

Diklofenak – zastosowanie w terapii bólów reumatycznych

Diclofenac – use in the treatment of rheumatic pain

lek., mgr zdr. publ. Jan W. Pęksa^{1,2}

¹Poradnia Lekarza Rodzinnego „COR VITA” w Krakowie

²Oddział Kliniczny Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

ORCID: 0000-0001-5474-6439

Nr art. Lek.202212.01

■ **Słowa kluczowe:** diklofenak, niesteroidowe leki przeciwzapalne, reumatoidalne zapalenie stawów, podstawowa opieka zdrowotna.

■ **Streszczenie:** Diklofenak jest lekiem z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NSAIDs), wykazującym wysoką skuteczność w terapii bólów kostno-stawowych występujących w wielu chorobach reumatycznych. Działanie leku polega głównie na hamowaniu cyklooksygenaz (COX): w większym stopniu postaci indukowanej (COX-2), odpowiadającej za syntezę prostaglandyn prozapalnych w miejscu zapalenia, a w mniejszym stopniu konstytutywnej (COX-1), odpowiadającej za produkcję prostaglandyn spełniających funkcje fizjologiczne w przewodzie pokarmowym i w nerkach. Podobnie do innych NSAIDs, diklofenak ma działania niepożądane, szczególnie ze strony przewodu pokarmowego. Dlatego przed wyborem tego leku i ustaleniem schematu dawkowania konieczna jest znajomość schorzeń współistniejących danego pacjenta. Dawkowanie diklofenaku zwykle wynosi 100–150 mg/dobę leku podawanych w 2–3 dawkach. Dawka maksymalna leku to 150 mg/dobę. W przypadku postaci o przedłużonym działaniu stosuje się najczęściej 100 mg/dobę, w razie konieczności można dołączyć dawkę 25 lub 50 mg leku.

■ **Keywords:** diclofenac, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, rheumatoid arthritis, primary care.

■ **Abstract:** Diclofenac is a drug from the group of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) showing high efficacy after oral administration in the treatment of osteoarticular pain occurring in many rheumatic diseases. The drug's action is mainly through the inhibition of cyclooxygenases (COX): to a greater extent the inducible form (COX-2), responsible for the synthesis of pro-inflammatory prostaglandins at the site of inflammation, and to a lesser extent the constitutive form (COX-1), responsible for the production of prostaglandins with physiological functions in the gastrointestinal tract and kidneys. Like other NSAIDs, diclofenac has side effects, particularly related to gastrointestinal complaints. For this reason, it is essential to know a patient's comorbidities before choosing this drug and establishing a dosage regimen. The dosage of diclofenac is usually 100-150 mg / day administered in 2-3 doses. The maximum dose of the drug is 150 mg / day. In the case of extended-release forms, 100 mg / day is most often used, if necessary, a dose of 25 or 50 mg of the drug can be included.

■ Wprowadzenie

Bóle stawowe są jednymi z najczęstszych problemów zdrowotnych, z powodu których pacjenci zgłaszają się do gabinetów lekarzy pierwszego kontaktu. Do częstych przyczyn bólów stawów należy **reumatoidalne zapalenie stawów** (łac. *polyarthritis reu-*

matoidea), czyli przewlekła układowa choroba tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym. Charakteryzuje się ona nieswoistym, najczęściej symetrycznym zapaleniem stawów (dotyczy głównie małych i średnich stawów), ale także zmianami pozastawowymi. Pierwszymi, ogólnymi objawami reumatoidalnego zapalenia

stawów mogą być: uczucie zmęczenia, nadmierna potliwość, zmniejszenie apetytu i utrata wagi. W przebiegu schorzenia może dojść do zaostrzeń. Celem terapii jest utrzymanie jak najdłuższych okresów remisji [1-8].

Inną częstą przyczyną bólów stawowych jest **choroba zwyrodnieniowa stawów**, inaczej osteoartroza (łac. *arthrosis deformans, osteoarthritis*). Schorzenie to rozwija się w wyniku zaburzenia jakości i ilości chrząstki stawowej, zazwyczaj w wyniku naturalnego procesu starzenia się organizmu. Z biegiem lat niszczeniu ulegają również kości zlokalizowane pod chrząstką, torebki stawowe, otaczające staw więzadła i ścięgna [1-8].

Choroby układu ruchu prowadzą do znaczącego obniżenia jakości życia, niepełnosprawności i mogą powodować zwiększoną śmiertelność, np. z powodu upadków. Skutkiem schorzeń stawowych są bóle i sztywność stawów. **Szybkie i właściwe leczenie schorzeń stawowych może pomóc ograniczyć wspomniane objawy, zapobiec rozwojowi niepełnosprawności oraz poprawić długoterminowe wyniki leczenia.** Leczenie bólu stawów obejmuje zarówno metody farmakologiczne, jak i nefarmakologiczne. Terapia farmakologiczna może obejmować zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ; ang. *non-steroidal anti-inflammatory drugs* – NSAIDs). Do terapii nefarmakologicznych należy całe spektrum zabiegów z zakresu fizjoterapii [1-8].

W pracy omówiono zasady terapii farmakologicznej za pomocą jednego ze skutecznych NSAIDs – **diklofenaku**.

■ Mechanizm działania diklofenaku

Diklofenak jest jednym z NSAIDs, pochodną kwasu aminofenylooctowego, o silnym działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym oraz przeciwgorączkowym. Działanie omawianego leku, podobnie do innych NSAIDs, polega głównie na hamowaniu cyklooksygenaz (ang. *cyclooxygenase* – COX) uczestniczących w syntezie prostaglandyn (nale-

żących do eikozanoidów, będących mediatorami stanu zapalnego). Jeśli chodzi o diklofenak, to:

- w większym stopniu hamuje aktywność indukowalnej cyklooksygenazy – COX-2 (odpowiedzialnej za syntezę prostaglandyn prozapalnych w miejscu zapalenia) niż konstytutywnej cyklooksygenazy – COX-1 (odpowiedzialnej za produkcję prostaglandyn spełniających funkcje fizjologiczne);
- odwracalnie hamuje agregację płytek krwi pobudzaną przez adenosynodifosforan (ang. *adenosine diphosphate* – ADP);
- **doustne preparaty diklofenaku w postaci soli wykazują istotne działanie przeciwbólowe** (w terapii bólu o nasileniu umiarkowanym i ciężkim). Z tego względu są stosowane w schorzeniach takich jak reumatoidalne zapalenie stawów;
- ilość wchłoniętego leku jest zależna w sposób liniowy od wielkości przyjętej dawki. Po podaniu doustnym diklofenak w postaci soli ulega szybkiemu i całkowitemu wchłonięciu w przewodzie pokarmowym. Przyjęty pokarm nie ma istotnego klinicznie wpływu na stopień wchłaniania i dostępność biologiczną leku;
- w przypadku preparatów diklofenaku podawanych doustnie o przedłużonym uwalnianiu, maksymalne stężenie leku we krwi (t_{max}) pojawia się ok. 2–3 godzin po podaniu. Z tego względu lek jest stosowany najczęściej 2–3 razy/dobę;
- **diklofenak przenika do płynu maziowego**, gdzie maksymalne stężenie (c_{max}) występuje 2–4 godziny od osiągnięcia c_{max} w osoczu. Okres półtrwania ($t_{1/2}$) w fazie eliminacji z płynu maziowego wynosi od 3 do 6 godzin. Stężenie substancji czynnej w płynie maziowym szybko przewyższa to w osoczu i pozostaje wyższe przez kolejnych 12 godzin. Przenikanie leku do stawów jest bardzo istotne w kontekście leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów;
- diklofenak łączy się z białkami osocza w bardzo wysokim stopniu (w 99,7%). Biotransformacja diklofenaku obejmuje:

Voltaren Express FORTE
Zaczyna usuwać przyczynę
ból pleców **już w 15 minut** *



Skutecznie łagodzi
umiarkowany do ciężkiego
ból dolnego odcinka kręgosłupa¹



Diklofenak wykazuje **silniejsze działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe** niż ibuprofen i ketoprofen^{2,3}



Tolerancja żołądkowo – jelitowa jest lepsza niż ibuprofenu⁴

Voltaren Express FORTE zawiera substancję czynną diklofenak, który **działa przeciwzapalnie, przeciwbólowo i przeciwgorączkowo.**

Voltaren Express Forte 25 mg, kapsułki miękkie Jedna kapsułka miękka zawiera 25 mg diklofenaku potasowego (Diclofenacum kalicum). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sorbitol **Wskazania do stosowania:** Voltaren Express Forte stosuje się w bólach mięśni, bólach reumatycznych, ostrym bólu okolicy lędźwiowo-krzyżowej (ból pleców), bólu głowy, bólu zębów, bolesnym miesiączkowaniem. Leczenie objawów grypy i przeziębienia (bólę uogólnione, gorączka), bólu gardła. **Dawkowanie i sposób podawania:** Do stosowania doustnego Dorosli i dzieci powyżej 14 lat Jedna kapsułka co 4 do 6 godzin. Nie należy stosować dawki większej niż 75 mg (3 kapsułki) w ciągu doby. Nie stosować dawki większej niż zalecana. Należy stosować możliwie najmniejszą skuteczną dawkę produktu, przez możliwie najkrótszy czas. Produkt leczniczy jest przeznaczony do krótkotrwałej terapii: 5 dni w leczeniu bólu oraz do 3 dni w leczeniu gorączki, bez konsultacji z lekarzem. Kapsułkę należy połknąć w całości, popijając wodą. Voltaren Express Forte, jak inne leki NLPZ należy przyjmować w trakcie lub po jedzeniu. **Szczególne grupy pacjentów Dzieci i młodzież:** Nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 14 lat. Występowanie działań niepożądanych można ograniczyć stosując produkt w najmniejszej skutecznej dawce i nie dłużej niż to konieczne do kontrolowania objawów. Stosunek korzyści do ryzyka należy brać pod uwagę jeśli objawy nie ulegną poprawie lub ulegną nasileniu. **Osoby w podszelym wieku:** Pacjenci w podszelym wieku powinni stosować najmniejszą dawkę leku, przez możliwie najkrótszy czas. **Zaburzenia czynności nerek:** Produkt leczniczy jest przeciwwskazany u pacjentów z niewydolnością nerek. Nie prowadzono szczególnych badań dotyczących stosowania produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, dlatego niemożliwe jest określenie właściwych zaleceń dotyczących stosowania dawki stosowanej w tej grupie pacjentów. Zaleca się ostrożność podczas stosowania u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. **Zaburzenia czynności wątroby:** Produkt leczniczy jest przeciwwskazany u pacjentów z niewydolnością wątroby. Nie prowadzono szczególnych badań dotyczących stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego niemożliwe jest określenie właściwych zaleceń dotyczących stosowania dawki stosowanej w tej grupie pacjentów. Ostrożność jest zalecana podczas stosowania produktu Voltaren Express Forte u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. **Przeciwwskazania:** • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. • Cynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, krwawienie lub perforacja przewodu pokarmowego. • Występowanie w przeszłości krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja, związane z wcześniejszym leczeniem niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Cynna lub występująca w przeszłości nawracająca choroba wrzodowa i (lub) krwawienie (wystąpienie dwóch lub więcej odrębnych przypadków potwierdzonego owrządzenia lub krwawienia). • Trzeci trymestr ciąży. • Ciężka niewydolność nerek. • Niewydolność nerek (GFR <15 ml/min/1,73m²). • Stwierdzona zastoinowa niewydolność serca (klasa II–IV wg NYHA), choroba niedokrwionna serca, choroba naczyń obwodowych i (lub) choroba naczyń mózgowych. • Podobnie jak w przypadku innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub pochodnych kwasu acetylosalicylowego, stosowanie diklofenaku jest przeciwwskazane u pacjentów, u których podanie kwasu acetylosalicylowego lub innych leków hamujących syntezę prostaglandyn może być przyczyną wystąpienia napadu astmy, pokrzywki lub ostrego nieżyty błony śluzowej nosa. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Ogólne. Przyjmowanie leku w najmniejszej skutecznej dawce przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz wpływ na przewód pokarmowy i układ krążenia). Należy unikać równoczesnego stosowania diklofenaku z innymi NLPZ podawanymi ogólnie, w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2 (Cox-2), ze względu na możliwość wystąpienia sumujących się działań niepożądanych. Zachowanie szczególnej ostrożności u osób w podszelym wieku wynika ze wskazań medycznych. U pacjentów w podszelym wieku, osłabionych lub z małą masą ciała należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu. Tak jak w przypadku innych NLPZ, produkt leczniczy w bardzo rzadkich przypadkach może powodować reakcję alergiczną, w tym reakcję anafilaktyczną i (lub) rzekomoanafilaktyczną, nawet w przypadku braku wcześniejszej ekspozycji na diklofenak. Reakcje nadwrażliwości mogą także rozwinąć się w zespół Kounisa, ciężką reakcję alergiczną, która może prowadzić do zawału mięśnia sercowego. Objawy takich reakcji mogą obejmować ból w klatce piersiowej występujący w związku z reakcją alergiczną na diklofenak. Diklofenak, podobnie jak inne NLPZ, ze względu na swoje właściwości farmakodynamiczne może maskować objawy zakażenia. Długotrwałe stosowanie diklofenaku w małej dawce w bólach głowy może spowodować ich nasilenie. W przypadku zaistnienia takiej sytuacji lub podejrzenia zaistnienia, należy zasięgnąć porady lekarza i przerwać leczenie. Polekowy ból głowy należy podejrzewać u pacjentów, u których występują codzienne bóle głowy podczas długotrwałego stosowania leków przeciwbólowych. **Wpływ na przewód pokarmowy** Podczas stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) mogą wystąpić krwawienia, owrządzenie lub perforacja przewodu pokarmowego, które mogą doprowadzić do zgonu. Działania te mogą wystąpić na dowolnym etapie leczenia i mogą lecz nie muszą być poprzedzone objawami zwiastunowymi. Zwykle działania niepożądane są bardziej nasilone u pacjentów w podszelym wieku. Należy zaprzestąć stosowania produktu leczniczego, jeżeli u pacjentów otrzymujących diklofenak wystąpi krwawienie lub owrządzenie przewodu pokarmowego. Stosowanie diklofenaku, tak jak innych NLPZ, wymaga szczególnej ostrożności i powinno odbywać się pod nadzorem lekarza u pacjentów z objawami wskazującymi na zaburzenia przewodu pokarmowego lub występującymi w przeszłości objawami wskazującymi na chorobę wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy, krwawienie lub perforację przewodu pokarmowego. Ryzyko wystąpienia krwawień z przewodu pokarmowego zwiększa się po zastosowaniu większych dawek NLPZ oraz w przypadku pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie, szczególnie powikłaną krwawieniem lub perforacją. U osób w podszelym wieku występuje zwiększona częstość działań niepożądanych wywołanych stosowaniem NLPZ, w szczególności są to krwawienia lub perforacje przewodu pokarmowego, które mogą doprowadzić do zgonu. W celu zmniejszenia ryzyka szkodliwego wpływu na przewód pokarmowy, u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie, szczególnie powikłaną krwotokiem lub perforacją lub u osób w podszelym wieku, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu leczniczego. U tych pacjentów oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie małe dawki kwasu acetylosalicylowego lub inne produkty lecznicze zwiększające ryzyko powikłań z przewodu pokarmowego, należy również rozważyć jednoczesne zastosowanie leków działających ochronnie na błonę śluzową przewodu pokarmowego (np. inhibitor pompy protonowej lub mizoprostol). Pacjenci ze stwierdzonymi w wywiadzie zaburzeniami przewodu pokarmowego, przede wszystkim w podszelym wieku, powinni zgłaszać każdy przypadek zaburzeń dotyczących przewodu pokarmowego (zwłaszcza krwawienia). Środki ostrożności należy zachować także u pacjentów jednocześnie przyjmujących leki zwiększające ryzyko wystąpienia krwawień lub owrządzeń przewodu pokarmowego, takie jak: podawane ogólnie kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, leki przeciwpłytkowe lub selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny. Pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Crohna powinni przyjmować produkt pod nadzorem lekarza, ze względu na możliwość nasilenia objawów. Stosowanie NLPZ, w tym diklofenaku, może wiązać się z zwiększeniem ryzyka nieszczeniści zespolenia żołądkowo-jelitowego. Zaleca się ścisły nadzór medyczny i zachowanie ostrożności podczas stosowania diklofenaku po operacjach przewodu pokarmowego. **Wpływ na czynność wątroby i dróg żółciowych** Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby powinni przyjmować produkt leczniczy pod nadzorem lekarza, ze względu na możliwość nasilenia objawów. Podczas stosowania NLPZ może dojść do zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych. W przypadku długotrwałego stosowania diklofenaku należy profilaktycznie kontrolować czynność wątroby. Należy zaprzestąć stosowania diklofenaku, jeżeli nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby utrzymują się lub ulegają pogorszeniu, gdy występują kliniczne oznaki lub objawy wskazujące na zaburzenie czynności wątroby lub też występują inne objawy (np. oznoyniowa, wysypka). Zapalenie wątroby może wystąpić bez poprzedzających objawów zwiastunowych. Należy zachować ostrożność stosując diklofenak u pacjentów z porfirią wątrobową, ponieważ może wystąpić nasilenie objawów. **Wpływ na czynność nerek** Należy zachować szczególne środki ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności serca lub nerek, nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie, pacjentów w podszelym wieku, pacjentów jednocześnie przyjmujących leki moczopędne lub przyjmujących leki, które mogą zaburzać czynność nerek oraz u pacjentów z nadmierną utratą płynu pozakomórkowego o różnej etiologii, np. przed lub po zabiegach chirurgicznych z powodu możliwości wystąpienia retencji płynów lub obrzęków w trakcie leczenia NLPZ. W takich przypadkach należy monitorować czynność nerek. Odstawienie produktu leczniczego zwykle powoduje powrót do stanu poprzedzającego leczenie. **Wpływ na skórę** Bardzo rzadko u pacjentów po zastosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), w tym diklofenaku, obserwowano ciężkie reakcje skórne, niektóre z nich śmiertelne, takie jak: złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella). Największe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych występuje w początkowym okresie leczenia. W większości przypadków objawy występowały w ciągu pierwszego miesiąca od rozpoczęcia leczenia. W przypadku wystąpienia wysypki skórnej, zmian w obrębie błony śluzowej lub innych objawów uczulenia należy zaprzestąć stosowanie diklofenaku. **Wpływ na układ sercowo-naczyniowy i naczynia mózgowe** Diklofenak należy stosować bardzo ostrożnie u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka zdarzeń dotyczących układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu). Produkt ten należy stosować możliwie jak najkrócej i w najmniejszej skutecznej dawce dobowej, ze względu na możliwość nasilenia ryzyka dotyczącego układu krążenia u zastosowaniu diklofenaku w dużych dawkach i długotrwałe. W przypadku, gdy objawy nie ustępują lub nie ulegają poprawie w ciągu zalecanego czasu leczenia, pacjent powinien zasięgnąć porady lekarskiej. Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie diklofenaku, szczególnie w dużych dawkach (150 mg na dobę) i w leczeniu długotrwałym, zwiększa ryzyko zakrzepicy tętnic (np. zawał serca lub udar). Pacjenci powinni uważnie obserwować wszelkie sygnały i objawy mogące wskazywać na wystąpienie ciężkich zdarzeń zakrzepowych (np. ból w klatce piersiowej, skrócenie oddechu, osłabienie, niewyraźna mowa), które mogą wystąpić bez objawów ostrzegawczych. Pacjenta należy poinformować, aby w razie wystąpienia takich objawów niezwłocznie skontaktował się z lekarzem. **Wpływ na parametry hematologiczne** Produkt leczniczy Voltaren Express Forte należy stosować tylko przez kilka dni. W przypadku długotrwałego stosowania diklofenaku wskazane jest badanie kontrolne krwi (tak jak w przypadku stosowania innych leków z grupy NLPZ). Diklofenak, tak jak pozostałe leki z grupy NLPZ, może czasowo hamować proces agregacji płytek krwi. Należy stosować środki ostrożności u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi. **Wpływ na układ oddechowy (astma w wywiadzie)** Zaburzenia niepożądane związane ze stosowaniem NLPZ, takie jak zastrzeżenie napadów astmy (tak zwana nietolerancja leków przeciwbólowych lub astma aspirynowa), obrzęk naczynioruchowy (obrzęk Quinckiego) lub pokrzywka, występują znacznie częściej u pacjentów z astmą, sezonowym alergicznym nieżytyem nosa, obrzękiem błony śluzowej nosa (np. polip nosa), przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub z przewlekłymi zakażeniami układu oddechowego (szczególnie w połączeniu z objawami podobnymi do alergicznego obrzęku nosa). W przypadku tych pacjentów należy zachować szczególną ostrożność. Specjalne środki ostrożności należy zachować także u pacjentów, u których stwierdzono uczulenie na inne substancje, które powodują reakcje skórne, świąd lub pokrzywkę. **Działania niepożądane:** Działania niepożądane zostały zestawione w Tabeli 1 według klasyfikacji układowo inarządów oraz częstotliwości. Następująca konwencja została wykorzystana do klasyfikacji działań niepożądanych: często ($\geq 1/100$, < 1/10), dość często ($\geq 1/1000$, < 1/100), rzadko ($\geq 1/10000$, < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10000), częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszane są dobrowolnie i pochodzą z populacji o nieokreślonej wielkości. Nie zawsze jest możliwe oszacowanie ich częstości, najprawdopodobniej występują z częstotliwością: rzadko lub bardzo rzadko. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Działania niepożądane wymienione w tabeli uwzględniają zarówno działania występujące po krótkotrwałym stosowaniu, jak i po długotrwałym stosowaniu dużych dawek diklofenaku. **Zaburzenia krwi i układu chłonnego** Bardzo rzadko: Małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość (w tym niedokrwistość hemolityczna i aplastyczna), agranulocytoza. **Zaburzenia układu immunologicznego** Rzadko: Nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne (niedociśnienie tętnicze i wstrząs) Bardzo rzadko: Obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk twarzy). **Zaburzenia psychiczne** Bardzo rzadko: Dezorientacja, depresja, bezsenność, koszmarny sen, drażliwość, zaburzenia psychiczne. **Zaburzenia układu nerwowego** Często: Ból głowy, zawroty głowy Bardzo rzadko: Śniędzenie Bardzo rzadko: Parestezie, zaburzenia pamięci, drgawki, niepokój, drżenie mięśniowe, jałowe zapalenie opon mózgowych, zaburzenia smaku, udar naczyniowy mózgu. **Zaburzenia oka** Bardzo rzadko: Zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie. **Zaburzenia ucha i błędnika** Często: Zawroty głowy Bardzo rzadko: Szumy uszne, zaburzenia słuchu. **Zaburzenia serca** Niezbyt często: Zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, kołatanie serca, ból w klatce piersiowej Częstość nieznaną: Zespół Kounisa. **Zaburzenia naczyniowe** Bardzo rzadko: Nadciśnienie tętnicze, zapalenie naczyni Zaburzenia układu oddechowego, kłatki piersiowej i śródpiersia Rzadko: Astma (w tym duszność) Bardzo rzadko: Zapalenie płuc. **Zaburzenia żołądka i jelit** Często: Nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, bóle brzucha, wzdęcia, zmniejszenie apetytu Rzadko: Zapalenie błony śluzowej żołądka, krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawe wymioty, krwawe biegunki, smoliste stolce, choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy (z krwawieniem lub bez perforacją) Bardzo rzadko: Zapalenie jelita grubego (w tym krwotoczne zapalenie jelita grubego oraz nasilenie objawów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub choroby Crohna), zaparcia, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (uwzględniając wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej), zapalenie języka, zaburzenia przełyku, zwężenie jelita, zapalenie trzustki Częstość nieznaną Niedokrwienne zapalenie okrężnicy Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Często: Zwiększenie aktywności aminotransferaz Rzadko: Zapalenie wątroby, żółtaczka, zaburzenia czynności wątroby Bardzo rzadko: Piórunki, rumień wielopostaciowy, martwica wątroby, niewydolność wątroby Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często: Wysypka Rzadko: Pokrzywka Bardzo rzadko: Pełcherzowe zapalenie skóry, wyprysk, rumień, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella), złuszczone zapalenie skóry, łysienie, reakcje nadwrażliwości na światło, plamica, plamica Schönleina-Henocha, świąd Zaburzenia nerek i dróg moczowych Bardzo rzadko: Ostra niewydolność nerek, krwimocz, białkomocz, zespół nerczycowy, śródmięzszowo-kanalikowe zapalenie nerek, martwica brodawk nerkowych Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Rzadko: Obrzęki *Podana częstość odnosi się do danych dotyczących długotrwałego stosowania dużych dawek (150 mg na dobę). Badania kliniczne i epidemiologiczne wspólnie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepicy tętnic (np. zawał serca lub udar) związane ze stosowaniem diklofenaku, zwłaszcza w dużych dawkach (150 mg na dobę) i długotrwałe. OTC – Lek wydawany bez recepty Pozwolenie Prezesa URPLWMIpB nr 17890 **Podmiot odpowiedzialny** GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Sp. z o.o. w.XI.2021.

- glukuronidację, pojedynczą lub wielokrotną hydroksylację i metoksylację, w wyniku czego powstaje kilka pochodnych fenolowych;
- większość pochodnych fenolowych ulega następnie sprzężeniu do glukuronidów;
- ok. 60% podanej dawki ulega wydalaniu z moczem w postaci niezmienionych cząsteczek sprzężonych z glukuronidami oraz metabolitów. Pozostała część przyjętej dawki leku ulega eliminacji w postaci metabolitów z żółcią do kału;
- nie ma istotnych, wynikających z wieku pacjenta, różnic w farmakokinetyce diklofenaku;
- w przypadku ciężkiej niewydolności nerek, przy klirensie kreatyniny < 10 ml/min, stężenia hydroksypochodnych diklofenaku w osoczu są ok. 4 razy większe niż u osób z prawidłową czynnością nerek. Należy mieć więc na uwadze wspomnianą grupę pacjentów, gdy podejmuje się u nich decyzję o terapii diklofenakiem lub innym lekiem z grupy NSAIDs;
- **w postaciach do stosowania miejscowego diklofenak zmniejsza ból i miejscowy obrzęk.** Po zastosowaniu miejscowym na błony śluzowe, np. jamy ustnej, diklofenak przenika dobrze przez ich powierzchnię. Gromadzi się w znajdujących się pod nimi tkankach, w których toczy się aktualnie stan zapalny. Diklofenak po zastosowaniu miejscowym w bardzo niewielkim stopniu wchłania się do układu krążenia i w związku z tym praktycznie nie wykazuje działań ogólnoustrojowych (systemowych) [9-15].
- **zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa** (przewlekłej, postępującej choroby tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym, obejmującej niewielkie stawy międzykręgowce, stawy krzyżowo-biodrowe i prowadzącej do deformacji kręgosłupa);
- **młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów** (u części pacjentów może przejść w kierunku zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa lub w kierunku reumatoidalnego zapalenia stawów);
- **choroby zwyrodnieniowej stawów i nie-reumatycznych zapaleń stawów kręgosłupa**, innych dolegliwości okolicy lędźwiowo-krzyżowej, również ostrych napadów dny moczanowej (nawracających epizodów zapalenia stawów z powodu odkładania się w nich twardych kryształów zbudowanych z kwasu moczowego);
- **reumatycznych stanów zapalnych tkanek miękkich, bólów mięśniowych.**

Leczenie objawowe i profilaktyczne w przypadku bólów i stanów zapalnych niezwiązanych z układem kostno-stawowym

Takie leczenie stosuje się na przykład w przypadku:

- krótkotrwałego leczenia bólów pooperacyjnych, stanów zapalnych i obrzęków;
- stanów zapalnych i bólów wynikających z przyczyn ginekologicznych;
- bólów głowy oraz napadów migreny;
- pozastawowych chorób reumatoidalnych;
- kolki nerkowej i wątrobowej;
- bólów gardła [9-15].

■ Wskazania do terapii diklofenakiem

Leczenie objawowe dolegliwości w przebiegu schorzeń układu mięśniowo-szkieletowego

Preparaty do działania ogólnoustrojowym są stosowane w terapii:

- ostrych i przewlekłych stanów zapalnych stawów, w szczególności **reumatoidalnego zapalenia stawów**;

Stosowanie miejscowe diklofenaku

Preparaty do podania miejscowego są wykorzystywane:

- w leczeniu bólów spowodowanych stłuczeniami, skręceniami lub zwichnięciami w obrębie kończyn na skutek tępych urazów;
- w terapii chorób takich jak przeziębienia i grypy – w leczeniu bólów stawowo-mięśniowych

wych, bólów gardła, głowy oraz w obniżaniu gorączki;

- w leczeniu objawowym bólu i stanów zapalnych w obrębie jamy ustnej i gardła, np. symptomów zapaleń dziąseł, jamy ustnej, zapaleń gardła [9-15].

■ Przeciwwskazania do terapii diklofenakiem

Przeciwwskazania do terapii omawianym lekiem z grupy NSAIDs obejmują:

- reakcje alergiczne, w tym uczulenia na składnik konkretnego preparatu zawierającego diklofenak;
- zaburzenia czynności przewodu pokarmowego – stosowanie NSAIDs, w tym diklofenaku, może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia komplikacji po operacjach w zakresie jelit, zaostrzeń chorób zapalnych jelit (np. wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [*łac. colitis ulcerosa*] lub choroby Leśniowskiego-Crohna). Przeciwwskazane jest stosowanie diklofenaku podawanego doodbytniczo w przypadku występowania stanów zapalnych odbytu lub odbytnicy;
- chorobę wrzodową, krwawienie lub perforację przewodu pokarmowego. Zastosowanie diklofenaku jest przeciwwskazane w wyżej wymienionych stanach chorobowych, a szczególnie jeśli ich wystąpienie było związane z wcześniejszym stosowaniem NSAIDs;
- ciężką niewydolność wątroby lub nerek [9-15].

U pacjentów z zaburzeniami czynności układu oddechowego (np. astmą, sezonowym alergicznym nieżytem nosa, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub przewlekłymi zakażeniami układu oddechowego) w wyniku zastosowania NSAIDs, częściej niż u innych pacjentów, występują: obturacje dróg oddechowych, obrzęk naczynioruchowy Quinckego lub pokrzywka. W związku z tym u tych pacjentów zaleca się szczególną ostrożność przy stosowaniu diklofenaku [9-15].

Ostrożność w przypadku terapii diklofenakiem powinno być zachowana również u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (diklofenak może zwiększać aktywność enzymów wątrobowych) oraz u chorych z zaburzeniami czynności nerek (w związku ze stosowaniem NSAIDs odnotowuje się przypadki nadmiernej retencji płynów i powstawania obrzęków) [9-15].

■ Zasady terapii diklofenakiem bólu stawów

Zasady terapii diklofenakiem, wynikające z charakterystyk produktów leczniczych zawierających ten lek, są następujące:

- lek należy zażywać w całości (nie rozgryzając ani nie rozdrabniając tabletek lub kapsułek);
- u dorosłych zwykle stosuje się 100–150 mg leku/dobę podawanych w 2–3 dawkach;
- dawka maksymalna leku wynosi 150 mg/dobę;
- w przypadku zachowania zalecanych odstępów czasowych pomiędzy dawkami leku nie obserwuje się kumulacji diklofenaku w organizmie;
- w przypadku postaci o przedłużonym działaniu najczęściej stosuje się 100 mg/dobę. W razie konieczności, w przypadku wystąpienia nawracających dolegliwości bólowych, można dołączyć dawkę 25 mg lub 50 mg opisywanego leku. Można również dołączyć inny lek przeciwbólowy lub koanalgetyk;
- na polskim rynku farmaceutycznym dostępne są preparaty zawierające diklofenak w dawce 25 mg, które można kupić bez recepty, przydatne w leczeniu bólów mięśniowo-stawowych, bez konieczności odbywania wizyty lekarskiej. Po przyjęciu na czczo jednej kapsułki zawierającej 25 mg diklofenaku, średnie stężenie maksymalne ($T_{max, \text{średnie}}$) osiągnięte jest po czasie wynoszącym $< 0,5$ godziny;
- nie ma potrzeby zmian dawkowania u osób w starszym wieku. Oczywiście u pacjentów geriatrycznych należy stosować możliwie najmniejszą dawkę skuteczną;

- nie ma zaleceń dotyczących zmiany dawkowania leku dla osób z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Powinno zachować się ostrożność przy podawaniu leku w tej grupie pacjentów. Jak wspomniano wcześniej, w przypadku ciężkiej niewydolności wątroby lub nerek, przeciwwskazane jest stosowanie leku;
- u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego warto rozważyć zastosowanie razem z diklofenakiem jednego z inhibitorów pompy protonowej [9,10].

■ Diklofenak w badaniach naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania diklofenaku zostało wielokrotnie stwierdzone. Dostępne są wyniki badań dotyczących tej substancji z ostatnich kilkunastu lat. Na przykład w 1986 r. Caldwell J. R. opublikował w czasopiśmie *The American Journal of Medicine* wyniki badania, w którym zastosowano **sole sodowe diklofenaku w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów** u 468 pacjentów. Badanie było wieloośrodkowe, zaprojektowane z podwójnym zaślepieniem. Wyniki przywołanych badań wskazały, że diklofenak w dawce 150 mg/dobę był w terapii omawianych pacjentów:

- skuteczniejszy niż placebo,
- równie skuteczny jak ibuprofen podawany w dużej dawce: 2,4 g leku/dobę,
- równie skuteczny jak aspiryna podawana w dużej dawce: dawce 3,6 g leku/dobę.

Profil bezpieczeństwa diklofenaku okazał się lepszy niż aspiryny i podobny do profilu bezpieczeństwa ibuprofenu [16-18].

W 2006 r. Cannon C.P. i wsp. opublikowali w czasopiśmie *Lancet* wyniki badania, w którym sprawdzano **bezpieczeństwo stosowania diklofenaku w porównaniu do etorykoksybu** (wybiórczego inhibitora COX-2). Do badania włączono bardzo dużą grupę 34 701 pacjentów (w tym 24 913 z chorobą zwyrodnieniową stawów i 9787 z reumatoidalnym zapaleniem stawów). Średni czas trwania leczenia wynosił 18

miesiący. Stwierdzono, że w czasie obserwacji:

- u 320 pacjentów w grupie etorykoksybu i 323 w grupie diklofenaku wystąpiły zakrzepowe zdarzenia sercowo-naczyniowe (częstość występowania wyniosła odpowiednio 1,24 i 1,30 na 100 pacjentolat), hazard ratio [HR] = 0,95 (95% przedział ufności [confidence interval – CI] = 0,81–1,11) dla etorykoksybu w porównaniu z diklofenakiem. Nie było więc istotnych różnic w zakresie występowania zakrzepowych zdarzeń sercowo-naczyniowych, biorąc pod uwagę oba te leki;
- częstość występowania niekorzystnych zdarzeń klinicznych dotyczących górnego odcinka przewodu pokarmowego (perforacja, krwawienie, niedrożność, występowanie wrzodów) była niższa w przypadku etorykoksybu (wybiórczego inhibitora COX-2) niż diklofenaku: 0,67 vs. 0,97 na 100 pacjentolat; HR = 0,69 (95% CI = 0,57–0,83). Częstość wystąpienia skomplikowanych zdarzeń dotyczących górnego odcinka przewodu pokarmowego była jednak podobna dla etorykoksybu (0,30) i diklofenaku (0,32) [19].

Z przywołanego badania wynika, że częstość występowania zakrzepowych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z zapaleniem stawów przyjmujących diklofenak była podobna do tej u pacjentów leczonych etorykoksybem [19].

W 2012 r. ukazał się w czasopiśmie *Current Medical Research and Opinion* przegląd systematyczny badań autorstwa Pavelka K., w którym zostały przedstawione aktualne dowody na **skuteczność diklofenaku w porównaniu z innymi lekami przeciwbólowymi**. Do przeglądu włączono 37 badań. Były to porównania z selektywnymi inhibitorami COX-2 należącymi do NSAIDs: etorykoksybem, celekoksybem, lumiracoksybem i rofekoksybem; z innymi NSAIDs: aceklofenakiem, deksketoprofenem, etodolakiem, lornoksykamem, meloksykamem, nabumetonem i nimesulidem, a także z acetaminofenem (paracetamolem), tramadolem, diacereiną,

oksaceprolem. Wniosek wynikający z przeglądu badań był taki, że skuteczność diklofenaku w terapii chorób zwyrodnieniowych stawów jest podobna do efektywności innych, nowszych leków przeciwbólowych. Autor przytoczonego przeglądu systematycznego wskazał na to, że **diklofenak powinien stanowić jeden z podstawowych leków w terapii farmakologicznej chorób zwyrodnieniowych stawów** [20].

■ Podsumowanie

Diklofenak, pochodna kwasu fenylooctowego, jest lekiem wykazującym wysoką skuteczność po podaniu doustnym w terapii bólu w przypadku schorzeń reumatycznych i zwyrodnieniowych obejmujących stawy. Działanie leku polega głównie na hamowaniu cyklooksygenaz: w większym stopniu indukowalnej (COX-2), odpowiedzialnej za syntezę prostaglandyn prozapalnych w miejscu zapalenia, w mniejszym stopniu konstytutywnej (COX-1), odpowiedzialnej za wytwarzanie prostaglandyn spełniających funkcje fizjologiczne – w przewodzie pokarmowym oraz w nerkach. Podobnie do innych NSAIDs, diklofenak ma określone działania niepożądane. Dlatego przed wyborem związanym z zastosowaniem diklofenaku i ustaleniem schematu dawkowania należy wziąć pod uwagę inne schorzenia danego pacjenta, w tym te dotyczące przewodu pokarmowego.

Dawkowanie diklofenaku wynosi zazwyczaj 100–150 mg leku/dobę podawanego w 2–3 dawkach. Dawka maksymalna leku to 150 mg/dobę. W przypadku wybrania postaci leku o przedłużonym działaniu można zastosować 100 mg/dobę. W razie konieczności można dołączyć dawkę 25 mg lub 50 mg omawianego leku.

Nadesłano: 21-12-2022

Adres do korespondencji: redakcja@lekwpolsce.pl

Piśmiennictwo:

- Palmer T, Toombs JD. Managing joint pain in primary care. *J Am Board Fam Pract.* 2004;17 Suppl:S32-42.
- Calabrese LH. Rheumatoid arthritis and primary care: the case for early diagnosis and treatment. *J Am Osteopath Assoc.* 1999;99(6):313-21.
- Garneau KL, Iversen MD, Tsao H, et al. Primary care physicians perspectives towards managing rheumatoid arthritis: room for improvement. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(6):R189.
- Filipowicz-Sosnowska A, Goncerz G. Reumatoidalne zapalenie stawów. *Medycyna praktyczna. Interna Szczeklika.* <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.1>. [dostęp 18.12.2022].
- Guła Z, Korkosz M. Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS): przyczyny, objawy i leczenie. *Medycyna praktyczna dla pacjentów.* <https://www.mp.pl/pacjent/reumatologia/choroby/63732,reumatoidalne-zapalenie-stawow> [dostęp 18.12.2022].
- Zimmermann-Górska I, Goncerz G, Szczepański L. Choroba zwyrodnieniowa stawów. *Medycyna praktyczna. Interna Szczeklika.* <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.13>. [dostęp 18.12.2022].
- Guła Z, Korkosz M. Choroba zwyrodnieniowa stawów. *Medycyna praktyczna dla pacjentów.* <https://www.mp.pl/pacjent/reumatologia/choroby/65000,choroba-zwyrodnieniowa-stawow> [dostęp 18.12.2022].
- Rat AC, Henegariu V, Boissier MC. Do primary care physicians have a place in the management of rheumatoid arthritis? *Joint Bone Spine.* 2004;71(3):190-7.
- Diklofenak (diclofenac). *Medycyna praktyczna. Indeks leków.* <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=215> [dostęp 18.12.2022].
- Charakterystyki produktów leczniczych zawierających diklofenak. [dostęp 18.12.2022].
- Gan TJ. Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(7):1715-31.
- Alfaro RA, Davis DD. Diclofenac. 2022 May 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491802/> [dostęp 18.12.2022].
- Altman R, Bosch B, Brune K, et al. Advances in NSAID development: evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. *Drugs.* 2015;75(8):859-77.
- Woroń J, Wordliczek J, Dobrogowski J. Porównanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). *Medycyna po Dyplomie* 2011(20);6(183):55-63.
- Zaremba M, Staniszevska A, Niewada M. Niesteroidowe leki przeciwzapalne – fakty, mity i kontrowersje dotyczące ryzyka sercowo-naczyniowego oraz ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego. *Choroby Serca i Naczyń* 2012;9 (3):119-36.
- Caldwell JR. Efficacy and safety of diclofenac sodium in rheumatoid arthritis. Experience in the United States. *Am J Med.* 1986;80(4B):43-7.
- Zuckner J. International experience with diclofenac in rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 1986;80(4B):39-42.
- Treadwell BL, Tweed JM. Diclofenac in rheumatoid disease. *N Z Med J.* 1979;89(628):43-5.
- Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet.* 2006;368(9549):1771-81.
- Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(1):163-78.