

Bogusław Okopień

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

Aceklofenak – inny niż wszystkie lek przeciwzapalny bezpośrednio chroniący stawy

Aceclofenac – different from any anti-inflammatory drug directly protecting the joints

Streszczenie

Aceklofenak to lek z grupy NLPZ o silnym działaniu przeciwzapalnym. Choć utarło się, że jest on prolekiem diklofenaku, nie jest to stwierdzenie całkowicie słuszne. Niedawno przeprowadzone badania farmakokinetyczne wykazały, że u ludzi aceklofenak jest metabolizowany do diklofenaku w niewielkim stopniu, sięgającym zaledwie kilku procent. Za brakiem silnego powiązania pomiędzy działaniem diklofenaku i aceklofenaku przemawiają również wyniki badań klinicznych porównujących bezpośrednio te leki. Aceklofenak to skuteczny lek o korzystnym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza pod kątem działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w porównaniu z diklofenakiem i nieselektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy. Ponadto lek ten wpływa ochronnie na chrząstkę stawową.

Słowa kluczowe

aceklofenak, leczenie bólu, NLPZ, bezpieczeństwo terapii

Abstract

Aceclofenac belongs to a group of NSAIDs characterised by a strong anti-inflammatory effect. Although it was assumed that it is a prodrug of diclofenac, this is not a completely true statement. Recent pharmacokinetic studies have shown that aceclofenac is slightly metabolised to diclofenac in humans, reaching only a few per cent. The absence of a strong association between diclofenac and aceclofenac is also supported by the results of clinical trials that directly compare these two drugs. Aceclofenac is an effective drug with a good safety profile, especially for side effects from the gastrointestinal tract, compared to diclofenac and non-selective cyclooxygenase inhibitors. In addition, this drug has a protection effect for articular cartilage.

Key words

aceclofenac, pain treatment, NSAID, safety of therapy

Aceklofenak należy do niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) z grupy pochodnych kwasu fenylooctowego. Jest stosowany w leczeniu bólu na wszystkich szczeblach drabiny analgetycznej Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO). Ma silne działanie przeciwzapalne oraz rzadziej wykorzystywane działanie przeciwgorączkowe. Utało się przekonanie, że duża skuteczność kliniczna aceklofenaku wynika z faktu, że jest on właściwie prolekiem, z którego w organizmie człowieka powstaje diklofenak, czyli znany od wielu lat lek z tej samej grupy. Okazuje się jednak, że nie jest to całkowicie słuszne. W istocie zarówno sam aceklofenak, jak i jego bezpośredni metabolit odpowiadają za silne działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe. Istnieją liczne dowody potwierdzające powyższe twierdzenie.

Przed wszystkim aceklofenak nie jest w organizmie człowieka w większości metabolizowany do diklofenaku. Takie zjawisko obserwuje się u szczurów, na których prowadzono początkowo większość badań eksperymentalnych, i obserwacja ta rzutuje do dzisiaj na postrzeganie aceklofenaku jako proleku [1]. Przeprowadzone dopiero niedawno dokładne badania farmakokinetyczne u ludzi wykazały, że aceklofenak jest metabolizowany do diklofenaku w niewielkim stopniu – zaledwie w kilku procentach [2]. Również stężenia aceklofenaku we krwi są kilkudziesięciokrotnie większe niż powstającego z niego na skutek metabolizmu wątrobowego diklofenaku [3]. Ponadto warto zauważyć, że stężenie diklofenaku powstałego z aceklofenaku jest wielokrotnie mniejsze niż w trakcie stosowania diklofenaku w dawkach terapeutycznych [4]. Wydaje się zatem, że za kliniczny efekt aceklofenaku odpowiada on sam oraz jego główny aktywny metabolit, czyli 4'-hydroksyaceklofenak (4'-HOACE).

Do zalet aceklofenaku należy preferencyjna selektywność względem cyklooksygenazy 2 (COX-2) indukowanej w czasie stanu zapalnego i tylko nieznaczne hamowanie funkcji konstytutywnej COX-1, odpowiadającej za syntezę prostaglandyn w nerkach i naczyniach krwionośnych. Ma to prawdopodobnie duże znaczenie w korzystnym profilu bezpieczeństwa aceklofenaku, zwłaszcza z punktu widzenia powikłań nerkowych i sercowo-naczyniowych.

Za brakiem silnego powiązania pomiędzy działaniem diklofenaku i aceklofenaku przemawiają również wyniki badań klinicznych porównujących bezpośrednio te preparaty [4]. Obydwa są skuteczne m.in. w leczeniu bólu w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia

stawów, zespołów bólowych kręgosłupa oraz po ekstrakcji zębów. Dogłębna analiza wyników wskazuje nawet na niewielką przewagę aceklofenaku pod względem efektu przeciwbólowego, ale jego zasadniczą zaletą jest przede wszystkim znacznie korzystniejszy profil bezpieczeństwa – mniejsza częstość takich działań niepożądanych, jak dyspepsja, ból brzucha, nudności i wymioty. Stanowi to istotną podstawę, aby nie traktować aceklofenaku jako proleku diklofenaku, gdyż w czasie stosowania tego drugiego często zgłaszane są dolegliwości z przewodu pokarmowego. Pod względem bezpieczeństwa i skuteczności aceklofenak jest porównywalny również z etorikoksybem (selektywny inhibitor COX-2) [5]. W przedstawionym powyżej badaniu za stosowaniem aceklofenaku przemawiał brak wpływu na wysokość ciśnienia tętniczego oraz mniejszy koszt terapii. Powyższe obserwacje znajdują odzwierciedlenie w wynikach raportu SOS (*Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs*) Komisji Europejskiej [6], w którym stosowanie aceklofenaku w porównaniu z innymi NLPZ wiązało się z najmniejszym ryzykiem zawału serca i hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Informacje te są zgodne z danymi pochodzącymi z systemu nadzoru nad działaniami niepożądanymi leków we Francji, które wskazują na niezwykle niskie wskaźniki zdarzeń niepożądanych (w tym z przewodu pokarmowego i układu sercowo-naczyniowego) w czasie stosowania aceklofenaku w porównaniu z innymi NLPZ [7]. Ponadto liczne badania doświadczalne potwierdzają unikalne plejotropowe działanie aceklofenaku. Plejotropowe, czyli szersze niż wynikałoby to jedynie z podstawowego mechanizmu jego aktywności. Aceklofenak jest lekiem chondroprotektynym, ograniczającym miejscową syntezę czynników zapalnych, takich jak TNF-alfa, IL-1beta czy IL-6, oraz tlenku azotu w stawie objętym procesem chorobowym. Ponadto pobudza tworzenie macierzy chrząstki i wzmacnia syntezę hialuronianu. Aktywny metabolit 4'-HOACE bezpośrednio zmniejsza produkcję metaloproteinaz, które są zaangażowane w destrukcję chrząstek stawowych [8].

Nadzieje na dalszą poprawę bezpieczeństwa leczenia aceklofenakiem wiąże się z syntezą nowych, zmodyfikowanych cząsteczek leku, które w jeszcze mniejszym stopniu będą uszkadzały błonę śluzową przewodu pokarmowego [9].
Podsumowując – aceklofenak to skuteczny lek z grupy NLPZ cechujący się korzystnym profilem bezpieczeństwa, zwłaszcza pod kątem powikłań ze strony przewodu pokarmowego, w porównaniu z diklofe-

nakiem i nieselektywnymi inhibitorami cyklooksigenazy. Na uwagę zasługuje bezpośredni ochronny wpływ leku oraz jego metabolitów na chrząstkę stawową. Nie ma obecnie doniesień wskazujących na szczególnie niekorzystne działanie na układ sercowo-naczyniowy, chociaż jak zawsze, gdy stosowane są leki z tej grupy, obowiązuje skrupulatna ocena wyrównania ciśnienia tętniczego i wydolności serca. W świetle ostatnich doniesień aceklofenak ma najmniejsze niekorzystne działanie na układ sercowo-naczyniowy wśród NLPZ.

Piśmiennictwo

1. Taskiran M, Tasdemir A, Ayyildiz N. Acute effects of aceclofenac, COX-2 inhibitor, on penicillin-induced epileptiform activity. *Brain Res Bull* 2017; 130: 42-46.
2. Szałek E. Aceklofenak – wielokierunkowy mechanizm działania przeciwzapalnego. *Farm Współczesna* 2015; 8: 1-5.
3. Kim E, Ihm C, Kang W. Modeling of aceclofenac metabolism to major metabolites in healthy volunteers. *Drug Metab Pharmacokinet* 2016; 31: 458-463.
4. 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.
5. 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.
6. Final Report – SOS (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs). Available: http://cordis.europa.eu/publication/rcn/14115_en.html
7. 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; 2: 223-230.
8. Szałek E, Grześkowiak E. Aceklofenak – NLPZ preferencyjnie hamujący cyklooksigenazę 2 o działaniu chondroprotekcynym. *Geriatrics* 2016; 6: 158-165.
9. Rasheed A, Yalavarthi PR, Cherampambil H i wsp. Synthesis and Pharmacological Evaluation of Acrylate-Based Gastrosparring NSAID Prodrugs. *Arch Pharm (Weinheim)* 2017; 350: 1600325.

Adres do korespondencji:

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