

Dorota Sikorska, Włodzimierz Samborski

Katedra Reumatologii i Rehabilitacji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

# Zastosowanie aceklofenaku w leczeniu chorób reumatycznych

## Aceclofenac in the management of rheumatic diseases

### STRESZCZENIE

Niesteroidowe leki przeciwzapalne nadal są szeroko stosowane i zajmują ważne miejsce w reumatologii. Niestety, wszystkie niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą wywołać charakterystyczne działania niepożądane, dlatego poszukuje się leków o większym profilu bezpieczeństwa. Wiele badań klinicznych

potwierdza dobrą skuteczność i bezpieczeństwo aceklofenaku w leczeniu chorób reumatycznych, co skłania do jego stosowania w codziennej praktyce klinicznej. W artykule przedstawiono krótką charakterystykę i zastosowanie aceklofenaku w reumatologii.

Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 1: 29–34

**Słowa kluczowe:** niesteroidowe leki przeciwzapalne; aceklofenak; choroby reumatyczne

### WSTĘP

Właściwości lecznicze naturalnie występujących salicylanów były znane już od czasów starożytnych. W starożytnym Egipcie stosowano wywar z liści mirtu jako środek przeciwbólowy. Hipokrates zalecał sok z wierzby do obniżania gorączki. Natomiast w 1763 roku po raz pierwszy opisano zastosowanie wyciągu z kory wierzby do leczenia zapalenia stawów [1].

### ZASTOSOWANIE NIESTEROIDOWYCH LEKÓW PRZECIWZAPALNYCH

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), pomimo ogromnego postępu farmakoterapii i wprowadzenia wielu nowych leków, nadal są szeroko stosowane i zajmują ważne miejsce w reumatologii. Stosuje się je we wszystkich zapaleniach stawów z towarzyszącym zapaleniem kręgosłupa. Zgodnie z międzynarodowymi standardami terapeutycznymi, NLPZ są podstawową grupą leków w spondyloartropatiach seronegatywnych, a także są stosowane w reumatoidalnym zapaleniu stawów, młodzieńczym

idiopatycznym zapaleniu stawów, w innych chorobach autoimmunologicznych z towarzyszącym zapaleniem stawów oraz w chorobie zwyrodnieniowej stawów, zespołach bólowych tkanek miękkich czy sarkoidozie [2].

### ZNACZENIE ACEKLOFENAKU

Aceklofenak jest wskazany do stosowania w objawowym leczeniu bólu i stanu zapalnego w chorobie zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnym zapaleniu stawów oraz zeszytyniającym zapaleniu stawów kręgosłupa [3]. W licznych porównawczych badaniach klinicznych potwierdzono skuteczność aceklofenaku, a także często przewagę nad innymi dostępnymi lekami z grupy NLPZ [3, 4]. Badania wykazujące lepszą skuteczność i/lub bezpieczeństwo aceklofenaku dotyczyły między innymi pacjentów z:

- chorobą zwyrodnieniową stawu kolannowego (n = 168) leczonych paracetamolem (1000 mg/8 h) lub aceklofenakiem (100 mg/12 h) [5];
- chorobą zwyrodnieniową stawu kolannowego (n = 374) otrzymujących na-

### Adres do korespondencji:

dr n. med. Dorota Sikorska  
Katedra Reumatologii i Rehabilitacji  
Uniwersytet Medyczny im. Karola  
Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. 28 Czerwca 1956 r. 135/147  
61–545 Poznań  
tel.: 61 831 02 44  
faks: 61 831 02 44  
e-mail: dorotasikorska@ump.edu.pl

**Tabela 1.** Podział niesteroidowych leków przeciwzapalnych ze względu na budowę chemiczną

| Salicylany                             | Pochodne kwasu indolooctowego            | Pochodne kwasu fenyllooctowego                         | Pochodne kwasu fenylpropionowego                               | Pochodne kwasu fenamowego             | Pochodne kwasów enolowych                                                                         |
|----------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kwas acetylo-salicylowy<br>Salicylamid | Indometacyna<br>Acemetacyna<br>Tolmetyna | Alklofenak<br>Diklofenak<br>Fenklofenak<br>Aceklofenak | Ibuprofen<br>Naproksen<br>Fenbufen<br>Fenoprofen<br>Ketoprofen | Kwas mefenamowy<br>Kwas meklofenamowy | Oksykamy (piroksikam, izoksikam, tenoksikam)<br>Pirazolidynodiony (fenylobutazon, oksyfenbutazon) |

- proksen (500 mg/12 h) lub aceklofenak (100 mg/12 h) [6];
- reumatoidalnym zapaleniem stawów (n = 169) otrzymujących ketoprofen (50 mg/8 h) lub aceklofenak (100 mg/12 h) [7];
  - reumatoidalnym zapaleniem stawów (n = 237) leczonych diklofenakiem (50 mg/24 h) lub aceklofenakiem (100 mg/12 h) [8];
  - zesztyniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (n = 310) otrzymujących indometacynę (100 mg/24 h) lub aceklofenak (100 mg/12 h) [9].

## MECHANIZM DZIAŁANIA NIESTEROIDOWYCH LEKÓW PRZECIWZAPALNYCH

Niesteroidowe leki przeciwzapalne to grupa leków o różnorodnej budowie chemicznej i różnych możliwościach zastosowań, jednak mająca co najmniej trzy istotne cechy wspólne: identyczne właściwości farmakologiczne, podobny podstawowy mechanizm działania oraz zbliżone działania niepożądane. Z uwagi na dużą różnorodność leków z tej grupy, są one często dzielone na mniejsze, bardziej spójne podgrupy. Można je podzielić w zależności od ich budowy chemicznej [1] (tab. 1).

Pomimo szerokiego stosowania NLPZ od wielu lat, mechanizm ich działania został zbadaany dopiero na początku lat 70. XX wieku. Główny mechanizm działania NLPZ polega na hamowaniu aktywności cyklooksygenazy (COX, *cyclooxygenase*), enzymu uczestniczącego w przemianie kwasu arachidonowego, którego końcowymi produktami są: prostaglandyny, tromboksan i prostacyklina. Produkty te są mediatorami stanu zapalnego i uczestniczą w przekazywaniu bodźców bólowych oraz w procesie termoregulacji [1, 2].

Wyróżnia się dwa główne izoenzymy cyklooksygenazy: COX-1 jest enzymem konstytutywnym, uczestniczącym w syntezie prostaglandyn w żołądku, nerkach, śródbłonku naczyń i płytkach krwi i przypisuje się mu rolę

ochronną, a COX-2 jest enzymem indukowanym przez czynniki prozapalne i bierze udział w procesie zapalnym, przekazywaniu bodźców bólowych i procesie termoregulacji [10, 11].

Ze względu na zdolność do hamowania aktywności poszczególnych izoenzymów cyklooksygenazy, NLPZ dzieli się na [1]:

- nieselektywne (tzw. klasyczne, I generacji) — mające większe powinowactwo do COX-1 niż do COX-2; w tej grupie znajdują się: ibuprofen (o największym w tej grupie powinowactwie do COX-2), naproksen i diklofenak (o pośrednim powinowactwie do COX-2) oraz piroksikam i indometacyna (o najmniejszym w tej grupie powinowactwie do COX-2);
- preferencyjne (tzw. II generacji) — mające nieznacznie większe powinowactwo do COX-2 niż do COX-1; do grupy tej zalicza się: nimesulid, etodolak, nabumeton, meloksikam, aceklofenak;
- selektywne (tzw. III generacji) — mające 200 lub więcej razy wyższe powinowactwo do COX-2 niż COX-1; do tej grupy zalicza się tak zwane koksylidy: celekoksyl, etoriksyl, parekoksyl.

## SZCZEGÓLNE WŁAŚCIWOŚCI ACEKLOFENAKU

Aceklofenak jest pochodną kwasu aminofenyllooctowego, należącą do grupy NLPZ preferencyjnie hamujących COX-2. Posiada on korzystne parametry farmakokinetyczne. Po podaniu doustnym wchłanianie się w 100%, a stężenie maksymalne osiąga po 1,25–3 godzinach od podania. Pokarm nie wpływa istotnie na stopień wchłaniania leku. Lek nie kumuluje się w organizmie, a krótki biologiczny okres półtrwania (ok. 4,0 godz.) ułatwia dobrą eliminację leku i powoduje krótsze oddziaływanie na przewód pokarmowy. Aceklofenak przenika do płynu maziowego, gdzie jego stężenie wynosi 60% stężenia w osoczu [3].

Aceklofenak jest przykładem leku, który wykazuje wzmocnioną i przedłużoną aktyw-

ność przeciwwzapalną także za pośrednictwem swoich metabolitów: 4'-hydroksyaceklofenaku (4'-HOACE), 5-hydroksydiklofenaku (5-HO-DICLO), 4'-hydroksydiklofenaku (4'-HODIC-LO), 5-hydroksyaceklofenaku (5-HOACE), diklofenaku (DICLO) [12]. Prawdopodobnie to właśnie udział dodatkowych metabolitów odpowiada za wielokierunkowe działanie aceklofenaku [13]. Aceklofenak, poza hamowaniem tworzenia metabolitów kwasu arachidonowego, wpływa także na inne mediatory zaangażowane w rozwój reakcji zapalnej. W badaniach *in vitro* wykazano, że hamuje on mediatory stanu zapalnego, takie jak: prostaglandyna E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>, *prostaglandin E<sub>2</sub>*), interleukina-1 beta (IL-1β, *interleukin 1β*), interleukina-6 (IL-6, *interleukin 6*) i czynnik martwicy nowotworów α (TNF-α, *tumor necrosis factor α*), które biorą udział w rozwoju przewlekłego zapalenia maziówki [13–15]. Zmniejsza także syntezę tlenu azotu, który działa negatywnie na funkcję chondrocytów [14]. Dodatkowo, w tkance chrzęstnej objętej stanem zapalnym, aceklofenak zwiększał syntezę glikozaminoglikanów (GAG) i hialuronianu, które są podstawowym składnikiem chrząstki stawowej. Stymulujący wpływ aceklofenaku na chrząstkę stawową wynika również z hamowania miejscowo tworzonej IL-1 i w konsekwencji pobudzania aktywności czynnika wzrostu. Ponadto aceklofenak, za pośrednictwem aktywnego metabolitu 4'-HOACE, hamuje syntezę metaloproteaz, które przyczyniają się do rozpadu chrząstki stawowej. Wszystko to sprawia, że wykazuje on szczególne działanie chondroprotekcyjne [16, 17].

## **BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA NIESTEROIDOWYCH LEKÓW PRZECIWWZAPALNYCH**

Niestety, wszystkie NLPZ mogą wywołać charakterystyczne działania niepożądane, do których zalicza się: objawy dyspeptyczne i uszkodzenie błony śluzowej żołądka oraz dwunastnicy (nadżerki, owrzodzenia, krwawienie z przewodu pokarmowego, perforacja), upośledzenie funkcji nerek i martwicę brodawek nerkowych, uszkodzenie wątroby, nasilenie objawów niewydolności krążenia oraz wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego, niedokrwistość hemolityczną, granulocytopenię, czy upośledzenie funkcji płytek krwi [1, 18, 19]. Działania niepożądane NLPZ są w dużej mierze następstwem blokowania COX-1, co uniemożliwia syntezę prostaglandyn, które urucha-

miają mechanizmy obronne wielu komórek między innymi śródbłónka i błony śluzowej przewodu pokarmowego [1].

Dlatego liczba i częstość działań niepożądanych zależą od zdolności do hamowania aktywności poszczególnych izoenzymów cyklooksygenazy [1]. Dużym przełomem wydawało się wprowadzenie do leczenia tak zwanych selektywnych inhibitorów COX-2 (tzw. koksylów) [20]. Związki te wykazują ponad 200 razy wyższe powinowactwo do COX-2 niż COX-1. Wydawało się, że wyeliminuje to działania niepożądane NLPZ. W dużych badaniach klinicznych wykazano, że selektywne inhibitory COX-2 rzeczywiście powodują mniej działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, jednak selektywne hamowanie COX-2 niestety nie jest wykładnikiem zmniejszenia ogółu powikłań występujących w trakcie leczenia, na przykład zaobserwowano tendencję do częstszego występowania powikłań sercowo-naczyniowych. Wiadomo bowiem, że selektywne inhibitory COX-2 blokują produkcję prostacykliny o aktywności antyzakrzepowej w komórkach śródbłónka, a nie hamują produkcji tromboksanu o aktywności prozakrzepowej w płytkach krwi [21]. W związku z powyższym, nadal złotym standardem w reumatologii pozostają klasyczne NLPZ, które przy zastosowaniu odpowiedniej dawki leku i przestrzeganiu zaleceń oraz ewentualnych przeciwwskazań cechują się korzystnym stosunkiem efektywności do toksyczności [19].

Poszukiwania bezpiecznych NLPZ oczywiście nadal trwają. Nadzieje wiąże się z zastosowaniem czystych enancjomerów leków, zamiast ich racematów, czy też z lekami zawierającymi podstawniki, które mogą generować tlenek azotu. Jednak konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań klinicznych w tym kierunku [22].

## **PROFIL BEZPIECZEŃSTWA ACEKLOFENAKU**

Aceklofenak jest lekiem stosunkowo bezpiecznym, wykazującym mniej działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (krwawienia, perforacje) w porównaniu z konwencjonalnymi NLPZ [23]. W przeprowadzonym we Francji badaniu podsumowującym bezpieczeństwo stosowania ośmiu NLPZ (aceklofenak, diklofenak, ketoprofen, meloksykam, naproksen, nimesulid, piroksykam i tenoksykam), w latach 2002–2006, wykazano najmniej poważnych działań niepożądanych dla

aceklofenaku. Najwyższe ryzyko poważnych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, wątroby, skóry i nerek było związane ze stosowaniem ketoprofenu, nimesulidu, meloksykamu i tenoksykamu w porównaniu z innymi ocenianymi NLPZ [24]. W innych badaniach także wykazano mniejszą liczbę działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego [25, 26]. Mniejsza liczba działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego wynika między innymi z właściwości farmakokinetycznych aceklofenaku. Lek nie kumuluje się w organizmie, a krótki biologiczny okres półtrwania zapewnia sprawną eliminację leku z ustroju, co przekłada się na skrócenie działania aceklofenaku na przewód pokarmowy [3]. Leki o dłuższym okresie półtrwania (np. piroksykam — ok. 50 godz., naproksen — ok. 17 godz.) lub w postaci o spowolnionym uwalnianiu powodują większe ryzyko krwawienia bądź perforacji układu pokarmowego [24].

Należy pamiętać, że aceklofenak, oprócz powikłań ze strony przewodu pokarmowego, może powodować także inne działania niepożądane typowe dla NLPZ. Do najczęstszych działań niepożądanych aceklofenaku, niezwiązanych z przewodem pokarmowym, należą: zawroty głowy, świąd, wysypka, zapalenie skóry, jednak występują one z częstością < 1% [27]. Podwyższony poziom enzymów wątrobowych dotyczy około 2,5% pacjentów (stosunkowo rzadziej niż w przypadku innych powszechnie stosowanych NLPZ) [27].

Mimo wszystko aceklofenak jest lekiem o stosunkowo dobrym profilu bezpieczeństwa w porównaniu z innymi NLPZ [24]. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych można zmniejszyć poprzez stosowanie najmniejszych skutecznych dawek przez najkrótszy czas konieczny do kontrolowania objawów. Dla bezpieczeństwa terapii istotne wydają się także ogólne zasady, takie jak: stosowanie tylko jednego NLPZ w dawkach terapeutycznych, staranne monitorowanie pacjentów (np. badania czynności nerek i wątroby, morfologia krwi, czy kontrola kardiologiczna), a w przypadku ryzyka wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego stosowanie profilaktyczne inhibitorów pompy protonowej [1]. Niestety, jak wskazują nowsze doniesienia, jednoczesne stosowanie IPP i NLPZ może nasilać toksyczne działanie NLPZ i prowadzić do rozwoju enteropatii polekowej [28].

Obecnie uważa się, że jednoczesne stosowanie NLPZ i IPP może prowadzić do zaburzeń składu mikroflory jelitowej. W wyniku długotrwałego stosowania połączenia NLPZ z IPP dochodzi do zwiększonej kolonizacji jelita cienkiego bakteriami gram-ujemnymi, które uwalniają liczne endotoksyny. W konsekwencji tych zaburzeń może dochodzić do zmian struktury i funkcji bariery jelitowej oraz patologicznej aktywacji układu immunologicznego i uwalniania cytokin prozapalnych. Co więcej, dodanie do NLPZ leku z grupy IPP nie zapobiega wystąpieniu nadżerek i owrzodzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego [29, 30]. W badaniach z wykorzystaniem kapsułki endoskopowej wykazano, że połączenie naproksenu (w dawce dobowej 1000 mg) i omeprazolu (w dawce dobowej 20 mg) już po 2 tygodniach stosowania u 55% pacjentów wywołało nadżerki i owrzodzenia w jelicie cienkim [29]. Natomiast przy połączeniu diklofenaku (w dawce dobowej 150 mg) i omeprazolu (w dawce dobowej 40 mg) zmiany w górnym odcinku przewodu pokarmowego obserwowano aż u 68% badanych [30]. Dlatego u pacjentów bez towarzyszących czynników ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego nie zaleca się rutynowego stosowania IPP. Warto wówczas wybrać lek, powodujący najmniejsze ryzyko krwawienia i powikłań ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego, na przykład aceklofenak [24].

## PODSUMOWANIE

Niesteroidowe leki przeciwzapalne nadal są szeroko stosowane i zajmują ważne miejsce w reumatologii. W wielu badaniach klinicznych potwierdzono dobrą skuteczność i bezpieczeństwo aceklofenaku w leczeniu chorób reumatycznych. Należy zauważyć, że wielokierunkowe działanie przeciwzapalne aceklofenaku opiera się nie tylko na hamowaniu cyklooksygenazy 2, ale także innych mediatorów stanu zapalnego. Dodatkową zaletą tego leku jest także potencjalne działanie chondroprotektoryjne. Bardzo istotny jest również znaczny profil bezpieczeństwa tego leku — wyróżnia się on stosunkowo dobrą tolerancją ze strony przewodu pokarmowego. Wysoka skuteczność i jego dobra tolerancja skłaniają do jego stosowania w codziennej praktyce klinicznej.

## ABSTRACT

The non-steroidal anti-inflammatory drugs are still widely used and have an important place in rheumatology. Unfortunately, all non-steroidal anti-inflammatory drugs can cause characteristic side effects, therefore, safer drugs are sought. Many clinical studies confirm the good efficacy and safety of

aceclofenac in the treatment of rheumatic diseases, which leads to its use in everyday clinical practice. The article presents brief characteristics and the use of aceclofenac in rheumatology.

**Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 1: 29–34**

**Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, aceclofenac; rheumatic diseases**

## Piśmiennictwo

1. Kostowski W., Herman Z.: Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006.
2. Samborski W., Brzozko M.: Reumatologia praktyczna. Wydawnictwo Wolters Kluwer Polska SP z o.o., Warszawa 2011.
3. Dooley M, Spencer CM, Dunn CJ. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs*. 2001; 61(9): 1351–1378, indexed in Pubmed: [11511027](#).
4. Schattenkirchner M, Milachowski KA. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol*. 2003; 22(2): 127–135, doi: [10.1007/s10067-003-0710-9](#), indexed in Pubmed: [12740678](#).
5. Batlle-Gualda E, Román Ivorra J, Martín-Mola E, et al. Aceclofenac vs paracetamol in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee: a double-blind 6-week randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007; 15(8): 900–908, doi: [10.1016/j.joca.2007.02.008](#), indexed in Pubmed: [17387026](#).
6. Kornasoff D, Frerick H, Bowdler J, et al. Aceclofenac is a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 1997; 16(1): 32–38, indexed in Pubmed: [9132323](#).
7. Martín-Mola E, Gijón-Baños J, Ansoleaga JJ. Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1995; 15(3): 111–116, indexed in Pubmed: [8588120](#).
8. Pasero G, Marcolongo R, Serni U, et al. 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): 305–315, doi: [10.1185/03007999509110491](#), indexed in Pubmed: [8829889](#).
9. Batlle-Gualda E, Figueroa M, Ivorra J, et al. 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(7): 1200–1206, indexed in Pubmed: [8823693](#).
10. Frölich JC. A classification of NSAIDs according to the relative inhibition of cyclooxygenase isoenzymes. *Trends Pharmacol Sci*. 1997; 18(1): 30–34, indexed in Pubmed: [9114728](#).
11. Patrignani P, Panara MR, Sciulli MG, et al. Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide synthase-1 and -2 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Physiol Pharmacol*. 1997; 48(4): 623–631, indexed in Pubmed: [9444611](#).
12. Bort R, Ponsoda X, Carrasco E, et al. Metabolism of aceclofenac in humans. *Drug Metab Dispos*. 1996; 24(8): 834–841, indexed in Pubmed: [8869816](#).
13. Henrotin Y, de Leval X, Mathy-Hartet M, et al. In vitro effects of aceclofenac and its metabolites on the production by chondrocytes of inflammatory mediators. *Inflamm Res*. 2001; 50(8): 391–399, doi: [10.1007/PL00000261](#), indexed in Pubmed: [11556519](#).
14. Maneiro E, López-Armada MJ, Fernández-Sueiro JL, et al. Aceclofenac increases the synthesis of interleukin 1 receptor antagonist and decreases the production of nitric oxide in human articular chondrocytes. *J Rheumatol*. 2001; 28(12): 2692–2699, indexed in Pubmed: [11764219](#).
15. Yamazaki R, Kawai S, Mizushima Y, et al. 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(3): 133–138, doi: [10.1007/s000110050571](#), indexed in Pubmed: [10807502](#).
16. Akimoto H, Yamazaki R, Hashimoto S, et al. 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(3): 429–436, indexed in Pubmed: [10936503](#).
17. Blot L, Marcelis A, Devogelaer JP, et al. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol*. 2000; 131(7): 1413–1421, doi: [10.1038/sj.bjp.0703710](#), indexed in Pubmed: [11090115](#).
18. MacDonald TM. Epidemiology and pharmacoeconomic implications of non-steroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal toxicity. *Rheumatology*. 2000; 39(suppl 2): 13–20, doi: [10.1093/rheumatology/39.suppl\\_2.13](#).
19. Nagai J, Uesawa Y, Shimamura R, et al. Characterization of the Adverse Effects Induced by Acetaminophen and Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs based on the Analysis of the Japanese Adverse Drug Event Report Database. *Clin J Pain*. 2016 [Epub ahead of print], doi: [10.1097/AJP.0000000000000457](#), indexed in Pubmed: [27898459](#).
20. Bjorkman DJ. One hundred years of NSAID gastropathy: are coxibs the answer? *Rev Gastroenterol Disord*. 2001; 1(3): 121–127, indexed in Pubmed: [12120179](#).
21. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (SOS) Project Consortium. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016; 354: i4857, indexed in Pubmed: [27682515](#).

22. Międzyborski R. Kierunki poszukiwań i zastosowanie nie-steroidowych leków przeciwzapalnych. *Postępy Hig Med Dosw.* 2004; 58: 438–448.
23. Pareek A, Chandanwale AS, Oak J, et al. 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(5): 977–988, doi: [10.1185/030079906X104722](https://doi.org/10.1185/030079906X104722), indexed in Pubmed: [16709320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16709320/).
24. Lapeyre-Mestre M, Grolleau S, Montastruc JL, et al. Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). 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.* 2013; 27(2): 223–230, doi: [10.1111/j.1472-8206.2011.00991.x](https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2011.00991.x), indexed in Pubmed: [21929527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21929527/).
25. Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf.* 2004; 27(6): 411–420, indexed in Pubmed: [15144234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15144234/).
26. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012; 35(12): 1127–1146, doi: [10.2165/11633470-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11633470-000000000-00000), indexed in Pubmed: [23137151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23137151/).
27. Legrand E. Aceclofenac in the management of inflammatory pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2004; 5(6): 1347–1357, doi: [10.1517/14656566.5.6.1347](https://doi.org/10.1517/14656566.5.6.1347), indexed in Pubmed: [15163279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15163279/).
28. Hawkey CJ, Ell C, Simon B, et al. Less small-bowel injury with lumiracoxib compared with naproxen plus omeprazole. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008; 6(5): 536–544, doi: [10.1016/j.cgh.2007.12.023](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.12.023), indexed in Pubmed: [18242145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18242145/).
29. Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, et al. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology.* 2005; 128(5): 1172–1178, indexed in Pubmed: [15887101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15887101/).
30. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, et al. Investigators. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005; 3(2): 133–141, indexed in Pubmed: [15704047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15704047/).