

# Známe a neznáme fakty o diklofenaku

PharmDr. Andrea Gažová<sup>1</sup>, prof. PharmDr. Ján Kyselovič, CSc.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK, Bratislava

<sup>2</sup>Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

**Bolesť je celosvetový problém. Odhady naznačujú, že 20 % dospeljej celosvetovej populácie trpí bolesťou a 10 % z nich sú každoročne novodiagnostikovaní pacienti s chronickou bolesťou. Prevalencia bolesti sa zvyšuje s vekom populácie a terapia bolesti je globálnou prioritou. Diklofenak zaradujeme medzi nesteroidné antiflogistiká. Okrem akútnej bolesti sa indikuje aj na bolesť chronickú, hlavne na liečbu bolesti pri osteoartróze alebo reumatoidnej artritíde. Existujú dve formy systémovo podávaného diklofenaku – sodná a draselná soľ. Diklofenak je k dispozícii aj v niekoľkých rôznych topických formách – gél, krém, masť alebo náplasti. Ak sú rešpektované indikácie a kontraindikácie diklofenaku, je tento liek účinný a bezpečný v rámci terapie bolesti.**

**Kľúčové slová:** nesteroidné antiflogistiká, lieková forma, diklofenak

## Known and unknown facts about diclofenac

**Pain is an enormous problem globally. Estimates suggest that 20 % of adults suffer from pain globally and 10 % are newly diagnosed with chronic pain each year. The pain prevalence is increasing with an ageing population and pain management is a global health priority. Diclofenac is a non-steroidal anti-inflammatory drug. It is used to treat mild to moderate pain, or signs and symptoms of osteoarthritis or rheumatoid arthritis. There are two form of oral diclofenac – diclofenac sodium and diclofenac potassium. Diclofenac has been available in several different topical formulations – gel, cream, ointment or patches. If we accepted indication and contraindication of diclofenac, this drug is effective in the pain treatment.**

**Key words:** nonsteroidal anti-inflammatory drug, drugs form, diclofenac

Prakt. lekár., 2017; 7(1): 28–29

Bolesť je fyziologický, subjektívny a nepríjemný pocit, ktorý je vo väčšine prípadov signálom akútneho alebo chronického poškodenia. Akútnou bolesťou môže organizmus signalizovať nedostatok látok potrebných pre život (hypoglykémia), zhoršenie základných fyziologických funkcií (dehydratácia) alebo poškodenie tkaniva (1).

Dlhšie trvajúcou bolesťou organizmus upozorňuje na progresiu patofyziologických procesov rôznej úrovne. V tomto prípade zodpovedajúce mozgové centrá dostávajú opakovaný signál o bolestivom mieste, ktorý zo začiatku nemusíme vôbec vnímať, ale neskôr sa stane súčasťou každodenného života. Chronická bolesť je prítomná pri mnohých ochoreniach, svojou silou dominujú onkologické bolesti, ale typická je aj pre ortopedické ochorenia či anomálie v gastrointestinálnom, respiračnom alebo kardiovaskulárnom systéme (2).

Na základe rôznych epidemiologických sledovaní sa považuje bolesť za celosvetový zdravotnícky problém. Vo všeobecnosti môžeme povedať, že počas roka jeden z piatich dospelých trpí bolesťou a jeden z desiatich dospelých má diagnostikovanú chronickú bolesť. Symptómy bolesti sa objavujú u každého, ignorujúc pohlavie, vek, etniku či endemickú oblasť. Prejavy bolesti sú síce subjektívne, ale ich dôsledkom sú aj objektívne znaky, ako depresia, neschopnosť pracovať či komplexné narušenie sociálnych vzťahov a v neposlednom rade suicidálne sklony pacienta. Preto, vzhľadom na dostupnosť a účinnosť analgetík, je potrebné každú bolesť liečiť (3, 4).

Najčastejšie sa používajú nesteroidné analgetiká a antiflogistiká, ktoré sa rozdeľujú podľa chemickej štruktúry, ale zrozumiteľnejšie je delenie podľa ich miery inhibície prozápalového enzýmu cyklooxygenázy 2. Miera inhibície cyklooxygenázy odzrkadľuje nielen farmakologický profil liečiva, ale aj jeho možné nežiaduce účinky. Podľa selektivity delíme nesteroidné antiflogistiká na neselektívne, teda okrem inhibície cyklooxygenázy 2 inhibujú aj cyklooxygenázu 1, preferenčné analgetiká, ktoré prednostne inhibujú cyklooxygenázu 2 a selektívne inhibitory cyklooxygenázy 2. Čím vyššia je miera inhibície cyklooxygenázy 1 (konštitutívna forma), tým je väčšia miera rizika vzniku nežiaducich účinkov označovaných vo všeobecnosti za typ C, pri ktorých predpokladáme výskyt po dlhodobom podávaní, prejavujúcich sa hlavne na gastrointestinálny trakt, vylučovací systém a ovplyvnenie krvácania (2).

Jedným, klinicky veľmi významným analgetikom a antiflogistikom je diklofenak. Má pomerne dlhú farmakologickú históriu. Prvýkrát bol uvedený na trh pod firemnou značkou Voltaren v Japonsku v roku 1974. Od tohto roku sa odhaduje, že sodná soľ diklofenaku užila viac ako 1 miliarda obyvateľstva zeme. Z farmakodynamického hľadiska je diklofenak neselektívny inhibítor enzýmu cyklooxygenáza, avšak jeho inhibičná aktivita je mierne posunutá smerom k cyklooxygenáze 2. Okrem tohto má schopnosť ovplyvňovať lipooxygenázovú cestu a znižovať hladiny interleukínu 6 a substancie P v sy-

noviálnej tekutine a plazme pacientov postihnutých zápalovým ochorením kĺbov (4).

Veľkou výhodou diklofenaku je jeho dostupnosť v mnohých liekových formách, v podobe voľnopredajných liekov a aj liekov viazaných na lekárske predpis. Okrem perorálnych foriem sa môže diklofenak podávať pacientom v parenterálnej forme v podobe injekcie, v podobe rektálnych čapiek viazaných na lekárske predpis a, samozrejme, aj v podobe lokálnej, v ktorej sa využívajú všetky topické formy – gély, masti, krémy, ale aj náplasti či spreje. Vďaka tejto širokej škále liekových foriem dokážeme vhodným výberom znižovať riziko vzniku nežiaducich účinkov, a zvyšovať tak compliance a adhérenciu pacienta k liečbe. Mnohokrát treba uprednostniť lokálnu formu, ktorej cieľom je dosiahnuť vyšší lokálny účinok, hlavne v oblasti opornej a pohybovej sústavy, s minimálnymi či výrazne nižšími systémovými nežiaducimi účinkami (3).

## Lokálne podávaný diklofenak

Topické liekové formy obsahujúce liečivo diklofenak sa používajú hlavne v indikáciách spojených s lokálnou liečbou postraumatických stavov, lokalizovaných foriem mimokĺbového reumatizmu, lokálnou liečbou zápalových a degeneratívnych reumatických ochorení. Pri týchto formách nie rozhodujúca topická lieková forma, ale aj chemická štruktúra soli diklofenaku. Z farmakokinetických pozorovaní sa lepšia absorpcia pripisuje dietylaminovej alebo epolamínovej soli. Touto úpravou chemickej

štruktúry sa dosiahla vyššia transdermálna absorpcia diklofenaku (2).

Celkové množstvo absorbovaného diklofenaku cez kožu je úmerné veľkosti plochy, na ktorú bol topický prípravok aplikovaný a závisí aj od celkovej topickej dávky a hydratácie pokožky. Pri topickej forme je dôležitá koncentrácia v mieste pôsobenia, v prípade diklofenaku ide hlavne o kĺby, synoviálne tkanivo a synoviálnu tekutinu. Maximálne koncentrácie v plazme sú po topickom podaní asi 100-krát menšie ako po perorálnom systémovom podaní. A naopak, lokálne aplikovaný diklofenak sa však prednostne akumuluje v koži, kde vytvorí rezervoár, odkiaľ sa nepretržite uvoľňuje do okolitých tkanív. Z nich sa prednostne distribuuje a pretrvávajú v hlboko uložených zapálených tkanivách, v ktorých sa nachádza v koncentráciách až 2-krát vyšších ako v plazme. Práve tento farmakokinetický parameter, ktorý závisí od chemickej povahy diklofenaku aplikovaného na kožu, výrazne zvyhodňuje jeho použitie pri lokálnej bolesti (5).

Pri diklofenaku sa stretávame aj s teóriou, že po lokálnej aplikácii by mohol inhibovať L-typ vápnikových kanálov, ktoré participujú na percepcii bolesti (6).

### Systémovo podávaný diklofenak

Na systémové podanie diklofenaku máme niekoľko hlavných indikácií, ako je krátkodobá liečba akútnych stavov porúrazovej bolesti, pooperačná bolesť nielen v chirurgii, ale aj v stomatológii a ortopédii, bolestivé a zápalové stavy v gynekológii, záchvaty migrény a bolestivé stavy chrbtice. Samozrejme, v indikáciách sa využíva nielen jeho analgetický, ale aj antiflogistický efekt, teda sa aplikuje ako adjuvans pri zápalových infekciách ucha, nosa, hrdla. V perorálnych formách sa diklofenak používa v podobe dvoch solí – sodná a draselná. Sodná soľ sa absorbuje pomalšie ako draselná soľ. Preto sa sodná soľ uprednostňuje pri liečbe zápalu a draselná soľ môže byť výhodnejšia pri liečbe akútnej bolesti (7).

Systémovo podávaný diklofenak v štandardnej terapeutickojej dávke 25 mg efektívne znižuje bolesť oporného systému, bolesť hlavy či gynekologické bolesti. Preto je v tejto dávke dostupný vo voľno-predajných liekoch, ktoré sa odporúčajú v rámci samoliečiteľstva do 75 mg dennej dávky. Od jednotlivých dávky 50 mg sú perorálne formy diklofenaku viazané na lekársky predpis. Lekár môže indikovať dávkovanie až na 150 mg denne. Medzi hlavné upozornenia týkajúce sa diklofenaku je jeho nevhodnosť pre pediatrickú populáciu do 14 rokov. Ďalšie upozornenia vyplývajú z jeho mechanizmu účinku, klinicky je možný výskyt nežiaducich účinkov spojených s gastrointestinálnym a renálnym systémom (8).

### Medicína založená na dôkazoch pre diklofenak

V poslednom období sa diskutovalo o bezpečnosti v oblasti kardiovaskulárneho systému, pretože nesteroidné antiflogistiká u pacientov s hypertenziou alebo so zlyhávaním srdca NYHA-I vykazovali výskyt edémov a retenciu tekutín. Dlhodobá liečba vysokými dávkami diklofenaku (150 mg/deň) môže byť spojená s malým zvýšením rizika arteriálnej trombotickej príhody. U pacientov s rizikovými faktormi kardiovaskulárneho systému sa preto odporúča podávať najnižšia možná terapeutická dávka v najkratšej možnej lehote. Kardiovaskulárne riziká diklofenaku sú úzko späté s veľkosťou dávky a trvaním liečby (9).

Na základe ostatných klinických štúdií je diklofenak kontraindikovaný u pacientov s preukázaným kongestívnym zlyhaním srdca (NYHA II – NYHA IV), ischemickou chorobou srdca a periférnym arteriálnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením. Celková bezpečnosť diklofenaku bola skúmaná v štúdiu uskutočnenej na 2 377 pacientoch v rámci sledovania krátkodobej liečby. Sledovala sa bezpečnosť 25 mg jednotlivých dávky alebo rôznej dávky v rozpätí 25 mg až po 75 mg v priebehu dňa. Diklofenak sa podával na indikácie akútnej bolesti (hlava, zuby, bolesť chrbta, chrípke podobné príznaky, teplota, dysmenorea) a porovnával sa s 1 297 pacientami užívajúcimi ibuprofén (referenčný liek). Táto štúdia potvrdila bezpečnosť diklofenaku v terapii akútnej bolesti (10).

Klinické štúdie porovnávajúce účinnosť a bezpečnosť nesteroidných antiflogistík a koxibov sa uskutočnili na pacientoch s osteoartritou alebo reumatoidnou artritídou s vekom vyšším ako 18 rokov. Vlastné metaanalýzy boli primárne zamerané na bezpečnosť nesteroidných antiflogistických a selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy 2 a oveľa menej na ich už overenú účinnosť. Bezpečnosť sa sledovala pri najvyšších denných dávkach. Na základe rovnakých vstupných kritérií sa zanalyzovalo 176 štúdií, ktoré zahŕňali až 146 524 pacientov. Výsledky klinických štúdií ukázali, že po 12 týždňoch užívania bol diklofenak v dennej dávke 150 mg najúčinnjší pri tmení bolesti (hodnotenie VAS) v porovnaní s ostatnými dostupnými liečivami (ibuprofén, celecoxib). Z hľadiska porovnávania efektu zlepšenia fyzických funkcií bola dávka 150 mg diklofenaku za deň rovnako účinná ako užívanie liečiv celecoxibu a ibuprofenu. V rámci bezpečnosti sa pri diklofenaku ukazuje nižšia incidencia gastrointestinálnych problémov pri porovnaní s naproxénom a ibuprofénom, rovnaký výskyt týchto ťažkostí bol evidovaný pri porovnaní s celecoxibom. Ale pri hodnotení diklofenaku v porovnaní s etorikoxibom má nižšiu incidenciu gastrointestinálnych problémov etorikoxib.

Pri sledovaní dôsledkov užívania analgetík v korelácii so vznikom nežiaducich účinkov na kardiovaskulárny systém má najnižšie kardiovaskulárne riziko naproxén, za ktorým nasleduje diklofenak a ibuprofén pri dodržaní upozornení, indikácií a kontraindikácií liečiv (11).

Od uvedenia diklofenaku na farmaceutický trh uplynulo už viac ako 40 rokov. Za tento čas sa vykryštalizoval bezpečnostný profil diklofenaku, inovovali sa jeho dostupné liekové formy, ustálili sa jeho hlavné diagnózy. Hoci sa pri perorálnych formách objavili v priebehu desaťročí obmedzenia hlavne u pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami a zníženou funkciou pečene, aplikácia dietylamínovej alebo epolamínovej soli diklofenaku v topicných formách je určite vhodnou alternatívou na liečbu bolesti oporného systému a traumatických porúrazových bolestí.

### Literatúra

1. Goldberg DS, Mcgee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*. 2011; 1: 770. doi:10.1186/1471-2458-11-770.
2. Gažová A, Valášková S, Kyselovič J. Molekula diklofenak – neznáma známa. *Medikom*. 2016; 6(1): 22–24.
3. Gažová A, Valášková S, Kyselovič J. Bolesť – informácie máme, ale používame ich správne? *Farminews*. 2016; 7(2): 9–10.
4. Valášková S, Gažová A, Kyselovič J. Liečba bolesti u pacientov s osteoartrózou alebo reumatoidnou artritídou. *Medikom*. 2016; 6(4): 46.
5. Bjordal JM, Klovning A, Ljunggren AE, Sørvald L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *European Journal of Pain*. 2007; 11(2): 125–138. doi:10.1016/j.ejpain.2006.02.013.
6. Bindu N, Taylor-Gjevre R. A Review of Topical Diclofenac Use in Musculoskeletal Disease. *Pharmaceuticals*. 2010; 3: 1892–1908. doi:10.3390/ph3061892.
7. Kidd BL, Langford RM, Wodehouse T. Arthritis and pain. Current approaches in the treatment of arthritic pain. *Arthritis Research & Therapy*. 2007; 9(3): 214. doi:10.1186/ar2147.
8. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ: British Medical Journal*. 2002; 325(7365): 619.
9. Salvo F, Fourrier-Réglat A, Bazin F et al. On Behalf of Investigators of The Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: The SOS Project, 2011. Cardiovascular and Gastrointestinal Safety of NSAIDs: A Systematic Review of Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2011; 89(6): 855–866. doi:10.1038/clpt.2011.45.
10. Pawlosky N. Cardiovascular risk. *Canadian Pharmacists Journal: CPJ*. 2013; 146(2): 80–83. doi:10.1177/1715163513481569.
11. Van Walsem A, Pandhi S, Nixon RM, et al. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Arthritis Research & Therapy*. 2015; 17(1). doi:10.1186/s13075-015-0554-0.

### PharmDr. Andrea Gažová

Ústav farmakológie a klinickej

farmakológie LF UK

Špitálska 24, 813 72 Bratislava

andrea.gazova@fmed.uniba.sk