

Piotr Wiland¹, Eugeniusz J. Kucharz², Maria Majdan³, Marzena Olesińska⁴, Bogusław Okopień⁵,
Włodzimierz Samborski⁶, Jerzy Świerkot¹, Marek Brzosko⁷

Aceklofenak – niesteroidowy lek przeciwzapalny nowej generacji w praktyce lekarza reumatologa i lekarza POZ.

Konsensus lekarzy specjalistów

¹Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

³Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁴Klinika i Poliklinika Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie

⁵Katedra Farmakologii, Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁶Klinika Reumatologii i Rehabilitacji Ortopedyczno-Rehabilitacyjnej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

⁷Klinika Reumatologii, Chorób Wewnętrznych i Geriatrii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

WSTĘP

Aceklofenak należy do niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) z grupy pochodnych kwasu fenylooctowego. Niesteroidowe leki przeciwzapalne to grupa leków o różnorodnej budowie chemicznej. Ich główny mechanizm działania polega na hamowaniu cyklooksygenazy (COX), czyli enzymu uczestniczącego w przemianie kwasu arachidonowego i odpowiedzialnego za produkcję prostaglandyn, tromboksanu i prostacyliny. Produkty te są przekaźnikami komórkowymi związanymi ze stanem zapalnym [1]. Cyklooksygenaza występuje w dwóch izoformach: COX-1 i COX-2. Pierwsza z nich jest enzymem konstytutywnym, występującym w wielu tkankach, a jej główną funkcją jest utrzymywanie homeostazy organizmu w normalnych warunkach. Druga z kolei jest aktywowana podczas reakcji zapalnej komórek: bierze udział w procesie zapalnym, przekaźnictwie bodźców bólowych i procesie termoregulacji. Poszczególne NLPZ w różnym stopniu hamują obie izoformy cyklooksygenazy. Różnią się zarówno powinowactwem, jak i selektywnością wobec COX-1 i COX-2 [2]. Aceklofenak jest lekiem preferencyjnym, silnie hamującym cyklooksygenazę indukowaną – COX-2,

a dokładnie jej indukowaną formę odpowiedzialną za blokowanie syntezy prostaglandyny E₂. W związku z tym ma silne działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe oraz rzadziej wykorzystywane w praktyce lekarskiej działanie przeciwgorączkowe [3, 4]. Aceklofenak może być stosowany w leczeniu bólu zgodnie ze standardami farmakologicznego leczenia bólu zgodnie z drabiną analgetyczną opracowaną przez Światową Organizację Zdrowia. Wskazany jest (wg charakterystyki produktu leku obowiązującej w Polsce) do stosowania w objawowym leczeniu bólu i stanu zapalnego w chorobie zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnym zapaleniu stawów oraz zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa [5]. We wskazaniach rejestracyjnych aceklofenaku w wybranych krajach Unii Europejskiej dodatkowo znajdują się: leczenie rwy kulszowej, pierwotnych bólów kręgosłupa i lumbago, które najczęściej wynikają z choroby zwyrodnieniowej stawów kręgosłupa (jeśli jest w takich sytuacjach podawany, należy to ująć w dokumentacji medycznej). Inne wymienione wskazania, takie jak zapalenie ścięgien, kaletki maziowych, zapalenie tkanki łącznej czy bolesne zmiany chorobowe przyczepów ścięgniastych (entezopatie), nierozzerwanie

łączą się z chorobami reumatycznymi i podstawowymi wskazaniami terapeutycznymi aceklofenaku.

FARMAKOLOGIA I METABOLIZM

W organizmie człowieka aceklofenak jest metabolizowany do pięciu związków: 4'-hydroksyaceklofenaku (4'-HOACE), 5-hydroksydiklofenaku (5-HODICLO), 4'-hydroksydiklofenaku (4'-HODICLO), 5-hydroksyaceklofenaku (5-HOACE) i diklofenaku (DICLO). Co ważne, każdy z nich wykazuje aktywność przeciwzapalną [6]. Głównymi związkami odpowiedzialnymi za efekt kliniczny są: aceklofenak oraz jego metabolit 4'-HOACE, które stanowią odpowiednio 66,1% oraz 23,2% [4]. Fakt ten potwierdzony przez badania *in vivo* stoi w sprzeczności z pokutującym niekiedy przekonaniem, jakoby aceklofenak był metabolizowany przede wszystkim do diklofenaku. Takie zjawisko obserwuje się u szczurów, na których prowadzono początkowo większość badań eksperymentalnych. Kinetyka metabolizmu aceklofenaku u gryzoni i ludzi jest jednak zupełnie inna, co dowiodły przeprowadzone niedawno dokładne badania farmakokinetyczne u ludzi [4, 7]. Wspomniane badania wykazały, że stężenie diklofenaku będącego efektem metabolitu aceklofenaku jest u ludzi ponad 40 razy mniejsze niż u szczurów i stanowi zaledwie 5,8% [4, 7]. Wynika to z faktu, że gryzonie nie korzystają z cytochromu CYP2C9, który jest głównym miejscem metabolizowania NLPZ u ludzi. Aceklofenak ma korzystne parametry farmakokinetyczne. Po podaniu doustnym wchłania się w 100%, a stężenie maksymalne (C_{max}) osiąga po 1,25–3 godzinach od podania (T_{max}). Przy dawce 100 mg C_{max} wynosi 6,8–8,9 mg/l, a objętość dystrybucji (jest to parametr mówiący o lokalizacji i potencjalnym gromadzeniu się leku, V_d) wynosi ok. 25 l, co oznacza, że lek dobrze przenika do tkanek i rozmieszcza się w płynie wewnątrzkomórkowym, ale nie kumuluje się w organizmie. Aceklofenak przenika do płynu stawowego, gdzie jego stężenie wynosi 60% stężenia w osoczu. Lek wiąże się z białkami w stopniu > 99%, w 70% wydalany jest z moczem i w 30% z kałem. Ma krótki biologiczny okres półtrwania (4,0–4,3 godz.), co jest szczególnie istotne w przypadku starszych pacjentów, gdyż ułatwia to eliminację leku i powoduje krótsze oddziaływanie na przewód pokarmowy. Parametry farmakokinetyczne nie zależą od spożywanych wraz z lekiem posiłków ani od wieku chorego, co ułatwia jego stosowanie, szczególnie u pacjentów w wieku podeszłym. Dawkowanie dwa razy na dobę (co 12 godzin) jest zaletą w sytuacjach, gdy konieczne jest przerwanie terapii [3, 5].

DZIAŁANIE PRZECIWBÓLOWE, PRZECIWPALNE I CHONDROPROTEKCYJNE

Cyklooksygenaza 2 ma dwie formy: indukowaną, odpowiedzialną za blokowanie syntezy prostaglandyny E_2 oraz konstytutywną, odpowiedzialną za naturalną syntezę prostaglandyn w nerkach i naczyniach krwionośnych.

Do zalet aceklofenaku należy preferencyjna selektywność hamowania aktywności COX-2 indukowanej, co skutkuje silnym działaniem przeciwzapalnym. Brak wpływu na COX-2 konstytutywną zmniejsza ryzyko działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz nerek. Nieznaczne hamowanie COX-1, odpowiadającej m.in. za syntezę prostacykliny I_2 , zapobiega powstawaniu blaszki miażdżycowej oraz chroni nabłonek żołądka i komórki nerkowe. Ponadto liczne badania doświadczalne potwierdzają unikalne wielokierunkowe działanie aceklofenaku, szersze niż wynikałoby to jedynie z podstawowego mechanizmu jego działania. Jest to lek wykazujący wzmożone i przedłużone działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe oraz unikatowe wśród NLPZ działanie chondroprotekcyjne przy jednoczesnym zachowaniu wysokiego, pośród NLPZ, profilu bezpieczeństwa [8].

Aceklofenak, poza hamowaniem metabolizmu kwasu arachidonowego, wpływa także na inne mediatory stanu zapalnego, takie jak: prostaglandyna E_2 , interleukina 1β (IL- 1β), interleukina 6 (IL-6) i czynnik martwicy nowotworów α (*tumour necrosis factor* α – TNF- α) [8–10]. Aktywny metabolit 4'-HOACE zmniejsza produkcję metaloproteinaz, które są bezpośrednio zaangażowane w destrukcję chrząstek stawowych. Dodatkowo aceklofenak zmniejsza syntezę tlenu azotu, który działa negatywnie na czynność chondrocytów oraz przeciwdziała powstawaniu reaktywnych form tlenu, redukując stres oksydacyjny [9]. Ponadto w tkance chrzęstnej objętej stanem zapalnym zwiększa syntezę glikozoaminoglikanów (GAG) i hialuronianu oraz pobudza tworzenie substancji pozakomórkowej (macierzy) chrząstki. Stymulujący wpływ aceklofenaku na chrząstkę stawową wynika również z hamowania miejscowo tworzonej IL-1, cytokiny o silnych prozapalnych i pirogennych właściwościach oraz indukującej inne cytokiny prozapalne, takie jak TNF- α , IL-6 czy interferon γ . Wszystkie te mechanizmy przekładają się na szczególne działanie chondroprotekcyjne aceklofenaku [4, 11–13].

Przy wyborze leku przez pacjenta najważniejszym kryterium jest jednak siła jego działania przeciwzapalnego, a w efekcie przeciwbólowego. W przy-

padku aceklofenaku na jego podstawowe działanie przeciwbólne wynikające z hamowania COX-2 prawdopodobnie nakładają się także inne mechanizmy. Lek i jego aktywne metabolity dobrze przenikają przez barierę krew–mózg oraz przechodzą do płynu mózgowo-rdzeniowego, co daje efekt ośrodkowego działania przeciwbólowego i przeciwgorączkowego. Wpływając na ośrodkowy system nerwowy, lek ten prawdopodobnie hamuje drogi zstępujące bólu oraz proces analizy sygnałów bólowych docierających z uszkodzonego miejsca (np. stawu) do mózgu [14].

Charakterystyka aktywności czynników stanu zapalnego i właściwości aceklofenaku i 4-hydroksyaceklofenaku przedstawiono w tabeli 1.

INTERAKCJE LEKOWE

Interakcje międzylekowe to często obserwowane w praktyce lekarskiej zjawisko, polegające na wzajemnym oddziaływaniu podanych równocześnie kilku leków, w wyniku czego zmienia się końcowy wynik działania niektórych z nich. Ryzyko wystąpienia interakcji lekowych zwiększają: polifarmakoterapia (częsta zwłaszcza u pacjentów w starszym wie-

Tabela 1. Wpływ aceklofenaku i jego aktywnego metabolitu (4-hydroksyaceklofenaku) na wybrane mediatory zapalne

Charakterystyka aktywności biologicznej wybranych mediatorów reakcji zapalnej	Oczekiwany efekt działania leku	Zakres działania aceklofenaku
COX-2 indukowana uczestniczy w procesie zapalnym COX-2 konstytutywna odpowiada za normalizację syntezy prostaglandyn w nerkach [3, 4]	preferencyjne hamowanie COX-2 indukowanej	działanie przeciwzapalne i przeciwbólne
PGE2 przyczynia się do powstawania stanu zapalnego, gorączki i obrzęków PGE2 rozkurcza naczynia krwionośne i może wykazywać działanie arytmogenne PGE2 wpływa bezpośrednio i pośrednio na metabolizm chrząstki stawowej [3, 4]	hamowanie PGE2	działanie przeciwzapalne i przeciwbólne
IL-1 β działa ogólnoustrojowo i jest szczególnie związana z efektami prozapalnymi, jest odpowiedzialna m.in. za zwiększenie temperatury ciała liczne dane wykazują potencjalny związek między IL-1 β , apoptozą neuronalną oraz bólem neuropatycznym [4, 11–13]	hamowanie IL-1 β	działanie przeciwzapalne i przeciwbólne
IL-6 indukuje produkcję białek ostrej fazy, różnicowanie i wzrost limfocytów T i B, wzrost komórek szpiczaka, wzrost i aktywację osteoklastów [4, 11–13]	hamowanie IL-6	działanie przeciwzapalne i przeciwbólne
TNF- α wywołuje gorączkę, jadłowstręt, wzmacnia cytotoksyczność leukocytów, indukuje produkcję cytokin prozapalnych (m.in. IL-8) [4, 11–13]	hamowanie TNF- α	działanie przeciwzapalne i przeciwbólne
IL-8 stymuluje odpowiedź zapalną komórkową i humoralną, proliferację limfocytów, produkcję przeciwciał przez komórki B, aktywację, adhezję, agregację neutrofilów, produkcję białek ostrej fazy w wątrobie, podwzgórzową reakcję gorączkową [4, 11–13]	hamowanie IL-8	działanie przeciwzapalne i przeciwbólne
bariera krew–mózg umożliwia selektywny transport substancji z krwi do ośrodkowego układu nerwowego [14]	możliwe przenikanie przez barierę krew–mózg oraz przenikanie do płynu mózgowo-rdzeniowego	działanie przeciwzapalne i przeciwbólne działanie przeciwzapalne i przeciwbólne
GAG (glikoaminoglikany) i hialuronian są ważnymi składnikami chrząstki stawowej; ich synteza jest konieczna do odbudowy struktury chrząstki [4, 11–13]	stymulacja syntezy GAG i hialuronianu	działanie chondroprotekcyjne
metaloproteinazy są zaangażowane w przebudowę chrząstek i kości, patologiczne procesy autoimmunologiczne czy stan zapalny stawów [9]	hamowanie syntezy metaloproteinaz	działanie chondroprotekcyjne
tlenek azotu hamuje wytwarzanie substancji podstawowej chrząstki, wpływa na wytwarzanie prostaglandyny E ₂ i indukuje apoptozę chondrocytów [9]	hamowanie syntezy tlenu azotu	działanie przeciwzapalne i przeciwbólne
reaktywne formy tlenu (RFT) odpowiadają za pojawienie się stresu oksydacyjnego w organizmie [3]	zmniejszenie wytwarzania reaktywnych form tlenu	działanie przeciwzapalne i przeciwbólne

ku), współistnienie innych chorób, leczenie chorego przez kilku lekarzy, powszechna dostępność leków z grupy sprzedawanych bez recepty (OTC), coraz powszechniejsze samoleczenie się pacjentów nasilane przez reklamy leków OTC i suplementów diety. Wśród interakcji lekowych, w jakie wchodzi wszystkie preparaty z grupy NLPZ, najważniejsze jest wypieranie przez nie innych leków z połączeń z białkami osocza. Niesteroidowe leki przeciwzapalne tak silnie wiąże się z albuminami, że wypierają z połączeń z nimi leki słabiej związane. Prowadzi to do zwiększenia wolnej frakcji wypartych leków (efekt „zwiększenia dawki”). Lekami podatnymi na wypieranie z połączeń z albuminami przez NLPZ są: selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (stosowane w leczeniu depresji, a należy pamiętać, że leczenie przeciwdepresyjne często jest kojarzone z leczeniem przeciwbólowym), leki przeciwkrzepliwne, doustne leki przeciwcukrzycowe, penicyliny, hydrokortyzon, doustne środki antykoncepcyjne, metotreksat, digoksyna i leki przeciwpadaczkowe. Interakcje farmakokinetyczne leku polegają na zaburzaniu metabolizmu jednego leku przez drugi lek. Niesteroidowe leki przeciwzapalne są metabolizowane przez cytochrom P450 CYP 2C9, a zatem znaczący wpływ na ich metabolizm mają substancje pobudzające lub hamujące aktywność tego cytochromu. Do leków wzmagających działanie cytochromu P450, a zatem przyspieszających metabolizm NLPZ należą: karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, cisplatyna, deksametazon, wyciąg z dziurawca. Hamująco na P450 CYP 2C9 działają natomiast: selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny, nefazodon, erytromycyna, klarytromycyna, ciprofloksacyna, norfloksacyna, ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, anastrozol, bromokryptyna, cisaprid, cyklosporyna, diltiazem, metadon, metyloprednizolon, werapamil, zafirlukast, a także sok grejpfrutowy [1].

Przy stosowaniu NLPZ u pacjentów z chorobami reumatycznymi niezwykle istotna jest znajomość ich interakcji z lekami modyfikującymi przebieg chorób zapalnych. W przypadku aceklofenaku nie stwierdzono istotnych interakcji z leflunomidem i metotreksatem (choć jak każdy NLPZ aceklofenak może zmniejszyć wydalanie nerkowe metotreksatu, a przez to zwiększyć jego toksyczność, szczególnie gdy ten jest stosowany w dużych dawkach). Dlatego podobnie jak w przypadku wszystkich innych NLPZ należy zachować 24-godzinny odstęp przy administracji obu leków. Jednoczesne stosowanie aceklofenaku i sulfasalazyny może natomiast zwiększyć

ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. Poza tym jak każdy NLPZ aceklofenak może upośledzać wydalanie nerkowe sulfasalazyny i potencjalnie zwiększyć jej toksyczność [15].

BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA ACEKLOFENAKU

Wszystkie niesteroidowe leki przeciwzapalne obarczone są ryzykiem działań niepożądanych. Charakterystyczne dla tej grupy leków są objawy dyspeptyczne oraz uszkodzenie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy, skutkujące owrzodzeniami, perforacją i krwawieniem z przewodu pokarmowego; upośledzenie funkcji nerek; uszkodzenie wątroby oraz wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego [1, 3]. Nasilenie działań niepożądanych NLPZ zależy od stopnia blokowania przez nie aktywności COX-2 i COX-1. Działania niepożądane NLPZ są bowiem w dużej mierze następstwem blokowania COX-1. Oznacza to, że leki selektywnie hamujące COX-2 powinny być teoretycznie obarczone mniejszym ryzykiem poważnych działań niepożądanych. Hipoteza ta znajduje potwierdzenie w badaniach klinicznych i w praktyce lekarskiej. Aceklofenak będący preferencyjnym inhibitorem indukowanej COX-2 cechuje się korzystnym, na tle innych NLPZ, profilem bezpieczeństwa, zwłaszcza z punktu widzenia powikłań sercowo-naczyniowych, nerkowych i gastroenterologicznych [16, 17].

Obserwacje te znajdują odzwierciedlenie w wynikach projektu badawczego SOS (*Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs*) finansowanego przez Komisję Europejską w ramach VII Programu Ramowego [16]. Najważniejszym celem tego projektu była ocena i porównanie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i zdarzeń żołądkowo-jelitowych u osób stosujących dowolny NLPZ. W tym celu dokonano systematycznego przeglądu opublikowanych wyników badań klinicznych, badań obserwacyjnych i metaanaliz badań klinicznych dotyczących profilu bezpieczeństwa NLPZ. Jeśli chodzi o ryzyko sercowo-naczyniowe związane z terapią NLPZ, z bazy MEDLINE wybrano 25 badań z 3829 artykułów opublikowanych w latach 1990–2011 w recenzowanych czasopismach. Metaanalizy wspomnianych badań dokonano przy użyciu wystandaryzowanego formularza i wyliczono wskaźnik prawdopodobieństwa (OR) lub względne ryzyko (RR) dla każdego NLPZ. Niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym wykazującym najniższe RR pod względem wystąpienia zawału serca okazał się aceklofenak (1,02 dla aceklofenaku vs 1,12 dla

ketoprofenu, 1,15 dla celekoksylu, 1,17 dla meloksykamu, 1,19 dla naproksenu i 1,31 dla diklofenaku). Równie korzystną sytuację zaobserwowano dla aceklofenaku w odniesieniu do ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca (0,96 dla celekoksylu, 0,97 dla aceklofenaku vs 1,18 dla naproksenu, 1,19 dla nimesulidu i 1,21 dla diklofenaku) [18]. Wyniki te są zgodne z danymi pochodzącymi z systemu nadzoru nad działaniami niepożądanymi leków we Francji (badanie Pharmacovigilance, w którym w latach 2002–2006 zgromadzono ponad 72 tysiące raportów, a 38 506 włączono do analizy zdarzeń niepożądanych powiązanych ze stosowaniem dostępnych NLPZ), które wskazują na niezwykle niski wskaźnik zdarzeń niepożądanych z układu sercowo-naczyniowego podczas stosowania aceklofenaku w porównaniu z innymi NLPZ [17]. W kontekście bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego warto nadmienić, że nie wykazano w badaniu porównującym aceklofenak z etorykoksylbem, aby ten pierwszy powodował zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. W przeciwieństwie do aceklofenaku półroczna terapia z użyciem etorykoksylbu wiązała się ze wzrostem ciśnienia krwi zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego u ok. 10% pacjentów [19].

Projekt SOS obejmował także przegląd piśmiennictwa dotyczącego ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego po zastosowaniu NLPZ. Do metaanalizy włączono 28 badań kohortowych, kontrolnych wyłonionych spośród 2984 artykułów opublikowanych pomiędzy 1980 a 2011 r. Używano tej samej metodologii co w przypadku metaanalizy ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (skala NOS do oceny metodologicznej badania oraz oszacowanie RR dla poszczególnych NLPZ ogółem i odpowiednich dawek). W wyniku metaanalizy stwierdzono najniższe ryzyko względne (RR) wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego dla aceklofenaku (RR = 1,4), celekoksylu (RR = 1,5) i ibuprofenu (RR = 1,8), średnie dla diklofenaku (R = 3,3), meloksykamu (R = 3,5), nimesulidu (R = 3,8) i ketoprofenu (R = 3,9), a największe ryzyko udowodniono w przypadku piroksykamu (RR = 7,4), ketorolaku (RR = 11,5) i azapropazonu (RR = 18,5) [25].

Aceklofenak jest także lekiem wykazującym mniej poważnych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, takich jak perforacje i krwawienia, w porównaniu z diklofenakiem [20, 21] i innymi NLPZ [22, 23]. Lek ten okazał się również lepszy od diklofenaku pod względem występowania dyskomfortu w nadbrzuszu, dyspepsji oraz bólów brzucha, czyli objawów niepożądanych zwią-

zanych z terapią NLPZ, ocenianych przez pacjentów jako najbardziej uciążliwe i dokuczliwe [21, 24].

Zgodnie z danymi pochodzącymi z francuskiej bazy danych nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w latach 2002–2006 (badanie Pharmacovigilance) aceklofenak wykazał najmniejszy skumulowany wskaźnik (95% CI) zgłaszania poważnych działań niepożądanych ze strony nerek, określony na milion dawek dobowych [17].

Szczególnie w grupie chorych po 60. roku życia wskazana jest ostrożność przy dobieraniu odpowiedniego NLPZ i w tym przypadku aceklofenak może być zalecanym wyborem. Dobra tolerancja leku, stosunkowo mała liczba działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, przekładające się często na dobrą współpracę z pacjentem (*compliance*) to dodatkowe zalety aceklofenaku [18]. Aby zminimalizować działania niepożądane terapii NLPZ ze strony przewodu pokarmowego, dość powszechną praktyką jest podawanie ich jednocześnie z inhibitorami pompy protonowej (IPP). Nowe doniesienia wskazują jednak, że równoczesne stosowanie IPP i NLPZ może nasilać toksyczne działanie NLPZ, prowadzić do zaburzeń składu mikroflory jelitowej i rozwoju enteropatii [25]. Prawdopodobnie w wyniku przedłużonego stosowania NLPZ wraz z IPP dochodzi do zwiększonej kolonizacji jelita cienkiego bakteriami Gram-ujemnymi, które uwalniają liczne endotoksyny [26]. Aceklofenak ze względu na wysoki profil bezpieczeństwa ze strony przewodu pokarmowego nie wymaga jednoczesnego stosowania IPP i tym samym nie przyczynia się do rozwoju enteropatii czy zaburzeń mikroflory jelitowej.

Badania SOS i PV sugerują również dla aceklofenaku korzystny profil bezpieczeństwa skórno i ze strony wątroby (choć wymaga ono dłuższych badań obserwacyjnych) [16, 17].

Ogólnie aceklofenak – na tle innych NLPZ – jest lekiem bezpiecznym, a liczba działań niepożądanych występujących przy jego stosowaniu jest mniejsza niż przy terapii diklofenakiem czy ketoprofenem. Duże bezpieczeństwo aceklofenaku jest kwestią szczególnie ważną w przypadku leczenia przeciwbólowego u pacjentów starszych. Zmiany fizjologiczne, związane ze starzeniem się organizmu, powodują istotne zmiany w farmakokinetyce i farmakodynamice leków. Z tego powodu jest to grupa obciążona największym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, co potwierdzono badaniami obserwacyjnymi [27]. Z kolei ból przewlekły (trwający > 3 miesiące) jest częstym obja-

wem w starszym wieku, a jego przyczyną może być m.in.: choroba zwyrodnieniowa lub zapalna stawów, neuralgia w przebiegu np. cukrzycy czy też choroba nowotworowa i jej leczenie. Dlatego też częstość stosowania NLPZ wyraźnie zwiększa się wraz z wiekiem [28]. Według danych Amerykańskiego Towarzystwa Geriatrycznego aż 90% wszystkich NLPZ przepisywanych jest osobom powyżej 65. roku życia, 10–35% pacjentów w wieku powyżej 65. roku życia przyjmuje NLPZ codziennie, a 70% przynajmniej raz w tygodniu. Należy pamiętać, że u osób starszych konieczne jest zachowanie bardzo dużej ostrożności przy podawaniu jakiegokolwiek leku z grupy NLPZ. W tej subpopulacji chorych obowiązuje zasada jak najkrótszego stosowania NLPZ w jak najniższej skutecznej dawce.

SKUTECZNOŚĆ TERAPEUTYCZNA ACEKLOFENAKU

W badaniach klinicznych potwierdzono skuteczność terapeutyczną aceklofenaku, a w badaniach porównawczych wykazano przewagę tego leku nad innymi lekami z grupy NLPZ [5, 29]. Większa lub porównywalna skuteczność przeciwbólowa i przeciwzapalna aceklofenaku została udokumentowana: w chorobie zwyrodnieniowej stawów i spondyloartroropatiach zapalnych w porównaniu z paracetamolem [5, 23], naproksenem [30], diklofenakiem [23, 24] i etorykoksybem [20]; w reumatoidalnym zapaleniu stawów w porównaniu z ketoprofenem [31] i z diklofenakiem [32]; oraz w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa w porównaniu z indometacyną [33] i naproksenem [34].

Przykładowo w 3-miesięcznej obserwacji pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów leczonych diklofenakiem (2 × 75 mg na dobę) lub aceklofenakiem (2 × 100 mg na dobę), ten ostatni wykazał lepszą skuteczność terapeutyczną, ocenianą w skali odczuwania bólu VAS, w skali czynności stawów WOMAC oraz w teście przejścia 30,5 m, a także okazał się lepszy pod względem tolerancji terapii, skutkując mniejszym dyskomfortem w nadbrzuszu, mniejszą niestrawnością oraz mniejszym bólem brzucha [24]. W metaanalizie opublikowanej w 2017 r., uwzględniającej wyniki 9 badań klinicznych, w których oceniano redukcję bólu i poprawę funkcjonowania pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów, leczonych za pomocą aceklofenaku, innych NLPZ (diklofenaku lub piroksykanu) bądź paracetamolem, stwierdzono, że aceklofenak (w dawce 100 mg/dobę) był skuteczniejszy, jeśli chodzi o poprawę funkcjonowania fizycznego pacjentów niż

diklofenak (w dawce 150 mg/dobę) oraz niż paracetamol (w dawce 3 g/dobę) [23].

Skuteczne działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne aceklofenaku udokumentowano także u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK). Podczas 3-miesięcznej obserwacji większą poprawę w ocenie bólu w skali VAS stwierdzono w grupie otrzymującej aceklofenak w dawce 200 mg/dobę ($n = 60$) niż w grupie otrzymującej naproksen w dawce 1000 mg/dobę ($n = 66$) [34]. W innym badaniu klinicznym z randomizacją, także dotyczącym terapii bólu w ZZSK, wykazano, że aceklofenak równie skutecznie jak indometacyna znosi ból i poranną sztywność, będąc jednocześnie lepiej tolerowany niż indometacyna [33].

W badaniu, w którym porównywano skuteczność aceklofenaku ze skutecznością diklofenaku w redukcji bólu u pacjentów z ostrym bólem krzyża, wykazano, że oba te leki mają porównywalne działanie przeciwbólowe. Redukcję bólu w skali VAS z ok. 80 do ok. 20 punktów odnotowano już po 10 dniach stosowania aceklofenaku lub diklofenaku. Jednocześnie w badaniu zauważono, że aceklofenak szybciej redukuje ból w skali VAS w pierwszych 6 godzinach od przyjęcia początkowej dawki niż diklofenak [29].

U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów przeprowadzono natomiast badanie kliniczne z randomizacją porównujące stopień zmniejszenia aktywności choroby (mierzonego współczynnikiem stawowym Ritchiego, Ritchie Articular Index) u pacjentów leczonych aceklofenakiem w dawce 200 mg/dobę ($n = 87$) lub ketoprofenem w dawce 150 mg/dobę ($n = 82$). Po 3 miesiącach terapii w grupie stosującej aceklofenak odnotowano o 40% większą redukcję wartości współczynnika Ritchiego niż w grupie leczonej ketoprofenem [31].

Z powyższego wynika, że aceklofenak to lek skuteczny w redukcji bólu i stanu zapalnego u pacjentów z chorobami reumatycznymi.

Najważniejsze cechy i korzyści stosowania aceklofenaku zostały przedstawione w tabeli 2.

PODSUMOWANIE

Aceklofenak to skuteczny lek z grupy NLPZ, cechujący się korzystnym profilem bezpieczeństwa (zwłaszcza w zakresie powikłań sercowo-naczyniowych oraz ze strony przewodu pokarmowego). Wyróżnia się także cennym działaniem chondroprotektynym. Ochronny wpływ na chrząstkę stawową oraz aktywność przeciwzapalną i przeciwbólową wykazuje nie tylko cząsteczka ace-

Tabela 2. Korzyści ze stosowania aceklofenaku

Cecha	Korzyść
działanie przeciwzapalne	preferencyjne hamowanie indukowanej formy COX-2 [3, 4]
chondroprotekcja	działanie chondroprotektoryjne [4, 9, 11–13] przenika do płynu maziowego, gdzie działa przeciwzapalnie (osiąga ok. 60% stężenia w osoczu) [4] stymulacja syntezy GAG i hialuronianu [4, 11–13] zwiększa wytrzymałość mechaniczną chrząstki stawowej poprzez hamowanie syntezy metaloproteinaz [9]
działanie antyoksydacyjne	zmniejszenie pobudzenia generowania reaktywnych form tlenu (RFT) już po 15, a nie 180, dniach leczenia aceklofenak może ograniczać stres oksydacyjny generowany przez neutrofile, nie wpływając na syntezę metaloproteinaz MMP w komórkach maziowych u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów [3]
ryzyko powikłań gastrologicznych	mniej uszkodzeń żołądkowo-jelitowych (potwierdzonych endoskopia) niż przy stosowaniu diklofenaku i naproksenu (2 lub 4 tyg. terapii) [20–23] mniej krwawień z dolnego odcinka przewodu pokarmowego (DOPP) niż po diklofenaku (10 dni terapii), według raportu SOS [16] małe ryzyko względne wystąpienia powikłań z górnego odcinka przewodu pokarmowego wśród NLPZ, według raportu SOS [16] małe ryzyko wystąpienia enteropatii polekowej – niższe niż po diklofenaku czy naproksenie [22, 23]
bezpieczeństwo kardiologiczne	małe ryzyko (OR) hospitalizacji z powodu niewydolności serca (jedno z najniższych wśród NLPZ), według raportu SOS [16] bardzo małe (jedno z najniższych wśród NLPZ) ryzyko wystąpienia zawału serca (RR), według raportu SOS [16]
reakcje skórne	rzadkie występowanie reakcji skórnych [16, 17]
nerki	najniższy odsetek zgłaszanych działań niepożądanych ze strony nerek, według bazy danych CRPV [17]
wątroba	mniejsze niż po diklofenaku ryzyko hepatotoksyczności i działań niepożądanych ze strony wątroby wg raportu SOS [16]
VAS/WOMAC	skuteczniej od diklofenaku redukuje ból (VAS), poprawia czynności stawów (WOMAC) i ich wrażliwość (LIKERT) oraz możliwości chodzenia (test przejścia 30,5 m) [24]
compliance	mniej przerwanych terapii niż przy paracetamolu lub diklofenaku [24]

klofenaku, lecz także jego aktywne metabolity, spośród których najważniejszy jest 4'-hydroksy-aceklofenak (4'-HOACE).

Ze względu na dużą siłę działania aceklofenaku, właściwości chondroprotektoryjne, mniejszą liczbę działań niepożądanych niż np. przy terapii diklofenakiem oraz brak wpływu na ciśnienie tętnicze krwi lek ten można zalecić do przewlekłego stosowania

u pacjentów z chorobami reumatycznymi, w tym chorobą zwyrodnieniową stawów lub spondyloartropatiami. Należy jednak pamiętać, że wszyscy pacjenci przyjmujący leki z grupy NLPZ powinni być systematycznie monitorowani pod względem działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, nerek, nadciśnienia tętniczego, niewydolności krążenia i interakcji międzylekowych.

Piśmiennictwo

1. Kostowski W, Herman Z. Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006.
2. Patrignani P, Panara MR, Sciulli MG i wsp. Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide synthase-1 and -2 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Physiol Pharmacol* 1997; 48: 623-631.
3. Sikorska D, Samborski W. Zastosowanie aceklofenaku w leczeniu chorób reumatycznych. *Forum Reumatol* 2017; 3: 29-34.
4. Okopień B. Aceklofenak – inny niż wszystkie lek przeciwzapalny bezpośrednio chroniący stawy. *Lekarz POZ* 2017; 4: 1-3.
5. 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.
6. Bort R, Ponsoda X, Carrasco E i wsp. Metabolism of aceclofenac in humans. *Drug Metab Dispos* 1996; 24: 834-841.

7. Szałek E. Aceklofenak – wielokierunkowy mechanizm działania przeciwzapalnego. *Farm Współczesna* 2015; 8: 1-5.
8. Henrotin Y, de Leval X, Mathy-Hartet M i wsp. In vitro effects of aceclofenac and its metabolites on the production by chondrocytes of inflammatory mediators. *Inflamm Res* 2001; 50: 391-399.
9. 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.
10. 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.
11. Szałek E, Grześkowiak E. Aceklofenak – NLPZ preferencyjnie hamujący cyklooksyzgenazę 2 o działaniu chondroprotekcynym. *Geriatrics* 2016; 6: 158-165.
12. 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.
13. Blot L, Marcelis A, Devogelaer JP i wsp. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 1413-1421.
14. Bawankar RD, Sakarkar DM, Dorle AK. Comparative prediction of plasma concentration, blood-brain barrier penetration, intestinal absorption and skin diffusion of aceclofenac and its complex with cow's ghee in Swiss albino mice. *Int J PharmTech Res* 2015; 8: 818-827.
15. Aceclofenac information from DrugsUpdate. <http://www.drugupdate.com/generic/view/5/Aceclofenac>.
16. Final Report – SOS (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs). Available: http://cordis.europa.eu/publication/rcn/14115_en.html.
17. Lapeyre-Mestre M, Grolleau S, Montastruc JL. 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: 223-230.
18. Madej M. Projekt SOS – ryzyko powikłań ze strony układu pokarmowego oraz sercowo-naczyniowego związane ze stosowaniem NLPZ. *Reumatologia News* 2017; 2: 1-2.
19. Muppur A, Anitha N. Comparative study of Aceclofenac with Etoricoxib on degree of analgesia and assessment of incidence of hypertension and peptic ulcer in rheumatoid arthritis patients. *J Dent Med Sci* 2014; 13: 34-40.
20. 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.
21. Vohra F, Raut A. Comparative efficacy, safety, and tolerability of diclofenac and aceclofenac in musculoskeletal pain management: a systematic review. *Indian J Pain* 2016; 30: 3-6.
22. Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X i wsp. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf* 2004; 27: 411-420.
23. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol* 2017; 4: 11-18.
24. Kanaki AR, Patil RS, Santoshkumar J. Comparative study of safety, efficacy and tolerability of aceclofenac versus diclofenac in osteoarthritis patients. *JEMDS* 2013; 15: 2432-2439.
25. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B i wsp. Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies (the SOS Project). *Drug Saf* 2012; 35: 1127-1146.
26. Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A i wsp. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology* 2005; 128: 1172-1178.
27. Hernández-Díaz S, García-Rodríguez LA. Epidemiologic assessment of the safety of conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 2001; 19 (Suppl 3A): 20S-27S.
28. Hawkey CJ, Cullen DJ, Pearson G i wsp. Pharmacoepidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug use in Nottingham general practices. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 177-185.
29. Schattenkirchner M, Milachowski KA. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinates in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 127-135.
30. Kornasoff D, Frerick H, Bowdler J i wsp. Aceclofenac is a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1997; 16: 32-38.
31. 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.
32. 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.
33. Batlle-Gualda E, Figueroa M, Ivorra J i wsp. 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.
34. Pasero G, Ruju G, Marcolongo R i wsp. Aceclofenac versus naproxen in the treatment of ankylosing spondylitis: A double-blind, controlled study. *Cur Ther Res Clin Exp* 1994; 55: 833-848.