

Choroba zwyrodnieniowa stawów, częsty problem pacjentów kardiologiczno-diabetologicznych

Osteoarthritis, a common problem among cardiology and diabetes patients

Jarosław Woron^{1,2}

¹ Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii oraz Gabinet Konsultacyjny Farmakologii Klinicznej

² Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków

Streszczenie

Choroba zwyrodnieniowa stawów jest najczęstszą chorobą układu ruchu. Rozwija się w wyniku zaburzenia jakości i ilości chrząstki stawowej, której zadaniem jest amortyzowanie ruchów stawu i umożliwienie przesuwania się powierzchni stawowych. Wraz z czasem, uszkodzeniu ulegają również inne struktury: kość pod chrząstką stawową, torebka stawowa, otaczające staw więzadła, ścięgna i mięśnie. Skutkiem tego są ból i sztywność stawu, a następnie zniekształcenie jego obrysów oraz ograniczenie ruchomości. Choroba zwyrodnieniowa prowadzi do pogorszenia jakości życia i niesprawności. Jednym z NLPZ, który może być stosowany w bólu zapalnym, jest aceklofenak. Jest on pochodną kwasu aminofenyllooctowego, należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, które wykazują zdolność do preferencyjnego hamowania cyklooksigenazy 2 (COX2). Lek charakteryzuje się dodatkowo plejotropowymi mechanizmami przeciwzapalnymi. *Geriatrics 2024;18:201-205. doi: 10.53139/G.20241822*

Słowa kluczowe: choroba zwyrodnieniowa, wielochorobowość, ból, aceklofenak

Abstract

Osteoarthritis is the most common disease of the musculoskeletal system. It develops as a result of a disturbance in the quality and quantity of joint cartilage, the task of which is to cushion joint movements and enable the sliding of joint surfaces. Over time, other structures are also damaged - the bone under the joint cartilage, the joint capsule, the ligaments, tendons and muscles surrounding the joint. This results in pain and stiffness of the joint, and then distortion of its outlines and limitation of mobility. Osteoarthritis leads to a deterioration in the quality of life and disability. One of the NSAIDs that can be used for inflammatory pain is aceclofenac. It is a derivative of aminophenylacetic acid, belongs to the group of nonsteroidal anti-inflammatory drugs that have the ability to preferentially inhibit cyclooxygenase 2 (COX2). The drug is additionally characterized by pleiotropic anti-inflammatory mechanisms. *Geriatrics 2024;18:201-205. doi: 10.53139/G.20241822*

Keywords: osteoarthritis, multimorbidity, pain, aceclofenac

Choroba zwyrodnieniowa (OA) stawów jest najczęstszą chorobą układu ruchu. Rozwija się w wyniku zaburzenia jakości i ilości chrząstki stawowej, której zadaniem jest amortyzowanie ruchów stawu i umożliwienie przesuwania się powierzchni stawowych. Wraz z czasem, uszkodzeniu ulegają również inne struktury: kość pod chrząstką stawową, torebka stawowa, otaczające staw więzadła, ścięgna i mięśnie. Skutkiem tego

są ból i sztywność stawu, a następnie zniekształcenie jego obrysów oraz ograniczenie ruchomości. Choroba zwyrodnieniowa prowadzi do pogorszenia jakości życia i niesprawności. Najczęściej atakuje kolana, biodra, kręgosłup, stawy palców rąk i stóp, ale może dotyczyć każdego stawu. Choroba zwyrodnieniowa jest powszechna. Można ją rozpoznać u ponad połowy osób po 40. roku życia, a niemal u co piątej osoby stwierdza się

istotne ograniczenie sprawności z jej powodu. Występuje z podobną częstością u kobiet i mężczyzn, aczkolwiek cięższe postaci dotyczą na ogół kobiet. Zmiany zwyrodnieniowe można stwierdzić na zdjęciach radiologicznych u ponad 80% osób po 55. roku życia, mogą one jednak nie dawać żadnych objawów klinicznych. Pierwsze objawy pojawiają się z reguły pomiędzy 40. a 60. rokiem życia. Mogą dotyczyć jednego, kilku lub (rzadziej) wielu stawów. Na początku objawy występują wyłącznie podczas ruchu, później mogą się pojawiać również w spoczynku i w nocy. Ból, który występuje u pacjentów z rozpoznaną OA ma charakter receptorowy mechaniczny, występujący przy ruchach stawu i ustępujący w spoczynku; nasila się zwykle pod koniec dnia. Największy problem występuje na początku ruchu (tzw. ból startowy), np. przy wstawaniu z krzesła, rozpoczynaniu chodu. Typowo ból jest odczuwalny w zajęтым stawie, rzadziej w innej lokalizacji jako tzw. ból rzutowany (konwergentny). U pacjentów z OA w przypadku zaostrzenia choroby występuje ból zapalny, co ma bardzo istotne znaczenie dla farmakoterapii. Ból zapalny występuje również w spoczynku, nasila się w nocy i w godzinach porannych, często wiąże się z wysiękiem w stawie [1-4]. Ból zapalny jest konsekwencją obronnej reakcji organizmu na infekcje, uszkodzenie tkanek lub proces autoimmunologiczny. Do bólu ostrego, w którym występuje komponent zapalny zaliczamy między innymi ból w przebiegu OA. Wieloczynnikowy mechanizm bólu w OA wymaga personalizacji wyboru stosowanych leków, tak aby nie tylko poprawić jakość życia pacjenta, ale także zmniejszyć ryzyko sensytyzacji i hiperalgezji wtórnej, co wiąże się wprost z chronifikacją

bólu. Jak już wspomniano z uwagi na mechanizm bólu, który pojawia się w przypadku zaostrzeń, u pacjentów z OA nie należy podawać paracetamolu w monoterapii. Natomiast w terapii skojarzonej w połączeniu zarówno z analgetykami nieopiodowymi, opiodowymi oraz lekami, które wolno modyfikują przebieg choroby (SYSADOA) dobrą opcją terapeutyczną jest metamizol, który z uwagi na plejotropowy efekt analgetyczny jak i antyhiperalgetyczny jest cenną opcją terapeutyczną. Z analgetyków nieopiodowych najistotniejsze znaczenie u chorego z bólem w przebiegu OA mają niesteroidowe leki przeciwzapalne. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są jednymi z najczęściej stosowanych leków w farmakoterapii bólu. Należy pamiętać, że w grupie NLPZ nie ma efektu klasy, a zatem wybór leku musi być bezwzględnie dobierany indywidualnie do pacjenta oraz charakterystyki bólu. Zastosowanie NLPZ w terapii skojarzonej z metamizolem lub opiodami pozwala na zredukowanie dawek opiodu o około 30–50%, czego bezpośrednim następstwem jest zmniejszenie częstości występowania objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem opiodów (senność, nudności, wymioty, indukowane przez opioidy zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego, zawroty głowy). Ponadto NLPZ nie powodują depresji ośrodka oddechowego, sedacji oraz nie spowalniają motoryki przewodu pokarmowego i nie upośledzają funkcji pęcherza moczowego. Mechanizm działania NLPZ związany jest przede wszystkim z zahamowaniem syntezy prostaglandyn pośredniczących w rozwoju stanu zapalnego m.in. prostaglandyny E2, której stężenie w ognisku zapalnym osiąga bardzo wysokie wartości. Pod wpływem bodźca zapalnego,

Tabela I. Czynniki jakie należy uwzględnić przy wyborze NLPZ w terapii bólu

Table I. Factors to consider when choosing NSAIDs for pain therapy

Kryterium wyboru NLPZ	Wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo analgezji
Główny mechanizm działania	Hamowanie aktywności izoform cyklooksygenazy.
Plejotropowe działania pozacyklooksygenazowe	Hamowanie aktywności biologicznej substancji p, cytokin, indukowalnej syntazy tlenu azotu, wpływ na aktywność kolagenazy.
Profil działań niepożądanych	Indywidualizacja wyboru NLPZ musi uwzględniać zarówno profil pacjenta, wielochorobowość jak i przyjmowane jednocześnie leki.
Ryzyko interakcji z innymi jednocześnie stosowanymi lekami	W przypadku stosowania NLPZ należy zwrócić uwagę zarówno na interakcje farmakokinetyczne związane z wpływem NLPZ na aktywność izoenzymów cytochromu P450 oraz na interakcje związane z sumowaniem działań niepożądanych, które dotyczą w szczególności: przewodu pokarmowego, nerek, wątroby oraz układu sercowo-naczyniowego.
Wpływ czynników zależnych od pacjenta na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania NLPZ	Czynniki modyfikującymi skuteczność i bezpieczeństwo stosowania NLPZ są: otyłość, współwystępowanie depresji, lęku oraz bezsenności.

bólowego najpierw dochodzi do degranulacji komórek efektorowych (tucznych) i do uwolnienia z ziarnistości tych komórek mediatorów, takich jak histamina, bradykinina i serotonina. Z wielowątkowości mechanizmu bólu i zapalenia jaki występuje u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową jasne jest, że leki stosowane w tym wskazaniu muszą charakteryzować się plejotropowymi mechanizmami działania. W tabeli I zebrano czynniki jakie musimy uwzględnić podczas podejmowania decyzji o wyborze NLPZ [2,4-6].

Nie bez znaczenia dla poprawnego wyboru leku jest profil działania, który musi być kompatybilny z patomechanizmem powstawania bólu z jednej strony, z drugiej musi uwzględniać istotne aspekty współchorobowości występującej u pacjenta jak i musi uwzględniać inne jednocześnie stosowane leki [1,4,5]. Szczególnej uwagi wymaga pacjent, który oprócz choroby zwyrodnieniowej jest leczony z powodu innych chorób współistniejących. Wówczas zastosowana farmakoterapia wymaga uwzględnienia wielu czynników przed dokonaniem wyboru leku analgetycznego. Najważniejsze z nich zebrano w tabeli II [2,4,6].

Dlaczego aceklofenak u pacjenta z chorobą zwyrodnieniową i wielochorobowością

Jednym z NLPZ, które mogą być stosowane w bólu zapalnym, jest aceklofenak. Jest on pochodną kwasu

aminofenylooctowego, należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, które wykazują zdolność do preferencyjnego hamowania cyklooksygenazy 2 (COX2). Lek w niewielkim stopniu wpływa na COX1 [1,2,6]. Z przeprowadzonych badań *in vitro* wynika, że aceklofenak hamuje mediatory stanu zapalnego, takie jak PGE2, interleukina 1 β (IL1 β), IL6 i TNF α , które uczestniczą w rozwoju przewlekłego stanu zapalnego, w tym zapalenia maziówki. Jednym z istotnych mediatorów stanu zapalnego, który ulega zahamowaniu przez aceklofenak, jest IL1. Aceklofenak zmniejsza syntezę tlenku azotu, który ma negatywny wpływ na funkcje chondrocytów, m.in. nasilając ich apoptozę. W badaniach wykazano także, że za wielokierunkowe działanie przeciwzapalne leku odpowiadają jego metabolity, do których aceklofenak ulega konwersji w niektórych komórkach uczestniczących w stanie zapalnym, np. w komórkach stawowych. Zahamowanie aktywności IL6 w chondrocytach przez lek i jego główny metabolit (4'-HOACE) prowadzi do redukcji procesu zapalnego. Interleukina 6 odpowiada m.in. za zwiększenie liczby i aktywności komórek zapalnych w maziówce, stymuluje proliferację chondrocytów, hamuje syntezę proteoglikanów, a także pobudza syntezę białek ostrej fazy w hepatocytach. Ponadto w tkance chrzęstnej, w której toczy się stan zapalny, aceklofenak zwiększa syntezę glikozaminoglikanu (GLAG) i hialuronianu, które należą do podstawowych składników chrząstki stawowej [7-9].

Tabela II. O czym należy pamiętać przy dokonywaniu wyboru leku u pacjenta z chorobą zwyrodnieniową i wielochorobowością

Table II. What to remember when choosing a drug for a patient with a osteoarthritis and multimorbidity

Czynnik, który powinien zostać uwzględniony przy wyborze leku stosowanego w farmakoterapii bólu u pacjenta z chorobą zwyrodnieniową i wielochorobowością	Praktyczne wnioski terapeutyczne
Defragmentacja wielochorobowości	Dobór analgetyku musi uwzględniać całe spektrum wielochorobowości, brak uwzględnienia chorób współistniejących może prowadzić do nieprawidłowego wyboru leku.
Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe i gastroenterologiczne	Personalizacja wyboru leku w oparciu o zasadę pacjent i jego ból, a nie tylko bólu pozwala na minimalizację ryzyka wystąpienia powikłań.
Depreskrypcja	Czyli modyfikacja farmakoterapii w zakresie aktualnych potrzeb terapeutycznych.
Odstawienie leków zbędnych	Brak wskazań do ich stosowania, natomiast mogą one w sposób niekorzystny modyfikować stosunek korzyści do ryzyka leków stosowanych w terapii bólu.
Unikanie leków działających probólowo	Problem probólowego działania innych leków stosowanych u pacjenta z wielochorobowością dotyczy głównie leków stosowanych w depresji, lęku i zaburzeniach snu.

Działanie chondroprotekcyjne wykazano głównie w badaniach eksperymentalnych, a także w badaniach na zwierzętach. Brak wpływu chondroprotekcyjnego jest charakterystyczny dla piroksykamu, nabumetonu, diklofenaku, a działanie hamujące na funkcje chrząstki w zależności od modelu doświadczalnego mogą wykazywać ibuprofen, indometacyna, a także naproksen, nimesulid, lornoksykam czy etorykoksyb. Wpływ NLPZ na homeostazę chrząstki stawowej potwierdzono w kilku badaniach eksperymentalnych. Chrząstka do badań była pobierana śródoperacyjnie (głowa kości udowej) od pacjentów poddawanych wszczępieniu endoprotezy stawu biodrowego z powodu zmian zwyrodnieniowych. Odpowiednio zakwalifikowane (łagodna, średnio zaawansowana i ciężka ChZS) i przygotowane (kilkudniowa hodowla z dodatkiem surowicy oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 [IGF1 – *insulin-like growth factor 1*]) skrawki chrząstki były poddawane in vitro działaniu roztworów różnych NLPZ w stężeniach zbliżonych do tych, jakie osiągają te leki w tkankach in vivo bądź wyższych.

Z praktycznego punktu widzenia istotny jest profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny aceklofenaku. Po podaniu doustnym lek wchłania się w 100%, a stężenie maksymalne jest osiągane po 1,25-3 godzinach od podania (Tmax), pokarm nie wpływa na stopień wchłaniania leku, jednak nie można zapominać, że Tmax się wydłuża. Lek nie ulega kumulacji, charakteryzuje się krótkim biologicznym okresem półtrwania (T0,5), który wynosi około 4 godzin, co ułatwia eliminację leku w ciągu doby i dodatkowo przekłada się na skrócenie czasu ekspozycji przewodu pokarmowego [7,9-11]. Aceklofenak jest wydalany głównie z moczem (70-80%) w postaci glukuronianów. Parametry eliminacyjne leku nie zmieniają się u starszych pacjentów, dlatego nie wymaga on zmiany dawkowania w tej populacji. Metabolizm aceklofenaku zachodzi w wątrobie przy udziale CYP2C9. Szybka biotransformacja leku w hepatocytach powoduje powstanie metabolitów:

- 4'-hydroksyaceklofenaku (4'-HOACE) diklofenaku (DICLO),
- 5-hydroksydiklofenaku (5-HODICLO),
- 4'-hydroksydiklofenaku (4'-HODICLO),
- 5-hydroksyaceklofenaku (5-HOACE).

Warto przypomnieć, że diklofenak jest jednym, ale nie jedynym metabolitem aceklofenaku, co w istotny sposób ma swoje odzwierciedlenie w profilu farmakologicznym tego leku [4,7-11]. Ponieważ przekształcenie aceklofenaku do aktywnych metabolitów odbywa

się przy udziale izoenzymu CYP2C9 dlatego też leki będące inhibitorami tego izoenzymu mogą spowalniać przekształcenie leku macierzystego do aktywnych metabolitów. Najczęściej stosowane leki hamujące aktywność CYP2C9 zebrano w tabeli III [6].

Tabela III. Najczęściej stosowane w praktyce klinicznej leki hamujące aktywność CYP2C9
Table III. The most commonly used drugs in clinical practice that inhibit CYP2C9 activity

Amiodaron
Flukonazol
Fluoksetyna
Fluwoksamina
Omeprazol
Sertralina
Tamoksifen
Topiramát
Kwas walproinowy

Dodatkowo występuje tu możliwość konwersji substancji macierzystej do aktywnych metabolitów w miejscach stanu zapalnego, co istotnie przedłuża i zwiększa przeciwzapalne działanie aceklofenaku.

Aceklofenak rzadziej wywołuje działania niepożądane ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego (krwawienia, perforacje) w porównaniu z konwencjonalnymi NLPZ – jest prolekiem, nieczynnym farmakologicznie w świetle przewodu pokarmowego. Jedną z możliwości do zastosowania w praktyce opcji zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych u pacjentów ze wskazaniami do stosowania NLPZ, jest stosowanie proleków, które nie wykazują działania drażniącego na śluzówkę przewodu pokarmowego. Jednym z takich leków jest aceklofenak. U pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego (n = 168) oceniano skuteczność i tolerancję aceklofenaku (200 mg/24 h) i paracetamolu (3000 mg/24 h). Do oceny stopnia nasilenia dolegliwości bólowych u pacjentów użyto wizualnej skali analogowej (VAS – *Visual Analogue Scale*), a do określenia stopnia zaawansowania ChZS zastosowano skalę Lequesne'a. Częstość działań niepożądanych była porównywalna w obu analizowanych grupach, jednak skuteczniejsze leczenie przeciwbólowe wykazano dla aceklofenaku. Zbliżone efekty kliniczne obserwuje się podczas porównania aceklofenaku w dawce 100 mg/12 h i diklofenaku 75 mg/12 h [8,9,11]. Aceklofenak może być stosowany w terapii multimodalnej bólu i zapalenia u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową. Najczęstsze połączenia wykorzystywane w praktyce zebrano w tabeli IV.

Tabela IV. Aceklofenak w farmakoterapii skojarzonej w chorobie zwyrodnieniowej stawów
Table IV. Aceclofenac in combination pharmacotherapy in osteoarthritis

Aceklofenak + miejscowe NLPZ
Aceklofenak + metamizol
Aceklofenak + analgetyki opioidowe (nie stosować kodeiny, fentanylu, metadonu)
Aceklofenak / analgetyki opioidowe + koanalgetyki
Aceklofenak + leki z grupy SYSADOA-chondroityna, glukozamina, ASU

W tabeli V zebrano argumenty, które uzasadniają stosowanie aceklofenaku jako opcji terapeutycznej w leczeniu pacjentów z chorobą zwyrodnieniową i wielochorobowością.

Ból u pacjenta z wielochorobowością musi być traktowany kontekstowo z wielu powodów. Po pierwsze inne współwystępujące choroby mogą modyfikować przebieg choroby zwyrodnieniowej. Po drugie zastosowany lek w chorobie zwyrodnieniowej nie może wpływać niekorzystnie na przebieg innych chorób, czyli każda farmakoterapia ma być skuteczna, bezpieczna i kontekstowa, a to jest pochodną wyboru leku czy leków stosowanych u leczonego pacjenta [1,2,9,11].

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Jarosław Woron

Zakład Farmakologii Klinicznej UJ CM
ul. Śniadeckich 10; 31-531 Kraków

☎ (+48 12) 424 88 81

✉ j.woron@medi-pharm.pl

Tabela V. Dlaczego aceklofenak w leczeniu pacjenta z wielochorobowością i chorobą zwyrodnieniową
Table V. Why aceclofenac in the treatment of a patient with multimorbidity and osteoarthritis

<p>Prolek – wysokie bezpieczeństwo gastroenterologiczne Efekt analgetyczny i plejotropowy efekt przeciwzapalny nie tylko związany z hamowaniem aktywności cyklooksygenazy Plejotropowy efekt działania u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową 5 aktywnych metabolitów wątrobowych leku, w tym hamowanie dynamiki przebiegu choroby zwyrodnieniowej Możliwość łączenia z innymi lekami stosowanymi w chorobie zwyrodnieniowej w terapii skojarzonej Nie wykazuje efektu hamującego w stosunku do izoenzymów cytochromu P450 – redukcja ryzyka interakcji u pacjentów z wielochorobowością Wysokie bezpieczeństwo gastroenterologiczne oraz u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią, a także u pacjentów z cukrzycą</p>
--

Piśmiennictwo/References

- Wordliczek J, Woron J, Targońska-Stępnik B i wsp. Leczenie bólu zapalnego – problem interdyscyplinarny widziany oczami reumatologa, neurologa, rehabilitanta, specjalisty medycyny bólu i farmakologa klinicznego. *Ból* 2018; 19(4), 11-26.
- red. Dobrogowski J, Wordliczek J, Woron J. *Farmakoterapia bólu*, Termedia, Poznań 2014.
- Bajwa ZH, Wootton RJ, Warfield CA. *Principles and Practice of Pain Medicine*, Mc Graw Hill, New York 2017.
- red. Malec-Milewska M, Woron J. *Kompendium Leczenia Bólu*, Medical Education, Warszawa 2017.
- DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC et al. *Pharmacotherapy*. McGrawHill, New York 2024.
- Woron J., Siwek M, Wojtasik-Bakalarz K, Gupało J. *Interakcje leków stosowanych w farmakoterapii bólu, aspekty wyłącznie praktyczne* Medical Education, Warszawa 2024.
- Taskiran M, Tasdemir A, Ayyildiz N. Acute effects of aceclofenac, COX-2 inhibitor, on penicillin-induced epileptiform activity. *Brain Res Bull* 2017;130:42-6.
- Kim E, Ihm C, Kang W. Modeling of aceclofenac metabolism to major metabolites in healthy volunteers. *Drug Metab Pharmacokinet* 2016;31:458-63.
- 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.
- Dingle JT, Parker M. NSAID stimulation of human cartilage matrix synthesis – a study of the mechanism of action of aceclofenac. *Clin Drug Invest* 1997;14:353-62.
- Blot L, Marcelis A, Devogelaer JP, Manicourt DH. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol* 2000;131:1413-21.