

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju  
Referentni centar MZSS RH za spondiloartropatije  
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

## DIKLOFENAK BRZOG DJELOVANJA (DICLORAPID®) POŠTEDAN ZA ŽELUDAC

## DICLOFENAC OF RAPID EFFECT (DICLORAPID®) WITH BETTER GASTRIC TOLERABILITY

Simeon Grazio

### Sažetak

U radu je prikazan diklofenak brzog djelovanja (Diclorapid®) koji je pošten za želudac.

### Ključne riječi

NSAR, diklofenak brzog djelovanja, podnošljivost

### Summary

The diclofenac of rapid effect (Diclorapid®) that has better gastric tolerability is presented.

### Key words

NSAID, diclofenac of rapid effect, podnošljivost

Diklofenak {2-[(2,6-diklorofenil)amino]fenilacetat} je derivat fenilacetične kiseline. Farmakološki, on je prototip nesteroidnog antireumatika (NSAR), s potentnom inhibicijom sinteze prostaglandina. Razvijen je kao antireumatski lijek u ranim 1970-tim, pa se više od 30 godina rabi u liječenju različitih mišićnokoštanih bolesti i poremećaja, drugih bolnih stanja i febriliteta (1). Diklofenak je registriran u velikoj većini europskih i mnogim neeuropskim zemljama.

Farmakološke i kliničke osobine, kao i klinička primjena diklofenaka su dobro poznate. U velikom broju publikacija, uključivo i brojne pregledne članke i standardnu literaturu, opisani su farmakotoksikološki i klinički učinci diklofenaka (2).

Ukratko, nakon peroralne primjene i resorpcije iz probavnog trakta, diklofenak se u visokom postotku veže za plazmatske albumine. Značajni dio lijeka se zadržava u sinovijalnoj tekućini, koja je predloženo ciljno mjesto djelovanja nesteroidnih antireumatika. Lijek se iz organizma pretežito eliminira nakon biotransformacije u konjugirane glukuronide i sulfatne metabolite putem urina, a manjim dijelom putem žuči. Izlučivanje konjugata je u svezi s renalnom funkcijom, pa njihova akumulacija nastupa u terminalnoj fazi zatajenja bubrega. Međutim, nema razlike u akumulaciji konjugiranih metabolita između mladih i starih osoba, te u najvećeg broja bolesnika, uključivo i onih s različitim bolestima

i stanjima (npr. reumatoidni artritis ili bolest jetre) prilagodba doze lijeka nije potrebna (3,4).

Svoj protuupalni učinak nesteroidni antireumatici ostvaruju inhibicijom prostaglandin G/H sintetaze ili ciklooksigenaze (COX), enzima koji katalizira prijetvorbu arahidonske kiseline u prostaglandine i tromboksan. Dvije su osnovne izoforme COX enzima: konstitutivni COX-1 i inducibilni COX-2. Prema selektivnosti djelovanja na COX enzime, općenito, razlikujemo neselektivne nesteroidne antireumatike i one koji pretežito ili selektivno blokiraju COX-2, iako se glede tog učinka, zapravo, radi o kontinuumu. Diklofenak spada u skupinu nesteroidnih antireumatika s 5-50 puta većom inhibicijom COX-2 u odnosu na COX-1 enzim, odnosno on je u skupini između neselektivnih i vrlo selektivnih inhibitora COX-2 enzima (5). Neki noviji radovi govore u prilog inhibicije ekspresije molekula stanične adhezije, odnosno direktnog sprječavanja aktivacije i funkcije neutrofila i aktivnosti fosfolipaze C, što su dodatni mehanizmi protuupalnog i analgetskog djelovanja (6). Izraženi analgetski učinak diklofenaka je, dijelom, rezultat smanjenja upale i periferene senzitivacije, a napose sniženja praga podražaja za polimodalne receptore (6). Stoga, su klinički učinci u liječenju muskuloskeletnih bolesti i ozljeda posljedica kombiniranog protuupalnog i analgetskog djelovanja.

Diklofenak smanjuje bol, zaočćenost i poboljšavaju funkciju u bolesnika s reumatskim bolestima (1,2,7).

Njegova učinkovitost u liječenju osteoartritisa, reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa ili akutnog uričnog artritisa je usporediva s drugim uobičajeno korištenim nesteroidnim antireumaticima (8-18). Djelovanje diklofenaka na sinoviju u bolesnika s reumatoidnim artritisom je proučena uz uporabu MR. U dvostruko slijeponj s placebom kontroliranoj studiji u bolesnika koji su liječenu diklofenakom zamijećena ja redukcija volumena sinovije. To upućuje na njegov direktan učinak na primarno mjesto upale u reumatoidnom artritisu i objašnjava dobar učinak, napose u početku bolesti (19).

U tri randomizirane studije je pokazano da je liječenje boli učinkovitije primjenom nesteroidnih antireumatika u odnosu na jednostavne neopioidne analgetike (20-22). Superiornost nesteroidnih antireumatika prema paracetamolu glede boli i funkcijskog indeksa pokazali su i rezultati sistematskom pregleda u okviru Cochrane skupine (23).

Promjenom oblika lijeka možemo utjecati na brzinu početka njegovog djelovanja, njegovu maksimalnu koncentraciju u serumu i u ciljnim tkivima, što se translata na brzinu i jačinu djelovanja, a važno je i za nuspojave. Kapsule s želučano otpornim peletama koje sadrže aktivnu supstanciju su osmišljenje u cilju otpuštanja lijeka u dvanaestniku, umjesto u samom želucu, čime se izbjegava lokalno oštećenje sluznice.

U usporednim studijama ispitana je bioraspoloživost jedne doze diklofenaka 75 mg u obliku želučano-otpornih kapsula s peletama u odnosu na druge peroralne pripravke diklofenaka (24).

U međusobno-ukrižnoj studiji na 16 zdravih dobrovoljaca bioraspoloživost (mjerena validiranom i specifičnom HPLC metodom) takve formulacije je bila viša u odnosu na dvije formulacije (tvrde želatinozne kapsule s diklofenak rezinatom i disperzivne tablete s diklofenakom) a usporediv s "enteric"-obloženim tabletama. Nakon peroralne primjene većine peroralnih formulacija, uključivo i standardne gastrozistentne tablete vršna se koncentracija lijeka postiže za 1,8-2 sata. U slučaju želučano-otpornih tableta s peletama maksimalna serumska koncentracija se postiže već nakon 0,8 sati (slično kao kod intramuskularnih injekcija). Brža stopa apsorpcije ima povoljne terapijske implikacije u akutnim stanjima u kojima je potreban brzi protupalni odnosno analgetski učinak lijeka.

Wagenitz i sur. su usporedili učinkovitost i podnošljivost dviju formulacija diklofenaka za peroralnu primjenu s postupnim otpuštanjem: formulaciju s peletama (SR-CAP) i standardnu formulaciju (SR-TAB) u dozi od 100 mg. Na uzorku od po 105 ispitanika u svakoj skupini nađeno je da je nakon 14 dana smanjenje boli u skupini SR-CAP (mjereno na VAS) bilo  $44,4 \pm 18,5$  mm a u SR-TAB skupini  $41,2 \pm 19,8$  mm (per prorocol pupulation). Nalaz je bio usporediv i za ITT populaciju. Postojao je

trend prema boljoj podnošljivosti za SR-CAP formulaciju ( $0,6 \pm 0,68$ ) prema SR-TAB ( $0,9 \pm 1,0$ ) mjereno VRS-om (Verbal Rating Scale) ( $p=0,063$ ) (25).

Važno je uravnotežiti pozitivne učinke lijeka s potencijalnim nuspojavama, napose u starijih bolesnika. Klinički najznačajnije nuspojave se odnose na oštećenje sluznice probavnog trakta i s tim povezane moguće implikacije. Druge, klinički značajne, ali manje dobro karakterizirane, nuspojave su kardiovaskularne. Čini se da su potonje nešto više uz primjenu COX-2 selektivnih nesteroidnih antireumatika, iako se razlike između nesteroidnih antireumatika ne odnose samo na stupanj selektivnosti djelovanja na COX-2 (26,27). Prema rezultatima recentnog sistematskog pregleda povišenje krvog tlaka u studijama s neselektivnim nesteroidnim antireumaticima je različito za različite lijekove, a rezultati promjene vrijednosti prema početnoj za diklofenak su slični onima placeba (sistolčki RR-0,46;95%CI-1,48, 0,56, dijastolički RR-0,56;95%CI-1,19, 0,07) (28). Diklofenak ne blokira inhibiciju agregacije trombocita postignutu primjenom acetilsalicilne kiseline (29). Strukturne kemijske promjene i poluživot pojedinog lijeka mogu, dijelom, objasniti razlike u rizicima za nuspojave pojedinih nesteroidnih antireumatika. Objasnjenje mogu biti i posebnosti biodistribucije i metabolizma, kakve pokazuje i diklofenak. Lijek se nakuplja i perzistira na mjestu upale, a brzo se otpušta iz središnjih odjeljaka tijela (kv, krvne žile, srce, bubrezi), koji su moguća mjesta nuspojava (30). Kapsule sa želučano-otpornim peletama koje sadrže aktivnu supstancu osiguravaju otpuštanje lijeka u duodenumu, a ne samo u želucu, čime se izbjegava lokalno oštećenje sluznice.

Izbor nesteroidnog antireumatika je vrlo složen i svakom se bolesniku treba pristupiti individualno. Elementi o kojima treba voditi računa pri izboru uključuju: indikaciju, učinkovitost, nuspojave, cijenu lijeka, suradljivost, bolesnikovo iskustvo i sklonost, te liječnikovo iskustvo i sklonost. Načelno, suradljivost je bolja kod manjeg dnevnog doziranja, iako je duži poluvijek života u tijelu nepovoljniji za eventualne nuspojave (31). Svakako je potrebno identificirati visokorizične bolesnike, bolesnike odgovarajuće pratiti, a sve u cilju ostvarenja učinkovite uporabe lijeka i minimiziranja bolesti i stanja povezanih s njihovom uporabom.

Zaključno, diklofenak je učinkovit u svim indikacijama tipičnima za nesteroidne antireumatike, ima povoljan odnos COX-2/COX-1 inhibicije, s njegovom primjenom postoji dugotrajno iskustvo, a ima i vrlo prihvatljiv odnos troškova i dobiti. Diklofenak brzog djelovanja sa želučano-otpornim peletama koje sadrže aktivnu tvar (Diclorapid®) pruža novu mogućnost u liječenju bolnih i upalnih stanja povezanih s artritičkim stanjima (reumatoidni artritis, osteoartritis, ankilozantni spondilitis, akutni urični artritis), drugim akutnim mišić-

no-koštanim poremećajima (periartritis, tendinitis, tenosinovitis, burzitis) te u liječenju drugih posttraumatskih oteknuća ili upale, kada je potreban brz i snažan učinak.

Doziranje diklofenaka ovisi o težini simptoma, odnosno kliničkog stanja, a kreće se između 75-150 mg na dan podijeljeno u 1-2 doze, bolje uz obroke.

## Literatura

1. Brogden RN, Heel RC, Pakes GE. i sur. Diclofenac sodium: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in rheumatic diseases and pain of varying origin. *Drugs* 1980;20:24-48.
2. Todd PA, Sorkin EM. Diclofenac sodium: a reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1988;35:244-85.
3. Small RE. Diclofenac sodium. *Clin Pharm* 1989; 8:545-58.
4. Davies NM, Anderson KE. Clinical pharmacokinetics of diclofenac. Therapeutic insight and pitfalls. *Clin Pharmacokinet* 1997;33:184-213.
5. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:7563-8.
6. Dugowson CE, Gnanashanmugam P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2006;17:347-54.
7. Weisman MH. Double-blind randomized trial of diclofenac sodium versus placebo in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 1986;8:427-38.
8. Bellamy N, Buchanan WW, Chalmers A. i sur. A multicenter study of tenoxicam and diclofenac in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1993; 20:999-1004.
9. Marcolongo R, Giordano N, Mattara L, Leonardini G, Lavezzari M, Gruni G, Mandelli V. A short-term, double-blind comparison between indoprofen and diclofenac in osteoarthritis. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1983;6:201-8.
10. Brooks PM, Hill W, Geddes R. Diclofenac and ibuprofen in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Med J Aust* 1980;1:29-30.
11. Siegmeth W, Noyelle RM. Night pain and morning stiffness in osteoarthritis: a crossover study of flurbiprofen and diclofenac sodium. *J Int Med Res* 1988;16:182-8.
12. Gerecz-Simon E, Soper WY, Kean WF, Rooney PJ, Tugwell P, Buchanan WW. A controlled comparison of piroxicam and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1990;9:229-34.
13. Kajander A, Martio J. Diclofenac sodium (Voltaren) and naproxen in the treatment of rheumatoid arthritis: a comparative double-blind study. *Scand J Rheumatol* 1978;22(Suppl):57-62.
14. Kolodny AL. Two double blind trials of diclofenac sodium with aspirin and with naproxen in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988;15:1205-11.
15. Shi W, Wang YM, Li LS. i sur. Safety and efficacy of oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis: a six-month randomized study. *Clin Drug Investig* 2004;24:89-101.
16. Calabro JJ. Efficacy of diclofenac in ankylosing spondylitis. *Am J Med* 1986;80:58-63.
17. Khan MA. A double blind comparison of diclofenac and indomethacin in the treatment of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1987;14:118-23.
18. Sieper J, Klopsch T, Richter M. i sur. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:323-9.
19. Quinn MA, Conaghan PG, Green M. i sur. NSAIDs reduce synovial volume in early RA: a double-blind randomised MRI study. *Arthritis Rheum* 2000; 43(Suppl):S226.
20. Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, Kalasinski LA, Ryan SI. Treatment of knee osteoarthritis: relationship of clinical features of joint inflammation to the response to a nonsteroidal antiinflammatory drug or pure analgesic. *J Rheum* 1992;19:1950-4.
21. Pincus T, Koch GG, Sokka T. i sur. A randomized, double-blind, crossover clinical trial of diclofenac plus misoprostol versus acetaminophen in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Arthritis Rheum* 2001;44:1587-98.
22. Case JP, Baliunas AJ, Block JA. Lack of efficacy of acetaminophen in treating symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison trial with diclofenac sodium. *Arch Intern Med* 2003;163:169-78.
23. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25;(1): CD004257.
24. Walter K, von Nieciecki A. Relative bioavailability of diclofenac after a single administration of a new multiple-unit formulation of enteric coated pills. *Arzneimittelforschung* 2001;51:643-50.
25. Wagenitz A, Mueller EA, Frentzel A, Cambon N. Comparative efficacy and tolerability of two sustained-release formulations of diclofenac: results of a double-blind, randomised study in patients with osteoar-

thritis and a reappraisal of diclofenac's use in this patient population. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1957-66.

26. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN. i sur. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006;113:2906-13.

27. Farkouh ME, Greenberg JD, Jeger RV. i sur. Cardiovascular outcomes in high risk patients effect of continued use of oral non-selective NSAIDs on blood pressure and hypertension. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2395-404.

28. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC. i sur. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809-17.

29. Brune K. Persistence of NSAIDs at effect sites and rapid disappearance from side-effect compartments contributes to tolerability. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2985-95.

30. Pincus T, Koch G, Lei H. i sur. Patient preference for placebo, acetaminophen or celecoxib efficacy studies (PACES): two randomized placebo-controlled cross-over clinical trials in patients with osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Rheum Dis* 2004;63:931-939.