

# Súčasn<sup>é</sup> postavenie aceklofenaku v liečbe reumatických chorôb

J. Rovensk<sup>ý</sup>, M. Stančíková

## Súhrn:

Aceklofenak (Almiral-Prodesfarma, Španielsko) je orálne nesteroidové antiinflogistikum (NSA), účinné v liečbe bolestivých zápalových ochorení. Preukázateľne inhibuje tvorbu PGE<sub>2</sub> in vitro aj in vivo, potláča tvorbu zápalových cytokínov IL-1 a TNF $\alpha$  a naopak zvyšuje tvorbu antagonistu receptora pre IL-1 (ILRa), inhibuje tvorbu adhezívnych molekúl a matrixových prometalloproteináz v chrupke a chondrocytoch in vitro. Klinické štúdie na viac ako 20 000 pacientoch ukázali, že pri osteoartróze je taký účinný ako diklofenak, naproxén a indometacín; u pacientov s reumatoidnou artrítidou je porovnateľný s diklofenakom, ketorolakom, tenoxicamom a indometacínom a pri ankylozujúcej spondylitíde s tenoxicamom, naproxénom a indometacínom. Navyše je aj účinným analgetikom pri indikáciách, ako sú dentálne alebo gynekologické bolesti, bolesti dolného chrbta, bolesti uší, nosa a hrdla. Aceklofenak je pacientmi veľmi dobre tolerovaný a v porovnaní s inými NSA má nižší výskyt gastrointestinálnych nežiaducich účinkov a najnižší výskyt krvácania z hornej časti gastrointestinálneho traktu v porovnaní s alternatívnymi NSA.

## Kľúčové slová:

aceklofenak – NSA – reumatické choroby – protizápalový a analgetický účinok

## Summary:

Aceclofenac (Almiral-Prodesfarma, Spain) is an oral non-steroidal antiinflammatory drug (NSAID) which is effective in the treatment of painful inflammatory diseases. Significantly inhibited production of PGE<sub>2</sub> both in vitro and in vivo suppresses the formation of inflammatory cytokines IL-1 and TNF- $\alpha$  increases the production of IL-1 receptor antagonist (ILRa), and inhibits the expression of adhesive molecules and synthesis of matrix metalloproteinases in cartilage and chondrocytes in vitro. Clinical studies with more than 20,000 patients have shown that it is as effective as diclofenac, naproxen and indometacin in osteoarthritis; it is comparable with ketorolac, tenoxicam and indometacin in patients with rheumatoid arthritis, and with tenoxicam, naproxen and indometacin in patients with ankylosing spondylitis. It also provides effective analgesia in other indications, such as dental and gynecological pain, lower back pain and ear, nose and throat indications. Aceclofenac is very well tolerated by patients and compared to other NSAIDs there is lower occurrence of gastrointestinal adverse effects and the lowest incidence of upper gastrointestinal bleeding as compared with alternative NSAIDs.

## Key words:

Aceclofenac – NSAID – rheumatic diseases – antiinflammatory and analgesic effects

## ÚVOD

Nesteroidové antiinflogistiká (NSA) patria medzi najčastejšie predpisované lieky u nás i vo svete. Vo vyspelých krajinách sveta ich užíva 20 - 30 % populácie. Najčastejšie sa predpisujú pri chorobách pohybového aparátu. Sem patria aj reumatické choroby, ako sú osteoartróza (OA), reumatoidná artritída (RA), ankylozujúca spondylitída (AS). Široké spektrum aplikácie je podmienené nielen veľkým počtom chorôb pohybového aparátu, ale aj rozmanitosťou farmakologických účinkov NSA. Okrem výrazného protizápalového účinku majú antipyretické, analgetické a niektoré aj antitrombogénne účinky. Je tiež preukázané, že znižujú riziko kolorektálneho karcinómu a spomaľujú vývoj Alzheimerovej choroby. Dnes je na trhu vyše 100 rôznych

NSA. Za týmto veľkým číslom a pestrou škálou liekov treba hľadať predovšetkým nesmierne úsilie o zníženie nežiaducich účinkov NSA.

Inhibícia cyklooxygenázy (COX) je spoločným znakom NSA. COX má 2 hlavné izoformy: COX-1, ktorá sa tvorí konštitutívne, je zodpovedná za väčšinu fyziologických funkcií v organizme, a endotoxínmi a zápalovými podnetmi vyvolaná indukovateľná „zápalová“ COX-2 [40]. Od schopnosti inhibovať jednu alebo druhú, eventuálne obidve izoformy sa odvíja protizápalový účinok, ale aj nežiaduce účinky jednotlivých NSA.

Z kyseliny arachidónovej, ktorá sa uvoľňuje z membránových fosfolipidov, sa účinkom týchto 2 enzýmov tvoria prostaglandíny, prostacyklíny a tromboxány.

Účinkom COX-2 je tvorba prostaglandínov rádovo vyššia. Prostaglandíny sa po syntéze z bunky uvoľňujú a na bunky pôsobia autokrinne alebo parakrinne prostredníctvom receptorov spojených so signálnym systémom G-proteínov. Ďalší osud prostaglandínov potom závisí od cieľovej bunky alebo tkaniva. Po objavení COX-2 sa postupne zistilo, že za nežiaduce účinky NSA, najmä čo sa týka nefrotoxicity a ulcerogénneho účinku, je vo veľkej miere zodpovedná inhibícia COX-1 [41]. Toto poznanie na ďalšie desaťročie poznačilo vývoj NSA. Najskôr sa syntetizovali NSA preferenčne inhibujúce COX-2, čo znamená, že COX-1 inhibujú len pri vyšších koncentráciách, ako sú meloxicám, nimesulid, etodolak aj aceklofenak. Po vyriešení štruktúry COX-2 sa začali syntetizovať

vysoko selektívne NSA, ktoré pri fyziologickej koncentrácii inhibujú len COX-2 (koxiby). Neskoršie experimentálne práce potvrdili už začiatkové obavy, že prostaglandíny produkované COX-2 majú tiež svoju fyziologickú úlohu. V súčasnosti je známe, že úplné zablokovanie účinku COX-2 môže spôsobiť retenciu tekutín, vznik periférnych edémov, hypertenziu a kongestívnu srdcovú nedostatočnosť [41]. Vysoko selektívne inhibítory COX-2 potláčajú v cievach funkciu endotelovej COX-2, čo má za následok zníženie tvorby prostacyklínu PGI<sub>2</sub>, ktorý má mohutný vazodilatačný a antiagregačný účinok, ktorým antagonizuje proagregačný a vazokonstrikčný účinok dosťičkového tromboxánu [37]. Preto niektoré koxiby môžu mať protrombotický efekt v dôsledku nahromadenia tromboxánu A<sub>2</sub> v mieste kontaktu dosťičiek a endotelových buniek. Pre zvýšené kardiovaskulárne riziko bol preto napr. rofecoxib, valdecoxib alebo parecoxib stiahnutý z trhu. Namiesto pôvodne očakávaného globálneho benefitu koxibov sa objavil nový nežiaduci účinok.

Po deregistrovaní niektorých koxibov je na trhu veľký dopyt po relatívne bezpečných NSA. Toto miesto môže vyplniť aceklofenak, ktorý má protizápalový a analgetický účinok podobný diklofenaku, naproxénu a iným NSA, ale má výrazne menej nežiaducich účinkov na horný gastrointestinálny trakt (GIT).

Aceklofenak je NSA vyvinuté spoločnosťou Almiral-Prodesfarma (Španielsko). K vývoju aceklofenaku prispelo 76 centier v rozličných krajinách a do 132 publikovaných medzinárodných klinických štúdií [27] bolo zahrnutých viac ako 20 000 pacientov. Je registrovaný vo viac ako 60 krajinách. Chemicky je aceklofenak kyselina (2-/2,6-dichlórfenyl/amino)-fencylacetoxycetová, derivát kyseliny fencyloctovej (obr. 1).

#### FARMAKOKINETIKA A METABOLIZMUS

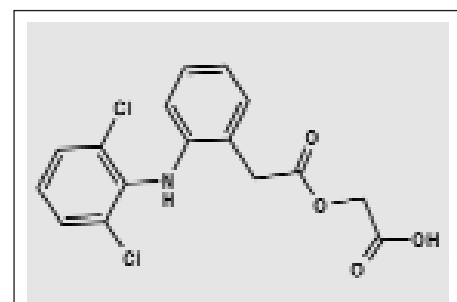
Orálne podaný aceklofenak sa rýchlo a komplexne absorbuje [15]. Maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne relatívne rýchlo (1,25 - 2 h) a distribučný objem je 25 l. Nepozorovala sa žiadna akumulácia po jednotlivých alebo opakovaných dávkach. Veľmi intenzívne sa viaže na bielkoviny plazmy (> 99 %). Maximálna koncentrácia, polovičná doba absorpcie a distribučný objem aceklofenaku sa vekom pacienta nemení, a preto nie je potrebná redukcia dávky u starších pacientov [9]. Redukcia

dávky sa odporúča pri zníženej hepatálnej funkcii. Strava môže redukovať rýchlosť absorpcie, ale nemá vplyv na množstvo absorbovaného aceklofenaku [10]. Aceklofenak sa metabolizuje hlavne na 4'-hydroxy-aceklofenak a na malé množstvo vedľajších metabolitov, ako sú diklofenak, 5-hydroxy-aceklofenak, 5-hydroxydiklofenak a 4'-hydroxydiklofenak [6]. Vylučuje sa najmä močom (70 - 80 %), prevažne vo forme glukuronátu aceklofenaku a glukuronátu jeho ďalších metabolitov. Polovičný čas eliminácie je 4 hodiny. Liekové interakcie sú podobné ako pri ostatných NSA, týkajú sa interakcií s antikoagulanciami, cyklosporínom, diuretikami, chinolónovými antibiotikami, lítium, digoxínom a metotrexátom. Žiadne závažné liekové interakcie s aceklofenakom navyše neboli zistené. Odporúčané dávkovanie je 2 x 100 mg/deň.

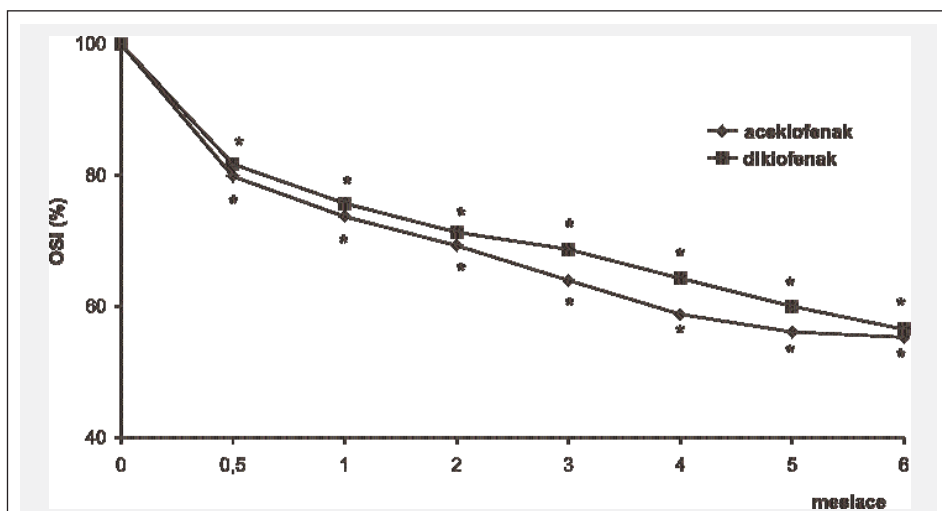
#### ÚČINOK ACEKLOFENAKU NA MEDIÁTORY ZÁPALU A DEGRADAČNÉ ENZÝMY

Aceklofenak má výrazný protizápalový a analgetický účinok. Preukázateľne inhibuje syntézu prostaglandínov inhibíciou COX-2, ale aj COX-1. 50 % inhibícia (IC<sub>50</sub>) aktivity COX-2 aceklofenakom a jeho hlavným metabolitom 4'-hydroxy-aceklofenakom testovaná z plnej krvi sa dosiahne pri koncentráciách 0,77 μM, resp. 36 μM, kým inhibícia COX-1 vyžaduje viac ako 100 μM látky [21, 28]. To znamená, že preferenčne inhibuje COX-2. In vivo aceklofenak redukuje koncentráciu PGE<sub>2</sub> v synoviálnej tekutine u pacientov s akútnou bolesťou kolena [8] a potláča

produkcii PGE<sub>2</sub> v polymorfonukleárných leukocytoch a monocytoch u pacientov s rôznymi formami OA [19]. In vitro aceklofenak inhibuje tvorbu PGE<sub>2</sub> v reumatoidných synoviálnych bunkách [49]. Protizápalový účinok jednotlivých NSA však nespočíva len v inhibícii tvorby prostaglandínov, ale aj iných zápalových mediátorov, ako sú prozápalové cytokíny, inhibuje expresiu cytokínových receptorov, tvorbu adhezívnych molekúl, reaktívnych stavov kyslíka i dusíka a má vplyv na intracelulárne signálne molekuly a degradačné enzýmy [19]. Aceklofenak inhibuje tvorbu IL-1 a TNF-α v osteoartrotických chrupkových rezoch [32, 15]. 4'-hydroxy-aceklofenak, hlavný metabolit aceklofenaku, významne znižuje produkciu IL-6 a PGE<sub>2</sub> v chondrocytoch stimulovaných IL-1 a liposacharidom, taktiež tvorbu oxidu dusnatého a expresiu mRNA pre IL-1 [21]. Za ďalší protizápalový účinok aceklofenaku možno považovať výrazne zníženie exprese L-selektínu v ľudských neutrofiloch



Obr. 1. Chemická štruktúra aceklofenaku.



Obr. 2. Porovnanie účinnosti aceklofenaku a diklofenaku pri OA kolena (13). OSI - index klinickej aktivity OA.

\*Signifikantné rozdiely v porovnaní s bazálnymi hodnotami p < 0,001.

a tým zníženie adhézie neutrofilov na endotelové bunky [18].

Interleukín-1 (IL-1) je prozápalový cytokín, ktorý hrá kľúčovú úlohu pri kĺbovom zápale a pri degradácii chrupky. V chondrocytoch zvyšuje syntézu zápalových mediátorov, ako sú oxid dusnatý (NO), PGE<sub>2</sub>, voľné radikály kyseliny a metaloproteinázy [30]. Deštruktívne pôsobenie na chrupku dopĺňa jeho inhibičný účinok na syntézu glykózaminoglykánov. Rodina IL-1 má dvoch agonistov: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  a antagonistu receptora IL-1 (IL-1Ra). IL-1Ra produkujú rôzne typy buniek: monocyty, makrofágy, synoviocyty aj chondrocyty. IL-1Ra po väzbe na receptor IL-1R blokuje biologický účinok IL-1, ako je napr. IL-1 vyvolaná stimulácia produkcie PGE<sub>2</sub> a degradačných enzýmov v ľudských synoviocytoch a chondrocytoch [16]. Aceklofenak zvyšuje tvorbu IL-1Ra v chondrocytoch izolovaných z ľudskej osteoartritickej chrupky po stimulácii TNF $\alpha$ , IL-1, liposacharidom a inzulínu podobným rastovým faktorom (IGF1) a znižuje produkciu NO [31]. Čo je dôležité, aceklofenak v prítomnosti IGF-1 a/alebo séra má schopnosť čiastočne zvrátiť IL-1 vyvolanú inhibíciu syntézy glykózaminoglykánov v chrupkovom tkanive a stimuluje syntézu glykózaminoglykánov v ľudskej osteoartritickej chrupke [14]. Hlavný metabolit aceklofenaku 4'-hydroxyaceklofenak inhibuje IL-1 indukovanú produkciu matrixových prometaloproteináz a uvoľnenie sulfátovaných glykózaminoglykánov z králičích artikulárnych chondrocytov [1]. Inhibuje produkciu intersticiálnej prokolagenázy (proMMP-1) a prostromelyzínu-1 (proMMP-3) v ľudských reumatoidných synoviocytoch [50].

## KLINICKÁ ÚČINNOSŤ

### Osteoartróza

Osteoartróza (OA) je progresívne degeneratívne ochorenie, ktoré charakterizuje bolesť kĺbu, stuhnutosť, zápal a obmedzenie pohybu. Zjavuje sa najmä v staršom veku, 50 % ľudí nad 65 rokov má röntgenologické znaky OA a 13 % má diagnostikovanú OA; nad 80 rokov je výskyt OA univerzálny [43]. Aceklofenak je pri OA najmenej taký účinný ako diklofenak, piroxikam a naproxén pri redukcii bolesti, závažnosti symptómov a pri zlepšení funkčnej kapacity [12, 13, 24, 38, 45, 47]. Dve veľké, dvojito zaslepené štúdie porov-

návali účinnosť aceklofenaku a diklofenaku u pacientov s OA kolena [13, 47]. V obidvoch štúdiách sa zaznamenal signifikantný pokles intenzity bolesti ( $p < 0,001$ ) už po 12 týždňoch užívania. Ďalšie merania, ako stuhnutosť, opuch, bolesť pri pohybe, funkčná kapacita a súhrnné hodnotenie, vykazovali taktiež významné zlepšenie pri obidvoch prípravkoch (obr. 2). Subjektívne hodnotený pokles bolesti pacientmi bol v prípade aceklofenaku väčší v porovnaní s diklofenakom (71 % v. 59 %) [13].

Účinok aceklofenaku pri OA kolena sa tiež porovnával s piroxikamom v 2 veľkých, dvojito zaslepených štúdiách trvajúcich 2 mesiace. Do prvej štúdie bolo zaradených 240 pacientov [38], do druhej 205 [45]. V prvej štúdií sa zaznamenalo veľmi podobné signifikantné zlepšenie oproti bazálnym hodnotám v intenzite bolesti a funkčnej kapacite kolena ( $p < 0,001$ ) po aplikácii obidvoch liečiv. Významne klesla bolesť hodnotená pacientmi podľa analógovej škály bolesti VAŠ ( $p < 0,001$ ), a funkčná kapacita, flexia a extenzia kolena, hodnotená lekárom ( $p < 0,01$ ). Zlepšenie flexie kolena však bolo v prípade aceklofenaku rýchlejšie, výrazné zlepšenie bolo už po 2 týždňoch, s piroxikamom po mesiaci. Podobné boli aj výsledky druhej štúdie. Porovnávacie štúdia s naproxénom u pacientov s OA kolena (374 pacientov) taktiež ukázala veľmi podobné výsledky po aplikácii obidvoch liečiv; významné zníženie bolesti v pokoji, pri namáhaní aj pri tlaku, zlepšenie funkčnej kapacity a celkové zlepšenie oproti bazálnym hodnotám [24].

### Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je časté, závažné zápalové ochorenie kĺbov, ktoré postihuje všetky vekové skupiny ľudí. Ochorenie má multifaktoriálne príčiny, a je preň charakteristický chronický zápal iniciovaný a udržiavaný autoimunitnými mechanizmami. Miestom patologického zápalového procesu je synoviálna výstelka v kĺboch, burzách a šľachách. Chronická synovitída vedie k vzniku erózií chrupky a marginálnej kosti s následnou deštrukciou kĺbov. Postihuje cca 1 % populácie v Európe a je 2 až -3-krát častejšia u žien ako u mužov. Dvojito zaslepené štúdie potvrdili, že účinnosť aceklofenaku u pacientov s RA je porovnateľná s účinnosťou ketoprofenu, indometacínu, diklofenaku a tenoxicamu [17, 23, 33, 36]. Porovnáva-

cia štúdia s ketoprofénom priniesla veľmi podobné výsledky pre obidva prípravky [17]. Významne sa znížila bolesť pri pohybe, bolesť v pokoji, funkčná kapacita, ranná stuhnutosť. Pozoruhodné bolo, že účinnosť aceklofenaku, čo sa týka zlepšenia Ritchiovej artikulárneho indexu, bola oveľa rýchlejšia ako v prípade ketoprofenu. Významný pokles bol pozorovateľný už po 2 týždňoch, kým pri liečbe ketoprofénom nebol tento pokles do mesiaca signifikantný. Pre neúčinnosť liečby v skupine pacientov s aceklofenakom prerušili liečbu 4 v skupine pacientov s ketoprofénom 11 pacienti. Dvojito zaslepená klinická štúdia porovnávala účinnosť aceklofenaku s diklofenakom u 343 pacientov s RA [36]. Zmiernenie bolesti (VAŠ), rannej stuhnutosť, RI a zlepšenie stisku ruky (handgrip) bolo veľmi podobné a celkové zlepšenie hodnotené pacientom a lekárom bolo dobré až veľmi dobré v 70 % a 76 % v prípade aceklofenaku a 66 % a 70 % v prípade diklofenaku. Podobné výsledky priniesla porovnávacie štúdia aceklofenaku s indometacínom [23].

### Ankylozujúca spondylitída

Ankylozujúca spondylitída je systémové zápalové ochorenie pohybového aparátu, ktoré patrí do skupiny séronegatívnych spondylartritíd. Charakterizuje ju postihnutie axiálneho skeletu, sakroiliakálnych, apofyzeálnych a kostrovertebrálnych kĺbov. Niekedy bývajú postihnuté aj periférne kĺby, najčastejšie ramenné a bedrové kĺby [52]. Pacienti trpia bolesťami chrbtice, rannou stuhnutosťou, obmedzenou pohyblivosťou, ako aj systémovými znakmi, ako sú horúčka, únavnosť, strata hmotnosti a anémia. Prevalencia v Európe je 0,2 - 1 % a oveľa častejšie sa vyskytuje u mužov ako u žien (pomer 7 - 10 : 1) a u jedincov s rodinnou anamnézou choroby. Porovnávacie, dvojito zaslepené štúdie aj pri tejto chorobe ukázali, že aceklofenak je tak účinný ako naproxén, tenoxicam a indometacín [5, 35, 46]. Tri mesiace trvajúca porovnávacie štúdia s tenoxicamom mala 273 pacientov [46]. Aceklofenak bol taký účinný ako tenoxicam, čo sa týka zlepšenia rannej stuhnutosť, bolesti (VAŠ), modifikovaného Schoberovho testu, vzdialenosti medzi C7 a hrebeňom bedrovej kosti, laterálnej flexie chrbtice, rozsahu dýchacích pohybov a odstupe medzi zátylkom a stenou. Na konci štúdie boli obidva prípravky hodnotené ako dobré, ranná stuhnutosť sa znížila o 68 % a 65 % pri liečbe aceklofenakom,

resp. tenoxicamom, a VAŠ skóre sa zlepšilo pri obidvoch prípravkoch o 45 %. V spotrebe paracetamolu nebol rozdiel. Podobné výsledky ukázali ďalšie dve dvojito zaslepené multicentrické porovnávacie štúdie s naproxénom a indometacínom, trvajúce 3 mesiace [5, 35]. Čo sa týka celkovej účinnosti meranej na konci štúdií pacientom a lekárom, medzi aceklofenakom a týmito prípravkami nebol signifikantný rozdiel.

### Analgetický účinok aceklofenaku

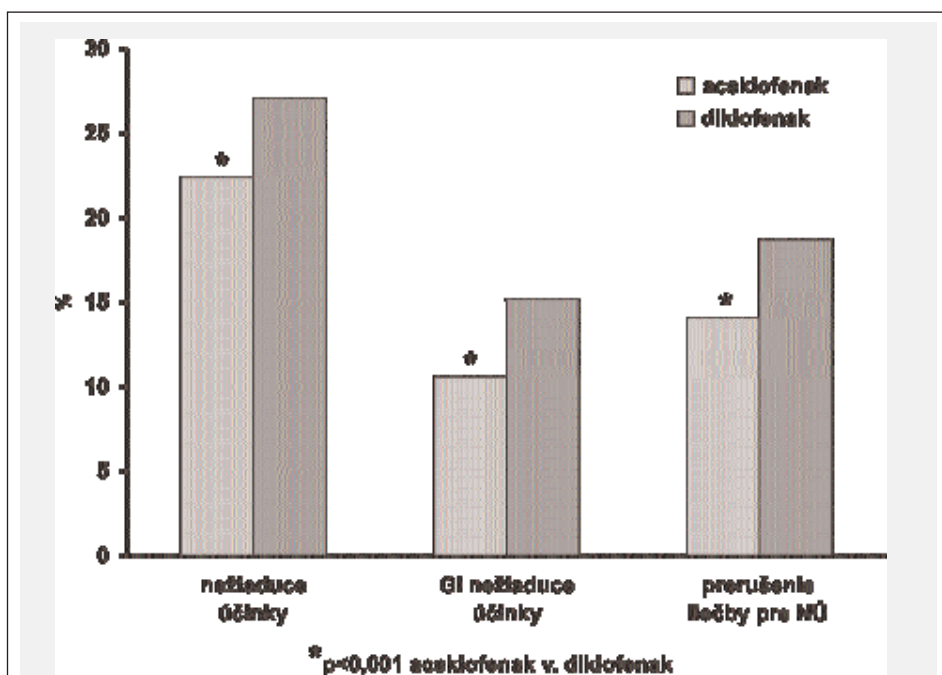
Odhaduje sa, že cca 80 % európskej populácie má skúsenosti s bolesťami dolného chrbta najmenej 1 deň počas svojho života [2]. Vo väčšine prípadov ide o opakované ataky s pozoruhodnou morbiditou. Aceklofenak (150 mg i.m., dvakrát denne v priebehu dvoch dní + 100 mg p.o., dvakrát denne v priebehu piatich dní) bol účinnejší ako diklofenak (75 mg i.m., dvakrát denne a 50 mg p.o., trikrát denne v priebehu piatich dní) u 100 pacientov s akútnym lumbagom podľa celkovej účinnosti meranej lekárom, zmiernenia funkčného obmedzenia a bolesti (VAŠ) [3]. Celková účinnosť meraná lekárom bola pri aceklofenaku 85 %, pri diklofenaku 76 % ( $p < 0,05$ ). Väčšia porovnávacía štúdia s diklofenakom, zahrňujúca 227 pacientov s akútnymi bolesťami dolného chrbta, priniesla podobné výsledky, signifikantné zlepšenie bolesti (VAŠ) [44]. Aj tu bolo možné pozorovať zvýšený trend zlepšenia v prípade aceklofenaku. Aceklofenak bol účinnejší pri postepizotómii v porovnaní s paracetamolom [34]. Osvedčil sa tiež pri bolestiach zubov [7, 42], dysmenorei [11] a pri rôznych muskuloskeletálnych traumách.

### CELKOVÁ BEZPEČNOSŤ A ZNÁŠANLIVOSŤ

Celková znášanlivosť aceklofenaku je veľmi dobrá [27]. Z nežiaducich účinkov sa v malom percente pacientov vyskytli: vyrážky, vertigo, dermatitis, svrbenie a závraty. Zvýšenie pečeneých enzýmov u 2,5 % pacientov je podobné číslo ako pri iných NSA (diklofenak, indometacín, naproxén, piroxikam). Veľká, dva roky trvajúca otvorená prospektívna multicentrická štúdia, robená podľa medicínskych usmernení pre testovanie bezpečnosti liekov SAMM (Safety Assessment of Marketed Medicines) u pacientov s osteoartrózou, reumatoidnou artritídou a ankylozujúcou spondylitídou, zahrňovala cel-

kom 10 142 pacientov  $\geq 18$  rokov, z tohto súboru 7 890 pacientov liečili aceklofenakom (100 mg, dvakrát denne) a 2 252 diklofenakom (75 mg, dvakrát denne) [22]. Štúdia bola zameraná na bezpečnosť a znášanlivosť terapie aceklofenakom v porovnaní s diklofenakom v klinickej praxi. Výskyt všetkých nežiaducich účinkov a nežiaducich účinkov na gastrointestinálny trakt bol v skupine liečených aceklofenakom signifikantne menší, podobne ako počet pacientov, ktorí liečbu pre nežiaduce účinky prerušili, v porovnaní so skupinou pacientov liečených diklofenakom ( $p < 0,001$ ) (obr. 3). Metaanalýza 13 dvojito zaslepených, randomizovaných štúdií zahrňujúcich 3 574 pacientov s OA, RA a AS vyhodnocovala bezpečnosť a compliance liečby aceklofenakom, diklofenakom, indometacínom, naproxénom, piroxikamom, tenoxicamom a ketoprofénom [39]. Počet pacientov bez nežiaducich účinkov bol preukázateľne vyšší a počet pacientov, ktorí prerušili liečbu pre nežiaduce účinky, bol významne nižší u pacientov s aceklofenakom. Pravdepodobnosť výskytu nežiaducich účinkov bola v prípade aceklofenaku 1,38-krát menšia v porovnaní s menovanými NSA. Celkovo mal aceklofenak lepšiu znášanlivosť ako ostatné NSA. U pacientov s RA a OA bol aceklofenak tolerovaný lepšie, u pacientov

s AS sa rozdiel v tolerancii nenašiel. Veľa pacientov s reumatickými chorobami potrebuje dlhodobú liečbu, a preto je nevyhnutné, aby liek bol dobre tolerovaný a účinný, čo je nevyhnutnou podmienkou dobrej znášanlivosti. Celoeurópska observačná kohortová štúdia s aceklofenakom sa robila s cieľom zistiť celkový pokles bolesti pri liečbe aceklofenakom a spokojnosť pacientov [26]. Do štúdie bolo zaradených celkom 23 407 pacientov s rôznymi zápalovými a degeneratívnymi reumatickými chorobami, ktorí hodnotili liečbu z hľadiska potlačenia bolesti a tiež spokojnosti s liečbou. Lekári hodnotili celkový stav pacienta a tolerovateľnosť liečby. Podľa pacientov liečba aceklofenakom bola veľmi účinná, čo sa týka krátkodobého aj dlhotrvajúceho analgetického efektu. Celková bolesť sa zmiernila u 84 % pacientov, liečbu znášalo 94 % pacientov a 93,5 % vyjadriло na konci liečby celkovú spokojnosť. Podobne hodnotili lekári celkový účinok a znášanlivosť liečby. Na rozdiel od SAMM štúdie [22] táto štúdia hodnotila aceklofenak v každodennej klinickej praxi a podobne ako SAMM štúdia vyhodnotila aceklofenak ako účinný, veľmi dobre tolerovaný a akceptovaný liek pri zápalových a degeneratívnych reumatických ochoreniach.

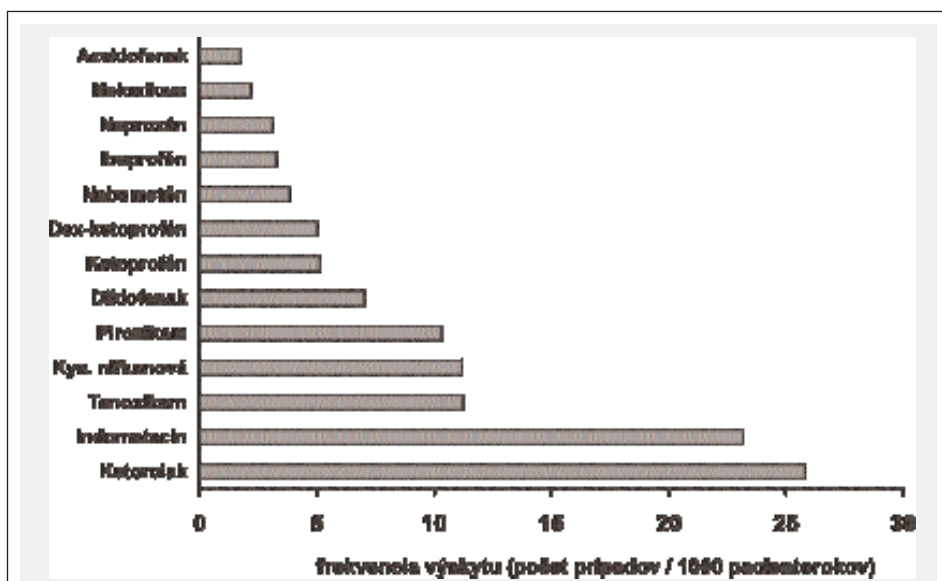


Obr. 3. Porovnanie celkových nežiaducich účinkov, nežiaducich účinkov GI a prerušenia liečby pre nežiaduce účinky u pacientov s OA, RA a AS liečených aceklofenakom a diklofenakom - štúdia SAMM (22).

## GASTROINTESTINÁLNA BEZPEČNOSŤ A ZNÁŠANLIVOSŤ

Gastrointestinálne a renálne komplikácie patria medzi najčastejšie nežiaduce účinky liečby NSA. Mechanizmus ich vzniku sa vysvetľuje podobne ako mechanizmus účinku NSA - inhibíciou syntézy prostaglandínov v uvedených lokalitách. COX-1 za fyziologických podmienok produkujú bunky žalúdočnej sliznice, čriev, obličiek a krvných doštičiek [41]. V bunkách žalúdočnej sliznice ide napr. o stimuláciu sekrécie hlienu, bikarbonátu, inhibíciu tvorby vodíkových iónov a zachovanie správneho prekrvenia sliznice. V každej časti tráviaceho systému od pažeráka až po hrubé črevo sa potvrdila prítomnosť PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>α, ktorých vznik je sprostredkovaný COX-1. I keď pri ochrane žalúdočnej sliznice GIT má nepopierateľnú funkciu COX-1, určitú protektívnu úlohu má aj COX-2. Inhibícia COX-2 môže spomaliť hojenie pažerákového vredu redukciou ulceráciou vyvolanej proliferácie epitelových buniek. Vysoko selektívne blokovanie COX-2 tzv. koxibmi síce podstatne znižuje výskyt gastroduodenálnych vredov, ale úplne ich neodstraňuje. Mechanizmus obranyschopnosti gastrointestinálnej sliznice je zložitý dej a ovplyvňuje ho viac faktorov, nielen prostaglandíny, ale aj ďalšie látky, ako je oxid dusnatý a epidermový rastový faktor (EGF-epidermal growth factor). Pestrú škálu nežiaducich účinkov GIT predstavuje nauzea, hnačka, plynatosť, zápcha, vracanie a veľmi závažné peptické vredy a krvácanie. Peptické vredy, spôsobené NSA, majú charakteristický klinický obraz, obvyčajne sú bez klinických príznakov a sú lokalizované v antre žalúdka [41].

Výsledky štúdií u zvierat [20] a viacerých klinických štúdií ukázali, že aceklofenak má dobrú gastrointestinálnu znášanosť. Výsledky porovnávacej klinickej štúdie SAMM, v ktorej sa porovnával aceklofenak s diklofenakom, ukázali, že výskyt všetkých nežiaducich účinkov GIT bol v prípade aceklofenaku signifikantne nižší ( $p < 0,001$ ), podobne výskyt štyroch najčastejších nežiaducich účinkov GIT, ako je dyspepsia, nauzea, abdominálna bolesť a hnačka [22]. Účinok aceklofenaku a diklofenaku na žalúdočnú sliznicu sa sledoval endoskopicky v dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdiu u 30 zdravých dobrovoľníkov [51]. Endoskopické vyšetrenie sa hodnotilo podľa modifikovaného Lanzovho skóre. Po dvojtýždňovej aplikácii placebo, 150 mg/deň aceklofenaku alebo 75 mg/deň diklofenaku bolo v diklofenakovej skupine signifikantne viac gastropatií ako v skupine dobrovoľníkov užívajúcich aceklofenak alebo placebo ( $p < 0,05$ ). Medzi aceklofenakovou a placebo skupinou nebol významný rozdiel. Obsah hexóزامínu v žalúdočnej sliznici signifikantne redukoval len diklofenak. Je známe, že hexóزامín pôsobí protektívne na bunky a gastroduodenálny krvný prietok. Predpokladá sa, že potlačenie mikrocirkulácie sliznice má významnú úlohu pri gastropatiách vyvolaných NSA.



Obr. 4. Porovnanie frekvencie výskytu krvácania z hornej časti GIT pre jednotlivé NSA - počet prípadov na 1000 osoborokov (29).

vaného Lanzovho skóre. Po dvojtýždňovej aplikácii placebo, 150 mg/deň aceklofenaku alebo 75 mg/deň diklofenaku bolo v diklofenakovej skupine signifikantne viac gastropatií ako v skupine dobrovoľníkov užívajúcich aceklofenak alebo placebo ( $p < 0,05$ ). Medzi aceklofenakovou a placebo skupinou nebol významný rozdiel. Obsah hexóزامínu v žalúdočnej sliznici signifikantne redukoval len diklofenak. Je známe, že hexóزامín pôsobí protektívne na bunky a gastroduodenálny krvný prietok. Predpokladá sa, že potlačenie mikrocirkulácie sliznice má významnú úlohu pri gastropatiách vyvolaných NSA.

Aj dvojito zaslepené, kontrolované porovnávacie štúdie s diklofenakom u pacientov s reumatickými chorobami skončili v prospech aceklofenaku pri porovnávaní GI znášanosť [4, 12, 13, 47, 48]. Výhodu aceklofenaku, čo sa týka nežiaducich účinkov na GIT, potvrdili aj ďalšie porovnávacie štúdie s piroxicamom [38], naproxénom [24] u pacientov s OA a ketoprofénom u pacientov s RA [33]. Špecifická populačná štúdia porovnávala výskyt krvácania z hornej časti GIT pri užívaní rôznych NSA [29]. Údaje sa zbierali 4 roky a celkovo sa analyzovali údaje 180 995 dospelých v španielskom regióne Valencia. Hodnotila sa incidencia a relatívne riziko krvácania z hornej časti GIT vyvolané NSA. Rozdiely vo výskyte krvácania pri užívaní 13 rozličných NSA boli veľké, hodnoty sa pohybovali od 1,7 pre aceklofenak do 25,8/1000 osoborokov (obr. 4). Ak si za

referenčnú hodnotu zoberieme výskyt krvácania v prípade aceklofenaku, potom relatívne riziko niektorých NSA bolo  $\geq 4$  (diklofenak, piroxicam, kyselina niflumová, tenoxicam, indometacín a ketorolak). Zo všetkých sledovaných NSA mal aceklofenak najmenší výskyt a najmenšie riziko krvácania z hornej časti GIT. Pozoruhodné sú výsledky veľkej multicentrickej kontrolovanej štúdie, týkajúcej sa NSA vyvolaného krvácania z hornej časti GIT, na ktorej sa zúčastnilo 18 nemocníc v Španielsku a Taliansku so spádovou oblasťou 5,55 x 10<sup>6</sup> obyvateľov. V štúdiu sa hodnotilo celkom 10 734 979 osoborokov [25]. Pacienti s rôznymi diagnózami, ktorí užívali NSA, sa porovnali medzi sebou a s kontrolnou skupinou vekovo a pohlavím zodpovedajúcimi pacientmi taktiež s rôznymi diagnózami bez NSA. Diagnostikovalo sa 401,4 krvácaní na milión respondentov starších ako 18 rokov, z čoho 33 % bolo spôsobených NSA. Individuálne riziko pri každom NSA bolo závislé od dávky. Relatívne riziko výskytu krvácania z hornej časti GIT pri niektorých novších NSA bolo nasledovné: aceklofenak 1,4, diklofenak 3,7, celecoxib 0,3, meloxicam 5,7, nimesulid 3,2 a refekoxib 7,2. Záverom autori konštatujú, že NSA indukované krvácanie z hornej časti GIT je častou príčinou hospitalizácie. Okrem peptického vredu v anamnéze závisí riziko krvácania aj od druhu užívaného NSA, jeho dávky a pridruženej liečbe. Výsledky štúdie nepotvrdili znížený výskyt krvácania z hornej

časti GIT so zvyšujúcou sa selektivitou NSA pre COX-2. Už v spomínanej meta-analýze, v ktorej sa porovnávala znášanlivosť a bezpečnosť liečby s aceklofenakom a inými NSA u pacientov s OA, RA a AS, bola pravdepodobnosť, že pacienti budú bez GI nežiaducich účinkov, 1,52-krát väčšia v prípade aceklofenaku ako pri porovnávaných liekoch (diklofenak, indometacín, ketoprofén, naproxén, tenoxicám) a počet pacientov, ktorí liečbu prerušili pre GI nežiaduce účinky, bol o 52,5 % menší [39].

Záverom je možné konštatovať, že všetky doteraz robené krátkodobé aj dlhšie trvajúce štúdie ukázali, že účinnosť aceklofenaku je porovnateľná so „zlatým štandardom“ diklofenakom a inými NSA, jeho gastrointestinálna znášanlivosť je však výrazne lepšia ako pri väčšine NSA. Pacienti ho lepšie akceptujú a znášajú.

## Literatúra

- Akimoto H, Yamazaki R, Hashimoto S et al. 4-Hydroxyaceclofenac suppresses the interleukin-1-induced production of pro-matrix metalloproteinases and release of sulfated glycosaminoglycans from rabbit articular chondrocytes. *Eur J Pharmacol* 2000; 401: 429-436.
- Anderson GB. Epidemiology of low back pain. *Acta Ortho Scand* 1998; 69(Suppl.): 28-31.
- Agrifoglio E, Benvenuti M, Gatto P et al. Aceclofenac: a new NSAID in the treatment of acute lumbago. Multicentre single-blind study versus diclofenac. *Acta Ther* 1994; 20: 33-45.
- Aranó A, Zapatero M, Basi N, Duque A, Gropper S. Comparison of the anti-inflammatory effect and gastrointestinal tolerability of aceclofenac and diclofenac. *Arzneim-Forsch* 1996; 46: 398-400.
- Battle-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-Indometacin Study Group. J Rheumatol* 1996; 23: 1200-1206.
- Bort N, Ponsoda X, Carrasco E et al. Metabolism of aceclofenac in humans. *Drug Metab Dispos* 1996; 24: 834-841.
- Bubani G. The analgesic activity and tolerability of aceclofenac in the treatment of odontalgia: a double blind placebo controlled evaluation. *Clin Trials J* 1988; 25: 244-253.
- Cecchetin M, Cerea P, Torri G. Therapeutic efficacy of aceclofenac and diclofenac in acute knee arthroses: A study of E2-prostaglandin levels in synovial fluid and in serum. *Clin Trials J* 1988; 25: 144-151.
- Cremer J. A comparison of the pharmacokinetics of single and repeated doses of aceclofenac in young and elderly volunteers. *Br J Clin Res* 1992; 3: 97-107.
- Crema A, Crema F, Parnham MJ et al. Effect of food on bioavailability of aceclofenac tablets in healthy volunteers. *Eur J Clin Res* 1995; 7: 155-160.
- Da Fonseca AM, Bagnoli VR. A multicentre study of the efficacy and tolerability of aceclofenac in the treatment of primary dysmenorrhoea. *Rev Bras Med* 1999; 56: 169-173.
- Diaz C, Rodríguez A, Geli C, Llobet JM, Tapouet R. Comparison of aceclofenac and diclofenac in osteoarthritis pain. *Curr Ther Res* 1988; 44: 252-258.
- Diaz C, Rodríguez-de la Serna A, Geli C, Gras X. Efficacy and tolerability of aceclofenac versus diclofenac in the treatment of knee osteoarthritis: a multicentre study. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1996; 16: 17-22.
- Dingle JT, Parker M. NSAID stimulation of human cartilage matrix synthesis. *Clin Drug Invest* 1997; 14: 353-362.
- Dooley M, Spencer CM, Dunn CJ. Aceclofenac. A reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drug* 2001; 61: 1351-1378.
- Firestein GS, Boyle DL, Yu C, Zvaifler NJ. Synovial interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 balance in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 611-652.
- 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.
- Gonzales-Alvaro I, Carmona L, Diaz-Gonzalez F et al. Aceclofenac, a new nonsteroidal antiinflammatory drug, decreases the expression and function of some adhesion molecules on human neutrophils. *J Rheumatol* 1996; 23: 723-729.
- González E, de la Cruz C, de Nicolas R, Egido J, Herrero-Beaumont G. Long-term effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the production of cytokines and other inflammatory mediators by blood cells of patients with osteoarthritis. *Agents Actions* 1994; 41: 171-178.
- Grau M, Guasch J, Montero J et al. Pharmacology of potent new non-steroidal anti-inflammatory agent aceclofenac. *Arzneim-Forsch* 1991; 41: 1265-1276.
- 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: 391-399.
- Huskisson EC, Irani M, Murray F. A large prospective open label, multicentre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatoid disease. *Eur J Rheumatol Inflamm* 2000; 17: 1-7.
- Kornasoff D, Maisenbacher J, Bowdler J, Raber A. The efficacy and tolerability of aceclofenac compared to indometacin in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1996; 15: 225-230.
- Kornasoff D, Frerick H, Bowdler J, Montull E. Aceclofenac is a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1997; 16: 32-38.
- Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with use of NSAIDs. Newer versus older agents. *Drug Safety* 2004; 27: 411-420.
- Lemmel EM, Leeb B, De Bast J, Aslanidis S. Patient and physician satisfaction with aceclofenac results of the European Observational Cohort Study. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 146-153.
- Legrand E. Aceclofenac in the management of inflammatory pain. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 1347-1357.
- Lindbury P, Vojnovic I, Warner T. COX-2/COX-1 selectivity of aceclofenac in comparison with celecoxib and rofecoxib in the human whole blood assay. *Osteoarthritis Cartil* 2000; 8(Suppl.B): S40-S41.
- LLorente Melero MJ, Tenias Burillo JM, Zaragoza Marce A. Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroid anti-inflammatory drugs. *Rev Esp Enferm Dig* 2002; 94: 7-18.
- Loiz M, Blanco FJ, Von Kempis J et al. Cytokine regulation of chondrocyte function. *J Rheumatol* 1995; 22: 104-108.
- Maneiro E, Lopez-Armoda MJ, Fernandez-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: 2692-2699.
- Martel-Pelletier J, Cloutier JM, Pelletier JP. Synovial inflammatory factors in human osteoarthritis and their relevance in disease treatment with the NSAIDs aceclofenac and diclofenac. *Clin Drug Invest* 1997; 14: 226-232.
- Martin-Mola E, Gijón-Banos J, Ansoleaga JJ. Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1995; 15: 111-116.
- Movilla PG. Evaluation of the analgesic activity and tolerability of aceclofenac in the treatment of post-episiotomy pain. *Drug Exp Clin Res* 1989; 15: 47-51.
- Pasero G, Ruju G, Marcolongo R et al. Aceclofenac versus naproxen in the treatment of ankylosing spondylitis: a double-blind controlled study. *Curr Ther Res* 1994; 55: 833-842.
- Pasero G, Marcolongo R, Serni U, Parsham MJ, Ferrer F. A multicentre, double-blind comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and diclofenac in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Med Opin* 1995; 13: 305-315.
- Pavelka K, Štöfla J. Systémové nesteroidní antirevmatika. In: Pavelka K et al. *Farmakoterapie revmatických onemocnění*. Praha: Grada Publishing, 2005: 31-57.
- Perez Busquier M, Calero E, Rodríguez M et al. Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1997; 16: 154-159.
- Peris E, Bird HA, Serni U et al. Treatment compliance and safety of aceclofenac versus standard NSAIDs in patients with common arthritic disorders: a meta-analysis. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1996; 16: 37-45.
- Rovenský J, Stančíková M, Kriška M, Ferencik M, Rybár I, Lukáč J. Prostaglandíny. In: Rovenský J, Pavelka K et al. *Klinická reumatológia*. Martin: Osveta 2000: 45-54.
- Rybár I, Pavelka K. Nesteroidové antiflogistiká. In: Rovenský J, Pavelka K et al. *Klinická reumatológia*. Martin: Osveta 2000: 873-891.
- Soiz-Oldalla F. Analgesic efficacy of aceclofenac: double-blind controlled study versus placebo in odontalgia. *Curr Ther Res* 1988; 43: 900-902.
- Sangha O. Epidemiology of rheumatic disease. *Rheumatology* 2000; 39(Suppl.2): 3-12.
- Shattenkirchner 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.
- Torri G, Vignati C, Agrifoglio E et al. Aceclofenac versus piroxicam in the management of osteoarthritis of the knee: a double-blind controlled study. *Curr Ther Res* 1994; 55: 576-583.
- Villa-Alcázar LF, De Buero MA, Lenza HR, Fruitón EM. Spanish Study Group on Aceclofenac in Ankylosing Spondylitis: Aceclofenac is as safe and effective as tenoxicam in the treatment of ankylosing spondylitis: a 3 month multicentre comparative trial. *J Rheumatol* 1996; 23: 1194-1199.
- Ward DE, Veys EM, Bowdler JM, Roma J. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 656-662.
- Wassif W, Bjarnason I. A comparison of the effect of aceclofenac and diclofenac on gastrointestinal blood loss. *Br J Clin Res* 1992; 3: 109-114.
- Yamazaki R, Kawai S, Matsuzaki T et al. Aceclofenac blocks prostaglandin E2 production following its intracellular conversion into cyclooxygenase inhibitors. *Eur J Pharmacol* 1997; 329: 181-187.
- Yamazaki R, Kawai S, Mizushima Y et al. A major metabolite of aceclofenac, 4'-hydroxy aceclofenac, suppresses the production of interstitial procollagenase/proMMP-1 and pro-stromelysin-1/pro MMP-3 by human rheumatoid synovial cells. *Inflamm Res* 2000; 49: 133-138.
- Yanagawa A, Endo T, Kusakari K, Kudo T, Shimada J, Mizushima Y. Endoscopic evaluation of aceclofenac-induced gastroduodenal mucosal damage: a double-blind comparison with sodium diclofenac and placebo. *Jpn J Rheumatol* 1998; 8: 249-259.
- Žinay D, Mateička F, Rovenský J. Ankylozujúca spondylitída. In: Rovenský J, Pavelka K et al. *Klinická reumatológia*. Martin: Osveta 2000: 395-409.

**prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., FRCP  
Ing. Mária Stančíková, CSc.**

Národný ústav reumatických chorôb,  
Piešťany