

## **Aceklofenak – NLPZ preferencyjnie hamujący cyklooksyzgenazę 2 o działaniu chondroprotekcijnym**

### ***Aceclofenac – preferential cyclooxygenase-2 inhibitor with chondroprotective effect***

**Edyta Szalek, Edmund Grześkowiak**

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji UM w Poznaniu

## **Streszczenie**

Aceklofenak (ACE) należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) preferencyjnie hamujących cyklooksyzgenazę 2 (COX-2). Lek jest wskazany do stosowania w objawowym leczeniu bólu i stanów zapalnych w chorobie zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnym zapaleniu stawów oraz zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa. Aceklofenak wyróżnia się lepszą tolerancją i korzystniejszym profilem działań niepożądanych w porównaniu z innymi NLPZ. W licznych badaniach porównawczych wykazuje istotnie mniej powikłań ze strony przewodu pokarmowego, wyższą skuteczność i w konsekwencji lepszą współpracę z pacjentem. Dodatkowo, w odróżnieniu od innych NLPZ, ACE wykazuje działanie chondroprotekcyjne, co predysponuje go do dłuższego stosowania. *Geriatrics 2012; 6: 158-165.*

*Słowa kluczowe: NLPZ, aceklofenak, działanie chondroprotekcyjne*

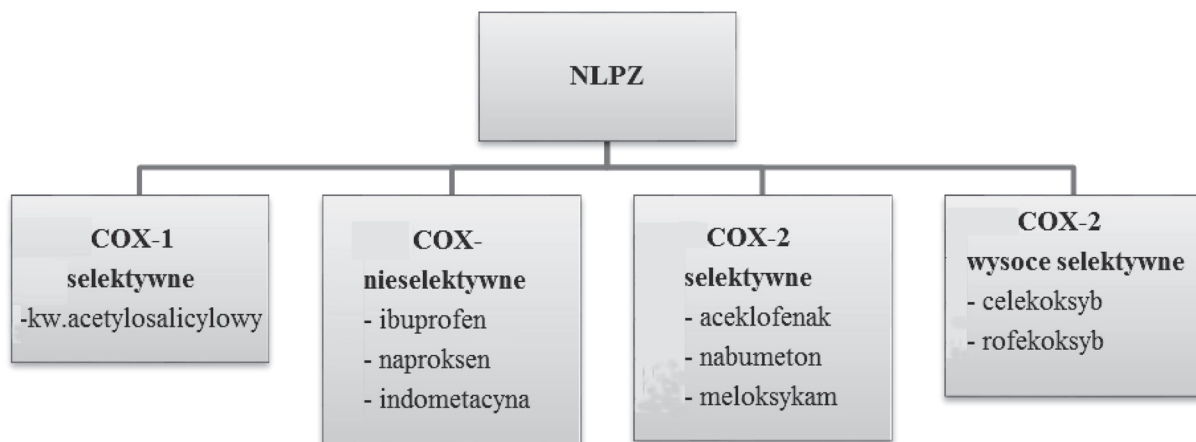
## **Abstract**

Aceclofenac (ACE) belongs to a group of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), which preferentially inhibit cyclooxygenase 2 (COX-2). The indications for application of the drug are: symptomatic treatment of pain and inflammatory states in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. In comparison with other NSAIDs aceclofenac is distinguished by better tolerance and more favourable profile of adverse reactions. In numerous comparative studies it shows significantly fewer complications in the alimentary tract, higher efficacy and, in consequence, better compliance with the patient. Because of chondroprotective effect aceclofenac is predisposed to chronic use. *Geriatrics 2012; 6: 158-165.*

*Keywords: NSAIDs, aceclofenac, chondroprotective effect*

Istotnym problemem w farmakoterapii opartej na lekach z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) są ich działania niepożądane, szczególnie ze strony przewodu pokarmowego. Szkodliwe działanie NLPZ na układ pokarmowy wynika z hamowania konstytutywnej izoformy cyklooksyzgenazy 1 (COX-1), która wykazuje działanie cytoprotekcyjne. Poza ochronnym wpływem na błonę śluzową żołądka COX-1 bierze udział w aktywacji płytek krwi oraz funkcji nerek. Za syntezę prostaglandyn prozapalnych odpowiada cyklooksyzgenaza 2 (COX-2). Hamowanie

zatem COX-2, indukowanej podczas procesu zapalnego, powinno być wybiórczym celem nowych NLPZ, choć całkowite jej blokowanie przez COX-2 selektywne NLPZ może prowadzić do większego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Należy pamiętać, iż konstytutywna COX-2 występuje w ośrodkowym układzie nerwowym, nerkach, układzie rozrodczym, śródbłonku i oskrzelach. Jej obecność potwierdzono również w obszarze gojącego się owrzodzenia układu pokarmowego [1]. NLPZ zostały podzielone w zależności od działania na poszczególne izoenzymy cyklook-



Rycina 1. Podział NLPZ w zależności od działania na cyklooksygenazy [2]

Figure 1. The division of NSAIDs depending on their effect on cyclooxygenases

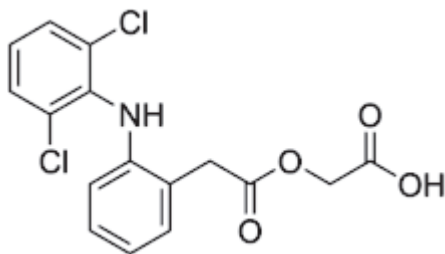
sygenazy na: COX-1 selektywne (COX-1 specyficzne), COX nie selektywne (COX-1 niespecyficzne), COX-2 selektywne (COX-2 preferencyjne), COX-2 wysoce selektywne (COX-2 specyficzne) (Rycina 1) [2].

Wiedząc, że choroba zwyrodnieniowa stawów jest najczęstszą chorobą układu ruchu [3] i dotyczy głównie starszych pacjentów, dobór leku przeciwzapalnego i przeciwbólowego w tej grupie chorych powinien uwzględniać leki o jak najlepszym profilu bezpieczeństwa. Dodatkowo przy przewlekłym stosowaniu niesteroidowego leku przeciwzapalnego powinno się brać pod uwagę jego wpływ na chrząstkę stawową. Aceklofenak (ACE), pochodna kwasu aminofenylooctowego (Rycina 2), należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych preferencyjnie hamujących cyklooksygenazę 2 (COX-2). Lek w niewielkim stopniu wpływa na COX-1. W badaniach *in vitro* aceklofenak hamuje mediatory stanu zapalnego, takie jak: prostaglandyna E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), interleukina-1 beta (IL-1β), interleukina-6 (IL-6) i czynnik martwicy nowotworów (TNF-α) [4,5], które biorą udział w rozwoju przewlekłego zapalenia maziówki. Aceklofenak zmniejsza syntezę tlenku azotu, który działa negatywnie na funkcje chondrocytów [6]. Nowsze badania wykazują, iż do wielokierunkowego działania przeciwzapalnego leku przyczyniają się także jego metabolity, do których aceklofenak ulega konwersji w niektórych komórkach związanych ze stanem zapalnym, np. w komórkach stawowych [5]. Hamowanie IL-6 w chondrocytach przez ACE i jego główny metabolit (4'-HOACE) prowadzi w konsekwencji do redukcji procesu zapalnego. IL-6 m.in. zwiększa liczbę komórek zapalnych w maziówce,

stymuluje proliferację chondrocytów, hamuje syntezę proteoglikanów, pobudza syntezę białek ostrej fazy w hepatocytach [5]. Dodatkowo w tkance chrzęstnej objętej stanem zapalnym aceklofenak zwiększał syntezę glikozaminoglikanu (GAG) i hialuronianu [5, 7], które są podstawowym składnikiem chrząstki stawowej. Działanie chondroprotecyjne charakteryzuje tylko kilka NLPZ (aceklofenak, meloksykam, tenidap). Wpływ NLPZ na syntezę hialuronianu (HA) oraz proteoglikanu, które są niezbędne do funkcjonalnej i strukturalnej integralności chrząstki stawowej, może być stymulujący, neutralny i hamujący. Aceklofenak i meloksykam pobudzają tworzenie macierzy chrząstki, choć wpływ ACE na syntezę hialuronianu jest większy [7]. Brak wpływu na metabolizm chrząstki stawowej wykazują kwas acetylosalicylowy, piroksykam, nabumeton, diklofenak, natomiast hamująco działają ibuprofen, indometacyna, naproksen, nimesulid [5–9]. Stymulujący wpływ aceklofenaku na chrząstkę stawową wynika m.in. z hamowania miejscowo tworzonej IL-1 i w konsekwencji pobudzania aktywności czynnika wzrostu [9]. Ponadto ACE za pośrednictwem aktywnego metabolitu 4'-HOACE hamuje syntezę metaloproteaz, które przyczyniają się do rozpadu chrząstki stawowej [10].

Aceklofenak jest wskazany do stosowania w objawowym leczeniu bólu i stanów zapalnych w chorobie zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnym zapaleniu stawów oraz zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa [11]. Działanie przeciwbólowe aceklofenaku w dawce 100 mg utrzymuje się dłużej niż po paracetamolu 650 mg [12]. Nie stosuje się go jednak

w terapii ostrego bólu pooperacyjnego u dorosłych, nawet w dawce 150 mg [13–15].



Rycina 2. Budowa chemiczna aceklofenaku  
Figure 2. The chemical structure of aceclofenac

Aceklofenak wykazuje korzystne parametry farmakokinetyczne (Tabela 1). Po podaniu doustnym wchłania się w 100%, a stężenie maksymalne leku jest osiągnięte po 1,25–3 godzinach od podania ( $t_{max}$ ). Pokarm nie wpływa na stopień wchłaniania leku, jedynie  $t_{max}$  ulega wydłużeniu [11,16]. Lek nie kumuluje się w organizmie, a krótki biologiczny okres półtrwania ( $t_{0,5} \sim 4,0$  h) ułatwia sprawną eliminację w ciągu doby [11,17], co przekłada się na skrócenie działania aceklofenaku na przewód pokarmowy. Lek o dłuższym  $t_{0,5}$  (np. piroksydam:  $t_{0,5} = 50$ h) lub w postaci o spowolnionym uwalnianiu powodują większe ryzyko krwawienia bądź perforacji układu pokarmowego [18]. Aceklofenak jest wydalany przede wszystkim z moczem (70-80%), głównie w postaci glukuronianów [16]. Powyższe parametry nie ulegają zmianie u osób starszych, dlatego lek nie wymaga zmiany dawkowania u pacjentów geriatrycznych [16]. Metabolizm aceklofenaku zachodzi w wątrobie przy udziale CYP2C9, co może się wiązać z ryzykiem interakcji m.in. z fenytoiną, cymetydyną, tolbutamidem, fenylobutazonem, amidaronem, mykonazolem i sulfafenazolem, choć poza fenytoiną (w badaniach na zwierzętach) nie potwierdzono *in vivo* wymienionych interakcji [19, 20]. Szybka biotransformacja leku w hepatocytach prowadzi do powstania następujących metabolitów:

- 4'-hydroksyaceklofenak (4'-HOACE),
- diklofenak (DICLO),
- 5-hydroksydiklofenak (5-HODICLO),
- 4'-hydroksydiklofenak (4'-HODI-CLO),
- 5-hydroksyaceklofenak (5-HOACE).

Możliwość konwersji substancji macierzystej do aktywnych metabolitów w miejscach stanu zapalnego istotnie przedłuża i wzmacnia przeciwwzapalne działanie leku [5].

Tabela 1. Parametry farmakokinetyczne aceklofenaku [11,16,17].

Table 1. The pharmacokinetic parameters of aceclofenac [11,16,17]

$F_{p.o.}$	100 %
$t_{max}$	1,25-3,0 h
$C_{max,100mg}$	~10 $\mu$ g/mL
$V_d$	30 L
f	>99,7 %
$t_{0,5}$	4,0 h
Cl	5 L/h
$AUC_{100mg}$	~19,9 $\mu$ g·h/mL

$F_{p.o.}$  – dostępność biologiczna po podaniu doustnym;  $t_{max}$  – czas wystąpienia stężenia maksymalnego;  $C_{max,100mg}$  – stężenie maksymalne leku dla dawki 100 mg;  $V_d$  – objętość dystrybucji; f – stopień wiązania z białkiem;  $t_{0,5}$  – biologiczny okres półtrwania; Cl – klirens;  $AUC_{100mg}$  – pole powierzchni pod krzywą stężenie jako funkcja czasu  $c = f(t)$  po jednorazowym podaniu dawki 100 mg;

Aceklofenak jest lekiem wykazującym mniej działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (krwawienia, perforacje) w porównaniu do konwencjonalnych NLPZ [21]. W przeprowadzonym we Francji badaniu podsumowującym bezpieczeństwo stosowania ośmiu leków należących do NLPZ (aceklofenak, diklofenak, ketoprofen, meloksykam, naproksen, nimesulid, piroksydam i tenoksydam), w latach 2002-2006, wykazano najmniej poważnych działań niepożądanych dla aceklofenaku [22], co wiąże się m.in. z istotną redukcją kosztów leczenia powikłań polekowych [4]. Najwyższe ryzyko poważnych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, wątroby, skóry i nerek było związane ze stosowaniem ketoprofenu, nimesulidu, meloksykamu i tenoksykamu w porównaniu do reszty ocenianych NLPZ [22]. U pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego ( $n=168$ ) oceniano skuteczność i tolerancję aceklofenaku (200 mg/24 h) i paracetamolu (3000 mg/24 h). Do oceny stopnia nasilenia dolegliwości bólowych u pacjentów użyto wizualną skalę analogową VAS (ang. *visual analogue scale*), natomiast do określenia stopnia zaawansowania ChZS (choroba zwyrodnieniowa stawów) zastosowano skalę Lequesne'a. Częstość działań niepożądanych była porównywalna w obu analizowanych grupach, jednak skuteczniejsze leczenie przeciwbólowe wykazano dla aceklofenaku [23]. Podobne rezultaty wynikały z porównania schematów leczenia: aceklofenak 100 mg/12h i diklofenak 75 mg/12 h u pacjentów

z chorobą zwyrodnieniową stawów (n = 247). Pomimo tego samego schematu dawkowania (co 12 h) lepsze *compliance* zanotowano jednak w grupie leczonej aceklofenakiem [21]. Także wśród tych pacjentów odnotowano mniej działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (uczucie dyskomfortu, dyspepsja, bóle brzucha) oraz uzyskano lepsze wyniki w skali WOMAC (ang. Western Ontario MacMaster; skala określająca jakość życia chorych na ChZS), w skali Likerta (skala dotycząca stopnia akceptacji zjawiska) [21]. Pasero i wsp. porównywali te same leki, lecz diklofenak podawano pacjentom w schemacie 50mg/8h [24]. W grupie chorych leczonych aceklofenakiem zaobserwowano mniej działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (13 vs. 17%) oraz lepszy wynik w pomiarze siły uścisku ręki. Analogiczny schemat dawkowania aceklofenaku (100 mg/12 h) i diklofenaku (50 mg/8 h) u chorych z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego (n = 397) oceniali Ward i wsp. [25]. U pacjentów leczonych aceklofenakiem od 2 do 4 tygodni stwierdzono istotnie wyższą skuteczność w poprawie ruchomości stawu kolanowego. Tolerancja aceklofenaku u analizowanych chorych była lepsza

niż diklofenaku (mniejsza liczba działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, m.in. mniej przypadków biegunki polekowej), a także w ocenie pacjenta - efektywniejsze działanie przeciwbólne. Martín-Mola i wsp. oceniający leczenie ketoprofenem (80 mg/8 h) i aceklofenakiem (100 mg/12h) wykazali u analizowanych chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów (n = 169), że pacjenci leczeni starszym NLPZ częściej rezygnowali z terapii ze względu na jej nieskuteczność (11 vs. 4), bądź działania niepożądane (11 vs. 2) [26]. Oba leki wykazały się porównywalną skutecznością, chociaż Giorgianni i wsp. dowodzą w swoim 6-miesięcznym badaniu (n = 55), że aceklofenak działa szybciej od ketoprofenu i jest bardziej skuteczny [16,27]. Działanie aceklofenaku zostało porównane w licznych badaniach klinicznych w różnych grupach chorych z takimi lekami jak diklofenak, ketoprofen, piroksydam, naproksen, indometacyna, tenoksydam, paracetamol, nabumeton [28–32]. We wszystkich badaniach, z wyjątkiem nabumetonu [29], potwierdzono jego porównywalne bądź efektywniejsze działanie oraz profil bezpieczeństwa (szczególnie tolerancję leku ze strony przewodu pokarmowego). Wyniki przykładowych badań podsumowano w tabeli 2.

Tabela 2. Przykłady badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania aceklofenaku z innymi lekami

Table 2. Examples of studies comparing the efficacy and safety of aceclofenac with other drugs

Leki (dawki)	Liczba pacjentów	Charakterystyka badania	Wskazanie	Wnioski (wykazane różnice)	Piśmiennictwo
aceklofenak (100mg/12h) vs. paracetamol (1000mg/8h)	n=168	- badanie podwójnie zaślepienie, randomizowane, grupy równoległe, - ocena w skali VAS, Lequesne'a, ocena leczenia przez chorego i lekarza, ocena jakości życia, - ocena bolesności stawu kolanowego podczas odpoczynku i wysiłku, ocena sztywności, obrzęku	choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego	lepsze działanie p/ból. i jakość życia w grupie z aceklofenakiem, porównywalne dział. niep.	Battle-Gualda i wsp. Osteoarthritis Cartilage. 2007 [23]
aceklofenak (100mg/12h) vs. diklofenak (75mg/12h)	n=247	- badanie podwójnie zaślepienie, randomizowane, - ocena w skali WOMAC, VAS, Likerta, ocena compliance, ndl - ocena bolesności stawów	choroba zwyrodnieniowa stawów	dla aceklofenaku uzyskano lepsze wyniki w skali WOMAC, Likerta, lepsze compliance, mniej dział. niep.	Pareek i wsp. Curr Med Res Opin. 2006 [21]

aceklofenak (100mg/12h) vs. diklofenak (50mg/8h)	n=342	- badanie wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, grupy równoległe, - ocena w skali VAS, indeks Ritchiego, - siła uścisku, poranna sztywność stawów	reumatoidalne zapalenie stawów	w grupie leczonej aceklofenakiem - mniej dział. niep. ze strony przewodu pok. (13 vs. 17%), lepszy wynik w pomiarze siły uścisku	Pasero i wsp. Curr Med Res Opin. 1995 [24]
aceklofenak (100mg/12h) vs. diklofenak (50mg/8h)	n=397	- badanie wieloośrodkowe, randomizowane, grupy równoległe, - ocena bolesności stawu kolanowego podczas odpoczynku i wysiłku, ocena sztywności, obrzęku	choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego	w grupie leczonej aceklofenakiem - mniej dział. niep. ze strony przewodu pok., mniej przypadków biegunki polekowej (1% vs. 6,6%); w ocenie pacjentów – skuteczniejsze dział. p/ból. aceklofenaku;	Ward i wsp. Clin Rheumatol. 1995 [25]
aceklofenak (100mg/12h) vs. ketoprofen (50mg/8h)	n=169	- badanie wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane, prospektywne, - ocena w skali VAS, indeks Ritchiego - siła uścisku, poranna sztywność stawów, ból poranny, nocny, podczas wysiłku	reumatoidalne zapalenie stawów	więcej pacjentów leczonych ketoprofenem rezygnowało z badania ze względu na nieskuteczność terapii (11 vs. 4), w gr. leczonej aceklofenakiem – lepsze wyniki w skali Ritchiego	Martín-Mola E i wsp. Rheumatol Int. 1995 [26]
<b>Leki (dawki)</b>	<b>Liczba pacjentów</b>	<b>Charakterystyka badania</b>	<b>Wskazanie</b>	<b>Wnioski (wykazane różnice)</b>	<b>Piśmiennictwo</b>
aceklofenak (100mg/12h) vs. piroksykam (20mg/24h)	n=240	- badanie wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane, grupy równoległe, - ocena w skali VAS, Lequesne'a,	choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego	- pacjenci leczeni aceklofenakiem szybciej uzyskali poprawę ruchomości stawu kolanowego w porównaniu do piroksykamu	Peréz Busquier M i wsp. Clin Rheumatol. 1997 [28]
aceklofenak (100mg/12h) vs. naproksen (500mg/12h)	n=374	- badanie wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane, grupy równoległe - ocena leczenia bólu wg lekarza, badanie goniometrem - ocena intensywności bólu wg pacjenta (w spoczynku, w nocy)	choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego	-w grupie leczonej aceklofenakiem - mniej dział. niep.	Kornasoff D i wsp. Clin Rheumatol. 1997 [30]

aceklofenak (100mg/12h) vs. tenoksykam (20mg/24h)	n=237	- badanie wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, - ocena w skali VAS, indeks Ritchiego	reumatoidalne zapalenie stawów	-w grupie leczonej aceklofenakiem - mniej dział. niep.	Perez-Ruiz F i wsp. Clin Rheumatol. 1996 [31]
aceklofenak (100mg/12h) vs. indometacyna (100mg/24h)	n=310	- badanie wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, grupy równoległe - ocena w skali VAS, ocena porannej sztywności, test Schobera, ocena leczenia przez chorego i lekarza,	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	-w grupie leczonej aceklofenakiem - mniej dział. niep. ze strony oun (ból i zawroty głowy)	Battle-Gualda E i wsp. J Rheumatol. 1996 [32]

dział. niep. – działania niepożądane; VAS – ang. *visual analogue scale*, wizualna skala analogowa; skala Lequesne'a – skala określająca stopień zaawansowania ChZS; skala Likerta – skala dotycząca stopnia akceptacji zjawiska; skala WOMAC – skala *Western Ontario MacMaster* określająca jakość życia chorych na ChZS; indeks Ritchiego – punktowa skala oceny bolesności stawów; test Schobera – test służący do oceny ruchomości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa; oun – ośrodkowy układ nerwowy;

Do najczęstszych działań niepożądanych aceklofenaku niezwiązanych z przewodem pokarmowym należą: zawroty głowy, świąd, wysypka, zapalenie skóry, jednak występują one z częstością < 1% [16]. Podwyższony poziom enzymów wątrobowych dotyczy ok. 2,5% pacjentów (porównywalnie z innymi NLPZ: diklofenakiem, indometacyną, naproksenem, piroksykamem, tenoksykamem) [4,16].

Wysoka skuteczność aceklofenaku i jego dobra tolerancja skłania technologów do poszukiwania nowych formułacji leku, które mają na celu zredukować liczbę aplikacji, bądź ułatwić pacjentowi podanie leku [33–37]. Pojawiają się także nowe połączenia aceklofenaku z innymi lekami (np. z tyzanidyną – lekiem zmniejszającym napięcie mięśni) [38]. Należy się spodziewać, że aceklofenak stanie się jednym z czę-

ściej stosowanych NLPZ ze względu na wyróżniającą go skuteczność, profil bezpieczeństwa, protekcyjny wpływ na chrząstkę stawową i w konsekwencji lepszą współpracę z pacjentem [16].

Adres do korespondencji:

✉ Edyta Szałek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji UM  
ul. Św. Marii Magdaleny 14  
61-861 Poznań

☎ (+48 61) 6687857

✉ szalekedyta@wp.pl

**Konflikt interesów / Conflict of interest**  
Brak/None

#### Piśmiennictwo:

1. Woron J, Wordliczek J, Dobrogowski J. Porównanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). *Medycyna po Dyplomie* 2011; 6:55-64.
2. Korzeniowska K, Jankowski J, Jabłeczka A. Niesteroidowe leki przeciwzapalne. *Farm. Wsp.* 2010; 3: 192-197.
3. Dudek A, Raczkiwicz-Papierska A, Tłustochowicz W. Ocena skuteczności leczenia siarczanem glukozaminy w chorobie zwyrodnieniowej stawów. *Pol. Merk. Lek.* 2007; 129: 204-207.
4. Dooley M, Spencer CM, Dunn CJ. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs.* 2001;61(9):1351-78.
5. Henrotin Y, de Leval X, Mathy-Hartet M, Mouithys-Mickalad A, Deby-Dupont G, Dogné JM, Delarge J, Reginster JY. In vitro effects of aceclofenac and its metabolites on the production by chondrocytes of inflammatory mediators. *Inflamm Res.* 2001 Aug;50(8):391-9.

6. Maneiro E, López-Armada MJ, Fernández-Sueiro JL, Lema B, Galdo F, Blanco FJ. Aceclofenac increases the synthesis of interleukin 1 receptor antagonist and decreases the production of nitric oxide in human articular chondrocytes. *J Rheumatol*. 2001 Dec;28(12):2692-9.
7. Blot L, Marcellis 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 Dec;131(7):1413-21.
8. Dingle JT. The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages. *Z Rheumatol*. 1999 Jun;58(3):125-9.
9. Dingle JT, Parker M. NSAID stimulation of human cartilage matrix synthesis. *Clin Drug Invest*. 1997 Nov; 14(5): 353-362.
10. Akimoto H, Yamazaki R, Hashimoto S, Sato T, Ito A. 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 Aug 11;401(3):429-36.
11. Charakterystyka produktu leczniczego Biofenac.
12. Brogden RN, Wiseman LR. Aceclofenac. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic potential in the treatment of rheumatic disorders and in pain management. *Drugs*. 1996 Jul;52(1):113-24.
13. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Single dose oral aceclofenac for postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD007588.
14. Seymour RA, Frame J, Negus TW, Hawkesford JE, Marsden J, Matthew IR. The comparative efficacy of aceclofenac and ibuprofen in postoperative pain after third molar surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1998 Oct;36(5):375-9.
15. Jain N, Maria A. Randomized double blind comparative study on the efficacy of Ibuprofen and aceclofenac in controlling post-operative sequelae after third molar surgery. *J Maxillofac Oral Surg*. 2011 Jun;10(2):118-22.
16. Legrand E. Aceclofenac in the management of inflammatory pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2004 Jun;5(6):1347-57.
17. Rhim SY, Park JH, Park YS, Lee MH, Shaw LM, Kang JS. Bioequivalence and pharmacokinetic evaluation of two branded formulations of aceclofenac 100 mg: a single-dose, randomized, open-label, two-period crossover comparison in healthy Korean adult volunteers. *Clin Ther*. 2008 Apr;30(4):633-40.
18. Massó González EL, Patrignani P, Tacconelli S, García Rodríguez LA. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum*. 2010 Jun;62(6):1592-601.
19. Bort R, Ponsoda X, Carrasco E, Gómez-Lechón MJ, Castell JV. Metabolism of aceclofenac in humans. *Drug Metab Dispos*. 1996 Aug;24(8):834-41.
20. Medhi B, Joshi R, Prakash A, Bansal YS, Attrey SD, Singh D, Pandhi P. Effect of aceclofenac on pharmacokinetic of phenytoin. *Pak J Pharm Sci*. 2012 Apr;25(2):295-9.
21. Pareek A, Chandanwale AS, Oak J, Jain UK, Kapoor S. 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 May;22(5):977-88.
22. Lapeyre-Mestre M, Grolleau S, Montastruc JL. Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002-2006. *Fundam Clin Pharmacol*. 2011 Sep 20;1472-8206.
23. Batlle-Gualda E, Román Ivorra J, Martín-Mola E, Carbonell Abelló J, Linares Ferrando LF, Tornero Molina J, Raber Béjar A, Fortea Busquets J. Aceclofenac vs paracetamol in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee: a double-blind 6-week randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Aug;15(8):900-8.
24. Pasero G, Marcolongo R, Serni U, Parnham MJ, Ferrer F. 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(6):305-15.
25. Ward DE, Veys EM, Bowdler JM, Roma J. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 1995 Nov;14(6):656-62.
26. Martín-Mola E, Gijón-Baños J, Ansoleaga JJ. Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1995;15(3):111-6.
27. Giorgianni G, Ottaviani C, Soliano A, Campi N. Efficacy and tolerability of aceclofenac versus ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Ther Res*. 1992; 51:175-184.
28. Pérez Busquier M, Calero E, Rodríguez M, Castellon Arce P, Bermudez A, Linares LF, Mesa J, Fernandez Crisostomos C, Garcia C, Garcia Lopez A, et al. Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 1997 Mar;16(2):154-9.
29. Paul S, Das N, Ghosh S. The effects of aceclofenac and nabumetone in osteoarthritis. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2009 Apr-Jun;48(174):121-5.
30. Kornasoff D, Frerick H, Bowdler J, Montull E. Aceclofenac is a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 1997 Jan;16(1):32-8.
31. Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Ansoleaga JJ. Comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and tenoxicam in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 1996 Sep;15(5):473-7.
32. 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 Jul;23(7):1200-6.
33. 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.
34. Solanki SS, Dahima R. Formulation and evaluation of aceclofenac mouth-dissolving tablet. *J Adv Pharm Technol Res*. 2011 Apr;2(2):128-31.

35. Bae SK, Kim SH, Lee HW, Seong SJ, Shin SY, Lee SH, Lim MS, Yoon YR, Lee HJ. 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-centre study. *Clin Drug Investig*. 2012 Feb 1;32(2):111-9.
36. Qureshi J, Ahuja A, Baboota S, Chutani K, Jain S, Ali J. Development and evaluation of a time-specific pulsatile-release tablet of aceclofenac: a solution for morning pain in rheumatoid arthritis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2009 Jan-Feb;31(1):15-23.
37. Shakeel F, Baboota S, Ahuja A, All J, Shafiq S. Skin permeation mechanism of aceclofenac using novel nanoemulsion formulation. *Pharmazie*. 2008 Aug;63(8):580-4.
38. Pareek A, Chandurkar N, Chandanwale AS, Ambade R, Gupta A, Bartakke G. Aceclofenac-tizanidine in the treatment of acute low back pain: a double-blind, double-dummy, randomized, multicentric, comparative study against aceclofenac alone. *Eur Spine J*. 2009 Dec;18(12):1836-42.