



dr n. med. Ewa Walewska

Rheuma Medicus,
Specjalistyczne Centrum
Reumatologii i Osteoporozy



dr n. med. Krzysztof Rell

Klinika Chorób Wewnętrznych
i Kardiologii, Warszawski
Uniwersytet Medyczny

Leczenie choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego z zastosowaniem acemetacyny

Treatment of knee osteoarthritis with acemetacin

Dr n. med. Ewa Walewska¹

Dr n. med. Krzysztof Rell²

¹ Rheuma Medicus, Specjalistyczne Centrum Reumatologii i Osteoporozy
Dyrektor medyczny: dr n. med. Maria Rell-Bakalarska

² Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Piotr Pruszczyk

WSTĘP

Ostatnie 2 lata, upływające w cieniu pandemii COVID-19, skutkują poważnymi zmianami w zachowaniach społecznych i sposobie świadczenia pracy. Obawa przed infekcją, ograniczenie kontaktów społecznych, wprowadzenie pracy zdalnej, wymagającej wielogodzinnego pozostawania przed ekranem komputera, nasiliły nie tylko problem izolacji społecznej, ale i – przede wszystkim – wpłynęły na znaczne ograniczenie aktywności fizycznej wielu osób. To z kolei skutkuje dramatycznym wzrostem częstości objawowej choroby zwyrodnieniowej stawów [1]. Podstawowe zmiany patologiczne w przebiegu choroby zwyrodnieniowej dotyczą degeneracji i utraty chrząstki stawowej, zmian zapalnych w błonie maziowej stawów oraz powstawania wtórnych zmian wytwórczych w nasadach kostnych. Dolegliwości bólowe towarzyszące zmianom degeneracyjnym znacznie obniżają jakość życia chorych. Podstawowymi lekami stosowanymi w terapii choroby zwyrodnieniowej są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) [2]. Celem artykułu jest podkreślenie konieczności indywidualizacji wyboru leku przeciwbólowego na podstawie opisu przypadku pacjenta.

OPIS PRZYPADKU

60-letni mężczyzna zgłosił się do Poradni Reumatologicznej z powodu nasilających się od kilku miesięcy przewlekłych dolegliwości bólowych stawów kolanowych. Ból,

STRESZCZENIE

Podstawowymi lekami w chorobie zwyrodnieniowej są niesteroidowe leki przeciwzapalne. Wytyczne nie wskazują żadnego preparatu jako preferowanego w rozpoczynaniu leczenia. Lek przeciwzapalny powinien być dobrany indywidualnie, w zależności od wieku pacjenta, współistniejących chorób oraz przeciwwskazań do stosowania poszczególnych preparatów. W przypadku pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka kardiologicznego konieczne jest zapewnienie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego przez odpowiedni dobór leku przeciwzapalnego i/lub modyfikację farmakoterapii kardiologicznej.

SŁOWA KLUCZOWE

niesteroidowe leki przeciwzapalne, choroba zwyrodnieniowa stawów, staw kolanowy, acemetacyna, bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

połączone ze sztywnością stawów i słyszalnymi trzeszczeniami przy ruchu, pojawiał się rano, zdecydowanie nasilał się przy korzystaniu ze schodów, nieco ustępował w ciągu dnia, ale utrudniał wstawanie od biurka i zdecydowanie zniechęcał chorego do podejmowania jakiegokolwiek aktywności fizycznej. Pacjent zauważył, że objawy nasiliły się po wprowadzeniu pracy zdalnej, z którą wiązał również zmianę nawyków żywieniowych i zwiększenie masy ciała. Obecnie przy wzroście 182 cm waży 120 kg (BMI = 36,23). Chory, leczony dotychczas z powodu nadciśnienia tętniczego i hipercholesterolemii, przyjmował następujące leki: ramipryl w dawce 10 mg/24 h, amlodypinę 5 mg/24 h, indapamid 1,5 mg/24 h, rozuwastatynę 10 mg/24 h. Zapytany o złe nawyki pacjent negował palenie papierosów, podawał natomiast, że w dni weekendowe dość regularnie spożywa alkohol (najczęściej wino) w ilości ok. 3–4 kieliszków.

Pacjent miał wykonywane niedawno badania w ramach medycyny pracy, poza utrzymującym się podwyższonym stężeniem cholesterolu nie wykazano nieprawidłowości, wskaźniki stanu zapalnego (OB, CRP) oraz stężenie kwasu moczowego były prawidłowe. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono zwiększonej ilości płynu w stawach kolanowych, stawy były stabilne, objawy łąkotkowe ujemne. Badanie radiologiczne obu stawów kolanowych wykonane w pozycji stojącej wykazało zwężenia szpar stawowych w przedziałach bocznych (zmiany bardziej zaawansowane po stronie lewej), z obecnością zmian zwyrodnieniowo-wytwórczych na krawędziach kostnych.

Rozpoznanie choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych nie budziło więc żadnych wątpliwości, pacjent nie wymagał dalszej diagnostyki reumatologicznej [3].

Z chorym omówiono zasady postępowania nefarmakologicznego – w celu redukcji masy ciała zaproponowano korektę diety i zalecono zwiększenie aktywności fizycznej [4] – pacjent zadeklarował, że 2–3 razy w tygodniu będzie chodził na basen. W leczeniu zastosowano acemetacynę w postaci leku o przedłużonym uwalnianiu w dawce 90 mg 2 razy dziennie przez 14 dni. Już po kilku dniach leczenia pacjent odczuł wyraźną poprawę w zakresie dolegliwości, po 2 tygodniach terapii zalecono stosowanie leku tylko doraźnie, w razie nasilonych dolegliwości bólowych.

KOMENTARZ REUMATOLOGA

Niesteroidowe leki przeciwzapalne są podstawowymi lekami stosowanymi w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów, rekomendowanymi zarówno przez europejskie, jak i amerykańskie towarzystwa reumatologiczne [2]. Żadne z zaleceń nie rekomenduje wyboru określonego leku. Lek przeciwzapalny powinien być dobrany indywidualnie, w zależności od wieku pacjenta, współistniejących chorób oraz przeciwwskazań do stosowania poszczególnych preparatów.

Jedną z najważniejszych przesłanek do wyboru terapii jest wiek pacjenta. Z wiekiem zachodzą zmiany fizjologiczne zmieniające farmakokinetykę i farmakodynamikę leków. Główne zmiany obejmują zmniejszenie zawartości wody w tkankach (z 61% u osób w wieku 20–30 lat do 52% po 60. r.ż.), zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej, zmniejszenie przepływu nerkowego, zmniejszenie metabolizmu wątrobowego obejmującego procesy I fazy z udziałem enzymów z grupy cytochromu P450. Co ciekawe, z wiekiem nie obserwuje się zmiany aktywności enzymów wątrobowych obejmujących reakcje II fazy (jak glukuronizacja czy acetylacja).

Spośród badanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych jedynym lekiem, który podlega wyłącznie metabolizmowi wątrobowemu II fazy, jest acemetacyna. Pozostałe leki (np. diklofenak, naproksen, celekoksyb) podlegają zarówno procesom I, jak i II fazy bądź wyłącznie I fazy (ibuprofen), stąd u pacjentów po 60. r.ż. czas ich działania może się wydłużyć, zwiększając ryzyko działań niepożądanych oraz występowania interakcji lekowych [5]. Acemetacyna ze względu na swój metabolizm wątrobowy wykazuje niższe ryzyko wystąpienia interakcji lekowych i może być lekiem z wyboru u pacjentów stosujących wiele leków [5]. Również w przypadku chorych, u których nie możemy być pewni, że całkowicie powstrzymają się od spożycia alkoholu, w przypadku zastosowania acemetacyny, metabolizującej się innym torem wątrobowym niż alkohol, ryzyko wystąpienia interakcji będzie niższe [5].

Acemetacyna, uznawana za prolek indometacyny, wykazuje znacznie mniejszy wpływ na blokowanie cyklooksygenazy 1 w śluzówce żołądka niż jej aktywny metabolit, a co za tym idzie – powoduje trzykrotnie mniej powikłań gastroenterologicznych niż indometacyna [6]. W randomizowanych, wielośrodkowych badaniach klinicznych acemetacyna stosowa-

ABSTRACT

The principle therapeutics in osteoarthritis treatment are non-steroidal anti-inflammatory drugs. The guidelines do not indicate any preparation as the preferred in initiation of the treatment. The anti-inflammatory drug should be selected individually, depending on the patient's age, comorbidities and contraindications to the use of particular drug. In patients with cardiac risk factors, it is necessary to ensure cardiovascular safety by appropriate selection of an anti-inflammatory drug and/or modification of cardiac pharmacotherapy.

KEY WORDS

non-steroidal anti-inflammatory drugs, osteoarthritis, knee joint, acemetacin, cardiovascular safety

na w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego w dawce 90 mg 2 razy dziennie wykazuje podobną skuteczność i bezpieczeństwo jak selektywny inhibitor cyklooksygenazy 2 – celekoksyb (w dawce 2 × 200 mg) [7].

KOMENTARZ KARDIOLOGA

Wszystkie NLPZ (z wyjątkiem kwasu acetylosalicylowego) mogą powodować powikłania sercowo-naczyniowe (SN). Wynika to z ich mechanizmu działania – zahamowania cyklooksygenazy COX-2 i wytwarzania prostacykliny w komórkach śródbłonna przy niewystarczającym zahamowaniu enzymu COX-1 i wytwarzania tromboksanu w płytkach krwi [8]. Podczas leczenia NLPZ należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami układu krążenia lub z czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Najczęściej po NLPZ obserwujemy wzrost ciśnienia tętniczego, zaostrzenie niewydolności krążenia i zwiększone ryzyko zawału/udar mózgu. Ryzyko SN podczas leczenia acemetacyną wydaje się umiarkowane, jednak wyniki oparte są na nielicznych, małych badaniach [9]. W jednym z badań przeprowadzonym u 92 pacjentów leczonych acemetacyną działania niepożądane ze strony układu krążenia wystąpiły w przypadku 4,4% osób [9]. W projekcie SOS oceniającym bezpieczeństwo NLPZ ryzyko względne zawału serca po

acemetacynie było jednym z najniższych, ale wyniki oparto na nielicznych badaniach [10].

Ryzyko powikłań SN po NLPZ można zmniejszyć, wykluczając z terapii osoby z przeciwwskazaniami, kontrolując ciśnienie, modyfikując czynniki ryzyka, redukując czas leczenia i dawkę leku [11]. U opisywanego pacjenta należy kontrolować ciśnienie tętnicze i zwiększyć dawkę amlodypiny do 10 mg/24 h. Istotne jest obniżenie ciśnienia jeszcze przed rozpoczęciem leczenia. Ryzyko SN zmniejszą: normalizacja stężenia cholesterolu (rozuwastatyna 20 mg/24 h), ograniczenie spożycia alkoholu, redukcja nadwagi, rzucenie palenia – w przypadku osób palących. Wszystkie te działania mogą wyraźnie zmniejszyć ryzyko powikłań kardiologicznych podczas stosowania każdego NLPZ, w tym acemetacyny. Zawsze obowiązują indywidualna ocena potencjalnego ryzyka i korzyści, a także ściśle monitorowanie działań niepożądanych.

Adres do korespondencji

dr n. med. Ewa Walewska
Rheuma Medicus, Specjalistyczne Centrum Reumatologii i Osteoporozy
02-118 Warszawa, ul. Pruszkowska 6

Piśmiennictwo

1. Quicke J, Conaghan P, Corp N et al. Osteoarthritis year in review 2021: epidemiology & therapy. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022; 30(2): 196-206.
2. Overton C, Nelson AE, Neogi T. Osteoarthritis Treatment Guidelines from Six Professional Societies: Similarities and Differences. *Rheum Dis Clin North Am*. 2022; 48(3): 637-57.
3. Zhang W, Doherty M, Peat G et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(3): 483-9.
4. Osthoff A-KR, Niedermann K, Braun J et al. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77(9): 1251-60.
5. Ribeiro H, Rodrigues I, Napoleão L et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), pain and aging: Adjusting prescription to patient features. *Biomed Pharmacother*. 2022; 150: 112958.
6. Chou C, Tsai Y. A double-blind, randomized, controlled parallel group study evaluating the efficacy and safety of acemetacin for the management of osteoarthritis. *Int J Clin Pharmacol Res*. 2002; 22(1): 1-6.
7. Leeb B, Bucsi L, Keszthelyi B et al. Behandlung der gonarthrose. *Der Orthopäde*. 2004; 33(9): 1032-41.
8. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A et al.; American Heart Association. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2007; 115: 1634-42.
9. Gallacchi G, Hodinka L. [Randomized, double blind, multicentre, parallel group study to compare efficacy and safety of acemetacin and indometacin in patients with activated osteoarthrosis of the knee]. *Praxis (Bern 1994)*. 2009; 98: 635-42.
10. Masclee GMC, Straatman H, Arfè A et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS ONE*. 2018, 13(11): e0204746.