wynikać z ograniczenia proliferacji i indukcji apoptozy w synowocytach, co z kolei prowadzi do ograniczenia nasilenia miejscowego stanu zapalnego. W kolejnych badaniach wykazano podobną skuteczność aceklofenaku w zmniejszaniu nasilenia bólu (VAS) i poprawie funkcjonowania (siła skurczu) w porównaniu z indometacyną (2 razy 50 mg) [34], diklofenakiem (3 razy 50 mg) [35] i ketoprofenem (3 razy 50 mg) [36]. Jednocześnie terapia aceklofenakiem rzadziej powodowała dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności bądź wymioty. Nie stwierdzono również, w przeciwieństwie do etorykoksybu, działania hipertensyjnego aceklofenaku. W tym badaniu terapia aceklofenakiem cechowała się porównywalnym profilem bezpieczeństwa w zakresie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego [33].

### Podsumowanie

Aceklofenak to nowoczesny lek z grupy NLPZ, który cechuje się preferencyjnym hamowaniem COX-2 i korzystnymi właściwościami farmakokinetycznymi umożliwiającymi dogodnie dawkowanie. Dane kliniczne wskazują na jego wyższość nad innymi NLPZ i paracetamolem w leczeniu dolegliwości bólowych w przebiegu ChZS i podobną skuteczność w ZZSK i RZS. Niezależnie od wskazania w wielu badaniach odnotowano jego lepszą tolerancję niż innych NLPZ, co przejawiało się mniejszą liczbą dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Biorąc pod uwagę powyższe informacje, wydaje się, że aceklofenak może być jednym z leków pierwszego wyboru w terapii bólu przewlekłego.

### Piśmiennictwo

1. Radi ZA, Khan KN. Cardio-renal safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Toxicol Sci* 2019; 44: 373-391.
2. Sweeney SE, Firestein GS. Rheumatoid arthritis: regulation of synovial inflammation. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 372-378.
3. Curtis E, Fuggle N, Shaw S i wsp. Safety of cyclooxygenase-2 inhibitors in osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging* 2019; 36 (Suppl 1): 25-44.
4. Vioxx. Dostępne na: <https://www.drugwatch.com/vioxx/>
5. Celebrex – charakterystyka produktu leczniczego. Dostępne na: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=9270-c>
6. Wiland P, Kucharz E, Majdan M. Aceklofenak – niesteroidowy lek przeciwzapalny nowej generacji w praktyce lekarza reumatologa i lekarza POZ. *Konsensus lekarzy specjalistów. Reumatologia News* 2017; 2: 255-262.
7. Biofenac – charakterystyka produktu leczniczego. Dostępne na: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=25096-c>

8. Chalini S, Raman U. Comparative efficacy of aceclofenac and etoricoxib in post extraction pain control: randomized control trial. *Indian J Dent Res Off Publ Indian Soc Dent Res* 2005; 16: 47-50.
9. Okopień B. Aceklofenak – inny niż wszystkie lek przeciwzapalny bezpośrednio chroniący stawy. *Lek POZ* 2017; 4: 275-277.
10. Szalek E, Grzeszkowiak E. Aceklofenak – NLPZ preferencyjnie hamujący cyklooksygenazę 2 o działaniu chondroprotekcynym. *Geriatrics* 2016; 6: 158-165.
11. Akimoto H, Yamazaki R, Hashimoto S i wsp. 4'-Hydroxy aceclofenac suppresses the interleukin-1-induced production of promatrix metalloproteinases and release of sulfated-glycosaminoglycans from rabbit articular chondrocytes. *Eur J Pharmacol* 2000; 401: 429-436.
12. Blot L, Marcelis A, Devogelaer JP, Manicourt DH. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 1413-1421.
13. Dinarello CA. A clinical perspective of IL-1 $\beta$  as the gatekeeper of inflammation. *Eur J Immunol* 2011; 41: 1203-1217.
14. Pillarisetti S. Targeting interleukin-1 $\beta$  for pain. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2011; 10: 571-575.
15. Ridker PM, Everett BM, Thuren T i wsp. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1119-1131.
16. Maneiro E, López-Armada MJ, Fernández-Sueiro JL i wsp. Aceclofenac increases the synthesis of interleukin 1 receptor antagonist and decreases the production of nitric oxide in human articular chondrocytes. *J Rheumatol* 2001; 28: 2692-2699.
17. Dingle JT. The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages. *Z Rheumatol* 1999; 58: 125-129.
18. Yamazaki R, Kawai S, Mizushima Y i wsp. A major metabolite of aceclofenac, 4'-hydroxy aceclofenac, suppresses the production of interstitial pro-collagenase/proMMP-1 and pro-stromelysin-1/proMMP-3 by human rheumatoid synovial cells. *Inflamm Res* 2000; 49: 133-138.
19. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability – 2<sup>nd</sup> edition [Internet]. Dostępne na: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37896/1/9241544821.pdf>
20. Billeci D, Coluzzi F. Tapentadol extended release for the management of chronic neck pain. *J Pain Res* 2017; 10: 495-505.
21. Zajączkowska R. Praktyka kliniczna – przewodnik leczenia bólu. Leczenie bólu u osób w podeszłym wieku. *Med Prakt* 2018; 5: 94-101.
22. Pareek A, Chandurkar N, Sharma VD i wsp. A randomized, multicentric, comparative evaluation of aceclofenac-paracetamol combination with aceclofenac alone in Indian patients with osteoarthritis flare-up. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 727-735.
23. Final Report – SOS (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs) [Internet]. Dostępne na: [http://cordis.europa.eu/publication/rcn/14115\\_en.html](http://cordis.europa.eu/publication/rcn/14115_en.html)
24. AlHajri L. Enteric-coated, extended-release and sustained-release formulations of NSAIDs. *Ann Pharmacother* 2017; 51: 354-356.
25. Pareek A, Chandanwale AS, Oak J i wsp. Efficacy and safety of aceclofenac in the treatment of osteoarthritis: a randomized double-blind comparative clinical trial versus diclofenac – an Indian experience. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 977-988.
26. 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; 29: 849-859.
27. Batlle-Gualda E, Román Ivorra J, Martín-Mola E i wsp. Aceclofenac vs paracetamol in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee: a double-blind 6-week randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15: 900-908.
28. Kornasoff D, Frerick H, Bowdler J, Montull E. Aceclofenac is a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1997; 16: 32-38.
29. Alvarez-Soria MA, Herrero-Beaumont G, Moreno-Rubio J i wsp. Long-term NSAID treatment directly decreases COX-2 and mPGES-1 production in the articular cartilage of patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16: 1484-1493.
30. Jung SY, Jang EJ, Nam SW i wsp. Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a network meta-analysis. *Mod Rheumatol* 2018; 28: 1021-1028.
31. Batlle-Gualda E, Figueroa M, Ivorra J, Raber A. The efficacy and tolerability of aceclofenac in the treatment of patients with ankylosing spondylitis: a multicenter controlled clinical trial. *Aceclofenac Indomethacin Study Group. J Rheumatol* 1996; 23: 1200-1206.
32. Pasero G, Ruju G, Marcolongo R. Aceclofenac versus naproxen in the treatment of ankylosing spondylitis: A double-blind, controlled study. *Cur Ther Res Clin Exp* 1994; 55: 833-848.
33. Muppur A, Nandagopal A. Comparative study of Aceclofenac with Etoricoxib on degree of analgesia and assessment of incidence of hypertension and peptic ulcer in rheumatoid arthritis patients. *IOSR J Dent Med Sci* 2014; 13: 34-40.
34. Kornasoff D, Maisenbacher J, Bowdler J, Raber A. The efficacy and tolerability of aceclofenac compared to indomethacin in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1996; 15: 225-230.
35. Pasero G, Marcolongo R, Serni U i wsp. A multi-centre, double-blind comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and diclofenac in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin* 1995; 13: 305-315.
36. Martín-Mola E, Gijón-Baños J, Ansoleaga JJ. Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1995; 15: 111-116.

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. Bogusław Okopień  
 Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej  
 Katedra Farmakologii  
 Śląski Uniwersytet Medyczny  
 ul. Medyków 18  
 40-752 Katowice  
 e-mail: bokopien@sum.edu.pl



GEDEON RICHTER

Artykuł powstał we współpracy  
 z Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.