

Aceklofenak – wielokierunkowy mechanizm działania przeciwzapalnego

Aceclofenac and its multifactorial mechanism of anti-inflammatory action

Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Złożony charakter procesu zapalnego wymaga zastosowania leku o wielokierunkowym mechanizmie działania. Aceklofenak należy do niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) preferencyjnie hamujących cyklooksygenazę 2 (COX-2). Lek hamuje także inne mediatory zaangażowane w rozwój reakcji zapalnej, m.in. cytokiny: (TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8), tlenek azotu. Aceklofenak jest przykładem leku, który wykazuje wzmocnioną i przedłużoną aktywność przeciwzapalną także za pośrednictwem swoich metabolitów: 4'-hydroksyaceklofenaku (4'-HOACE), diklofenaku (DICLO), 5-hydroksydiklofenaku (5-HODICLO), 4'-hydroksydiklofenaku (4'-HODICLO), 5-hydroksyaceklofenaku (5-HOACE). Lek zatem nie działa wyłącznie za pośrednictwem diklofenaku, ale także przy udziale wielu substancji pochodnych, do których przekształca się również w tkance objętej stanem zapalnym. Liczne porównawcze badania kliniczne w zróżnicowanych grupach pacjentów potwierdzają jego skuteczność, a często przewagę nad innymi dostępnymi lekami z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Lek wyróżnia się bowiem lepszą tolerancją ze strony przewodu pokarmowego i działaniem chondroprotekcijnym. (*Farm Współ 2015; 8: 1-5*)

Słowa kluczowe: aceklofenak, działanie przeciwzapalne, aktywne metabolity

Summary

The complex character of the inflammatory process requires the use of a drug with a multi-target mechanism of action. Aceclofenac is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) which preferentially inhibits cyclooxygenase 2 (COX-2). Additionally, the drug inhibits numerous mediators involved in the development of inflammatory reaction, such as: cytokines TNF-alpha, IL-1, IL-6, IL-8, nitrogen oxide. This drug exhibits longer and stronger anti-inflammatory activity, also by means of its metabolites, i.e. 4'-hydroxy aceclofenac (4'-HOACE), diclofenac (DICLO), 5-hydroxy diclofenac (5-HODICLO), 4'-hydroxy diclofenac (4'-HODICLO), 5-hydroxy aceclofenac (5-HOACE). Thus, the drug is effective not only by means of diclofenac, but also by means of many derivative substances into which it is transformed also in the inflamed tissue. Many comparative clinical trials on diversified groups of patients confirm the efficacy of the drug and they often show its advantage over other available non-steroidal anti-inflammatory drugs. The drug is distinguished as being better tolerated by the alimentary tract and due to its chondroprotective effect. (*Farm Współ 2015; 8: 1-5*)

Keywords: aceclofenac, anti-inflammatory action, active metabolites

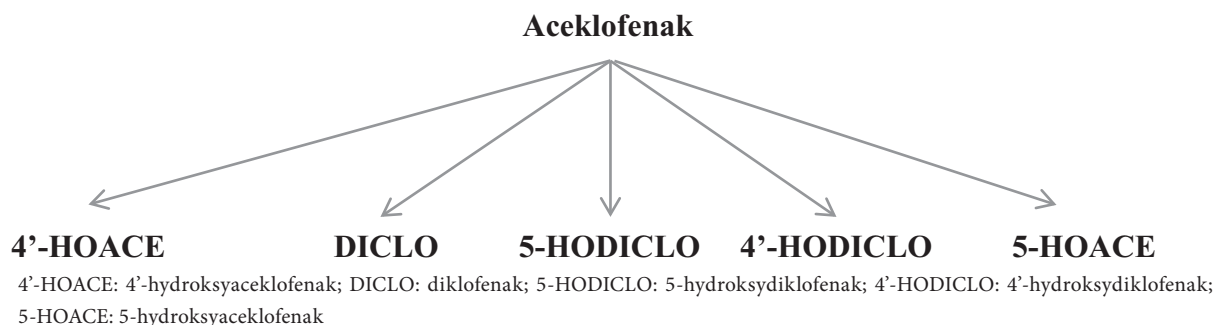
Reakcja zapalna inicjowana jest czynnikiem uszkadzającym (fizycznym, chemicznym, biologicznym) i charakteryzuje się bardzo złożonym mechanizmem [1,2]. Jedną z ciekawszych opcji terapeutycznych w lecze-

niu chorób o podłożu zapalnym jest aceklofenak, który należy do niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) preferencyjnie hamujących cyklooksygenazę 2 (COX-2) [3]. Cyklooksygenaza 1 (COX-1) jest enzymem

konstytutywnym, katalizującym przemianę metaboliczną kwasu arachidonowego do prostaglandyn, które są niezbędne w procesach fizjologicznych. COX-2 jest natomiast formą indukowaną przez bodziec zapalny. Hamowanie cyklooksygenazy prowadzi do redukcji wytwarzania związków odpowiedzialnych za rozwój procesu zapalnego. Należą do nich prostaglandyny PGE₂, PGF₂, PGD₂ oraz tromboksan TXA₂. Aceklofenak poza hamowaniem tworzenia metabolitów kwasu arachidonowego wpływa także na inne mediatory zaangażowane w rozwój reakcji zapalnej, do których należą tlenek azotu (NO) oraz cytokiny: TNF-alfa (ang. *tumor necrosis factor*), IL-1 (interleukina 1), IL-6 (interleukina 6), IL-8 (interleukina 8). TNF-alfa powstaje głównie w makrofagach i monocytach, ale także w neutrofilach, komórkach tucznych, fibroblastach i keratynocytach. Wzrost wydzielania TNF-alfa determinuje rozwój procesu zapalnego w reumatoidalnym zapaleniu stawów. TNF-alfa przez połączenie z odpowiednimi receptorami (TNF-R1, TNF-R2) wywiera wielokierunkowy wpływ na komórki prowadząc do zwiększonej cytotoxyczności m.in. makrofagów, monocytów, granulocytów kwasochłonnych, nasilonej przemiany kwasu arachidonowego do prostaglandyn i leukotrienów. Powoduje także degranulację neutrofilów i odpowiada za wzrost syntezy cytokin: interleukiny 1, która jest jedną z głównych cytokin zaangażowanych w proces zapalny [4]. IL-1 (IL-1alfa i IL-1beta) jest wydzielana przez monocyty, makrofagi, limfocyty B i T, komórki śródbłonna, chondrocyty, komórki glejowe. IL-1 pobudzając syntezę fosfolipazy A₂ bezpośrednio wpływa na uwalnianie z błon komórkowych kwasu arachidonowego, który dalej ulega przemianom do prostanoidów. IL-1 odpowiada także za pobudzenie ośrodku termoregulacji w ośrodkowym

układzie nerwowym i wzrost temperatury. W efekcie jej działania dochodzi m.in. do zwiększonej przepuszczalności śródbłonna naczyń, powstawania skrzepów, zwiększonego przylegania limfocytów i granulocytów obojętnochłonnych do śródbłonna naczyń, indukcji syntezy interleukiny 6 (IL-6) w fibroblastach i endotelium [2, 4]. IL-6 jest silną cytokiną, wydzielaną głównie przez monocyty i makrofagi, a wytwarzana długotrwale w nadmiarze sprzyja przetrwałej odpowiedzi zapalnej. Jest endogennym pirogenem i pobudza wątrobową syntezę białek ostrej fazy. U osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów stwierdza się wyższe stężenie IL-6 we krwi i w płynie stawowym. Interleukina 6 przyczynia się do przerostu błony maziowej i zmian destrukcyjnych w obrębie stawu oraz stymuluje proliferację chondrocytów [5]. Interleukina 8, kolejna cytokina prozapalna, jest wytwarzana m.in. przez makrofagi, monocyty i synowocyty. IL-8 pobudza chemotaksję neutrofilów i limfocytów. W wielu jednostkach chorobowych może służyć jako marker nasilenia reakcji zapalnej. Aceklofenak redukuje także zwiększoną podczas stanu zapalnego syntezę tlenku azotu, działającego negatywnie na funkcje chondrocytów [6] i działa protekcyjnie na chrząstkę stawową poprzez wzrost syntezy glikozaminoglikanu (GAG) i hialuronianu [3,7].

Aceklofenak jest stosowany w objawowym leczeniu bólu i stanów zapalnych w chorobie zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnym zapaleniu stawów oraz zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa [8]. Wieloczynnikowe działanie aceklofenaku jest możliwe dzięki licznym metabolitom. Lek ulega biotransformacji do wielu pochodnych, do których należą: 4'-hydroksyaceklofenak, diklofenak, 5-hydroksydiklofenak, 4'-hydroksydiklofenak i 5-hydroksyaceklofenak (rycina 1) [9].



Rycina 1. Metabolity aceklofenaku [9]

Figure 1. Metabolites of aceclofenac [9]

Aceklofenak dzięki konwersji substancji macierzystej w powyższe metabolity, także w komórkach objętych stanem zapalnym (monocyty, komórki reumatoidalnej maziówki), wykazuje wzmocnione i przedłużone działanie przeciwzapalne w tkankach docelowych [10-13]. Biotransformacja aceklofenaku u szczurów prowadzi do powstania metabolitów w innych proporcjach [14], stąd trudno ekstrapolować wyniki badań dla tego leku przeprowadzonych na modelu zwierzęcym bezpośrednio na ludzi. Kołodziejczyk i wsp. w artykule dotyczącym porównania niesteroidowych leków przeciwzapalnych wykazują, iż mechanizm działania aceklofenaku ogranicza się jedynie do aktywności poprzez aktywny metabolit: diklofenak [15], co nie do końca jest w zgodzie z wynikami badań, potwierdzającymi aktywność przeciwzapalną samego aceklofenaku oraz jego innych metabolitów [10,11,16]. Henrotin i wsp. [10] analizowali w swoich badaniach *in vitro* wpływ aceklofenaku oraz jego dwóch głównych metabolitów: 4'-hydroksyaceklofenaku i diklofenaku na aktywność cyklooksygenaz i produkcję następujących mediatorów zapalenia maziówki: tlenu azotu, prostaglandyny E₂, interleukiny 1β (IL-1β), interleukiny 6, interleukiny 8. Badania wykonano na wyizolowanych chondrocytach (komórkach chrzęstnych), zarówno zdrowych, jak i objętych stanem zapalnym. Aceklofenak efektywnie zmniejszał produkcję PGE₂ oraz IL-6. Interleukina 6 jest jedną z ważniejszych cytokin biorących udział w procesie zapalnym stawów. 4'-hydroksyaceklofenak hamował produkcję NO, która była stymulowana przez lipopolisacharyd (LPS) oraz IL-1beta. Diklofenak nie obniżał poziomu tlenu azotu przy stymulacji jedynie IL-1β. 4'HOACE zmniejszał poziom IL-8 o 45%. Takiego działania nie wykazywał aceklofenak i diklofenak. Ponadto wykazano, że 4'-hydroksyaceklofenak i diklofenak hamowały syntezę PGE₂ w krwinkach i chondrocytach. Wszystkie trzy związki (aceklofenak, diklofenak i 4'-HOACE) obniżały ekspresję mRNA interleukiny-1β. Badanie potwierdziło także, że aceklofenak i 4'-HOACE preferencyjnie zmniejszały aktywność COX-2 [10].

Udział głównego metabolitu aceklofenaku w działaniu przeciwzapalnym leku potwierdzili także Akimoto i wsp. [16]. Badacze wykazali na króliczych chondrocytach i synowiocytach, że 4'-HOACE hamował syntezę proenzymów dwóch metaloproteinaz, których nadekspresję stwierdza się w zapaleniu stawów. Metaloproteinazy macierzy (MMP) należą do enzymów proteolitycznych, zawierających związany

jon metalu (gł. cynku) [17]. 4'-hydroksyaceklofenak zmniejszał syntezę prokolagenazy (pro-MMP-1) oraz prostromelizyny (pro-MMP-3), i to zarówno syntezę podstawową, jak i stymulowaną interleukiną-1β w komórkach reumatoidalnej maziówki. Diklofenak oraz 4'-hydroksydiklofenak nie wykazały takiego działania. 4'-hydroksyaceklofenak dodatkowo hamował proliferację synowiocytów (komórek błony maziowej torebki stawowej). Badanie to potwierdziło, iż mechanizm działania aceklofenaku jest bardziej złożony i w pewnym stopniu wynika z aktywności chondroprotektynowej metabolitu: 4'-hydroksyaceklofenaku [16].

Przypuszczenie zatem, że za działanie aceklofenaku odpowiada jedynie diklofenak i hydroksydiklofenak nie jest do końca uzasadnione w oparciu o wyniki powyższych badań, a także analizę farmakokinetyki leku. Ocena stężeń w osoczu znakowanej postaci aceklofenaku (¹⁴C-ACE), podanego doustnie w dawce 100 mg, wykazała, że po czasie t_{max} (czas wystąpienia stężenia maksymalnego leku), a więc ok. 1,25-3 h, stwierdzono następujący udział procentowy ACE i 4'HOACE: 66,1% i 23,2% (wartości średnie). Diklofenaku było zaledwie 5,8% [9].

W licznych porównawczych badaniach klinicznych w zróżnicowanych grupach pacjentów potwierdzono skuteczność aceklofenaku, a często przewagę nad innymi dostępnymi lekami z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Lek wyróżnia się m.in. lepszą tolerancją ze strony przewodu pokarmowego [18]. Przykładem jest randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie Pareek i wsp. [19] przeprowadzone u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów (n = 247), w którym porównywano zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo aceklofenaku, podawanego w dawce 100 mg/12 h oraz diklofenaku w dawce 75 mg/12 h. Ocena porównawcza obu schematów leczenia przeprowadzona w trzech punktach czasowych (po 2, 4 i 8 tygodniach terapii) wykazała istotną przewagę aceklofenaku. Zaobserwowano mniej działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, takich jak uczucie dyskomfortu, dyspepsja i bóle brzucha. Dodatkowo pacjenci leczeni aceklofenakiem uzyskali lepsze wyniki w skali WOMAC (*Western Ontario MacMaster*) i w skali Likerta [19]. Wieloośrodkowe badanie Pasero i wsp. [20] wykonane u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów (n = 342) wykazało, że w grupie leczonej aceklofenakiem (100 mg/12 h) było mniej działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (13 vs. 17%) i uzyskano lepszy wynik

w pomiarze siły uścisku w porównaniu do pacjentów otrzymujących diklofenak (50 mg/8 h) [20]. Trzecie badanie kliniczne porównujące oba leki zostało przeprowadzone z udziałem 397 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego [21]. W grupie chorych leczonych aceklofenakiem zaobserwowano mniej działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i w ocenie pacjentów - lepsze działanie przeciwbólowe [21]. Kolejne wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badania wykazujące lepszą skuteczność i/lub bezpieczeństwo aceklofenaku dotyczyły pacjentów:

- z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (n = 310) otrzymujących indometacynę (100 mg/24 h) lub aceklofenak (100 mg/12 h) [22],
- z reumatoidalnym zapaleniem stawów (n = 237) leczonych tenoksykamem (20 mg/24 h) lub aceklofenakiem (100 mg/12 h) [23],
- z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego (n = 374) otrzymujących naproksen (500 mg/12 h) lub aceklofenak (100 mg/12 h) [24],
- z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego (n = 240) leczonych piroksykamem (20 mg/24 h) lub aceklofenakiem (100 mg/12 h) [25],
- z reumatoidalnym zapaleniem stawów (n = 169)

otrzymujących ketoprofen (50 mg/8 h) lub aceklofenak (100 mg/12 h) [26],

- z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego (n = 168) leczonych paracetamolem (1000 mg/8 h) lub aceklofenakiem (100 mg/12 h) [27].

Podsumowując, wiele badań klinicznych potwierdza dobrą skuteczność aceklofenaku w leczeniu chorób, które stanowią wskazania do jego stosowania. Należy zauważyć, że wielokierunkowe działanie przeciwzapalne aceklofenaku i jego metabolitów opiera się na hamowaniu cyklooksyzogenazy 2, ale także innych mediatorów stanu zapalnego. Dodatkową zaletą leku jest działanie chondroprotekcyjne, które przypisuje się metabolitowi 4'-HOACE.

Konflikt interesów/Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji

✉ Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji

Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 57

✉ szalekedyta@wp.pl

Piśmiennictwo:

1. Karpel E. Mediatory ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej – znaczenie w praktyce klinicznej intensywnej terapii. *Anestezjologia Intensywna Terapia*; 2001, 3, 181-190.
2. Całkosiński I, Dobrzyński M, Całkosińska M, Seweryn E, Bronowicka-Szydełko A, Dzierżba K, Ceremuga I, Gamian A. Charakterystyka odczynu zapalnego. *Postepy Hig Med Dosw. (online)*, 2009; 63: 395-408.
3. Szalek E, Grzeskowiak E. Aceklofenak – NLPZ preferencyjnie hamujący cyklooksyzogenazę 2 o działaniu chondroprotekcijnym. *G E R I A T R I A* 2012; 6: 158-165.
4. Janiec W. (red.). *Farmakodynamika*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2008.
5. Kontny E, Maśliński W. Interleukina 6 – znaczenie biologiczne i rola w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2009; 47, 1: 24-33.
6. Maneiro E, López-Armada MJ, Fernández-Sueiro JL, Lema B, Galdo F, Blanco FJ. Aceclofenac increases the synthesis of interleukin 1 receptor antagonist and decreases the production of nitric oxide in human articular chondrocytes. *J Rheumatol.* 2001 Dec;28(12):2692-9.
7. Blot L, Marcellis 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 Dec;131(7):1413-21.
8. http://www.gedeonrichter.pl/gedeonrichter/dane/pdf/2014_07_04_Biofenac_FCT_PIL_PL_18405_scanned.pdf
9. Bort R, Ponsoda X, Carrasco E, Gómez-Lechón MJ, Castell JV. Metabolism of aceclofenac in humans. *Drug Metab Dispos.* 1996 Aug;24(8):834-41.
10. Henrotin Y, de Leval X, Mathy-Hartet M, Mouithys-Mickalad A, Deby-Dupont G, Dogné JM, Delarge J, Reginster JY. In vitro effects of aceclofenac and its metabolites on the production by chondrocytes of inflammatory mediators. *Inflamm Res.* 2001 Aug;50(8):391-9.

11. Yamazaki R, Kawai S, Matsumoto T, Matsuzaki T, Hashimoto S, Yokokura T, Okamoto R, Koshino T, Mizushima Y. Hydrolytic activity is essential for aceclofenac to inhibit cyclooxygenase in rheumatoid synovial cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999 May;289(2):676-81.
12. Yamazaki R, Kawai S, Matsuzaki T, Kaneda N, Hashimoto S, Yokokura T, Okamoto R, Koshino T, Mizushima Y. Aceclofenac blocks prostaglandin E2 production following its intracellular conversion into cyclooxygenase inhibitors. *Eur J Pharmacol.* 1997 Jun 25;329(2-3):181-7.
13. Reginster JY, Paul I, Henrotin Y. What is the role of aceclofenac in the therapeutic arsenal against chronic osteoarthritis pathologies? *Rev Med Liege.* 2001 Jul;56(7):484-8.
14. Noh K, Shin BS, Kwon KI, Yun HY, Kim E, Jeong TC, Kang W. Absolute bioavailability and metabolism of aceclofenac in rats. *Arch Pharm Res.* 2015 Jan;38(1):68-72.
15. Kołodziejczyk MK, Nachajski M. Poprawa skuteczności niesteroidowych leków przeciwzapalnych – czy zawsze z sukcesem? *eReumatologiaNews.* 1-7.
16. Akimoto H, Yamazaki R, Hashimoto S, Sato T, Ito A. 4'-Hydroxy aceclofenac suppresses the interleukin-1-induced production of promatrix metalloproteinases and release of sulfated-glycosaminoglycans from rabbit articular chondrocytes. *Eur J Pharmacol.* 2000; 401(3):429-36.
17. Wysocka A, Giziński S, Lechowski R. Metaloproteinazy macierzy – ich struktura oraz znaczenie. *Życie Weterynaryjne.* 2014; 89(3): 223-7.
18. Legrand E. Aceclofenac in the management of inflammatory pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2004 Jun;5(6):1347-57.
19. Pareek A, Chandanwale AS, Oak J, Jain UK, Kapoor S. 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 May;22(5):977-88.
20. Pasero G, Marcolongo R, Serni U, Parnham MJ, Ferrer F. A multi-centre, double-blind comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and diclofenac in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin.* 1995;13(6):305-15.
21. Ward DE, Veys EM, Bowdler JM, Roma J. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 1995 Nov;14(6):656-62.
22. Batlle-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 Indomethacin Study Group. *J Rheumatol.* 1996 Jul;23(7):1200-6.
23. Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Ansoleaga JJ. Comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and tenoxicam in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 1996 Sep;15(5):473-7.
24. Kornasoff D, Frerick H, Bowdler J, Montull E. Aceclofenac is a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 1997 Jan;16(1):32-8.
25. Pérez Busquier M, Calero E, Rodríguez M, Castellon Arce P, Bermudez A, Linares LF, Mesa J, Fernandez Crisostomos C, Garcia C, Garcia Lopez A, et al. Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 1997 Mar;16(2):154-9.
26. Martín-Mola E, Gijón-Baños J, Ansoleaga JJ. Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 1995;15(3):111-6.
27. Batlle-Gualda E, Román Ivorra J, Martín-Mola E, Carbonell Abelló J, Linares Ferrando LF, Tornero Molina J, Raber Béjar A, Fortea Busquets J. Aceclofenac vs paracetamol in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee: a double-blind 6-week randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007 Aug;15(8):900-8.