Diklofenak i jego wpływ na układ sercowo-naczyniowy – słuszność stosowania preparatów OTC

Alicja Wolska¹, Justyna Wolska¹, Edward Kowalczyk², Anna Wiktorowska-Owczarek²

¹ Studentki IV roku Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

² Zakład Farmakologii i Toksykologii, Międzywydziałowa Katedra Farmakologii Ogólnej i Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

Adres do korespondencji: Anna Wiktorowska-Owczarek, Zakład Farmakologii i Toksykologii, Międzywydziałowa Katedra Farmakologii Ogólnej i Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, 90-752 Łódź, ul. Żeligowskiego 7/9, Polska, e-mail: anna.wiktorowska-owczarek@umed.lodz.pl

Wstęp

Diklofenak to powszechnie stosowany lek przeciwbólowy i przeciwzapalny należący do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Wykorzystywany jest w celu uśmierzania bólu, w stanach zapalnych, m.in. w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, w chorobie zwyrodnieniowej stawów obwodowych i kręgosłupa, a także w stanach zapalnych tkanek okołostawowych i urazach [1]. Ponadto wskazany jest w przypadku bolesnego miesiączkowania, bólu mięśniowo-szkieletowego czy w trakcie leczenia pooperacyjnego. Skuteczność działania i łatwa dostępność sprawiają, że preparaty z diklofenakiem są chętnie i często wybieranymi środkami przeciwbólowymi i przeciwzapalnymi.

Działanie diklofenaku opiera się na nieselektywnym hamowaniu enzymów – cyklooksygenaz. Wyróżniamy dwie podstawowe izoformy: cyklooksygenazę konstytutywną (COX-1) oraz indukowaną (COX-2). Główną funkcją tych enzymów jest produkcja prostaglandyn. Prostaglandyny to pochodne kwasu arachidonowego, które regulują utrzymanie prawidłowej homeostazy organizmu, a także pełnią m.in. funkcję mediatorów zapalenia. COX-1 to enzym występujący w tkankach fizjologicznie, natomiast działanie COX-2 jest najbardziej widoczne w czasie toczenia się procesu zapalnego [2–4].

Powszechność stosowania diklofenaku wynika m.in. z wcześniej wspomnianej łatwej dostępności NLPZ, a także z szerokiej gamy postaci tego leku

Diclofenac and its effect on cardiovascular system – the rightness of using OTC preparations

Diclofenac is one of the representatives of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), commonly used remedies, available both over-the-counter or by prescription. Its mechanism of action is based on the nonselective inhibition of cyclooxygenases – both COX-1 and COX-2. Despite its good results, using diclofenac is associated with clinically relevant side effects. Many studies show that it may increase the risk of cardiovascular events. This work, based on the latest reports, is to prompt us to reflect on the appropriateness of the wide availability of OTC diclofenac preparations, taking into account the risk of serious adverse effects.

Keywords: diclofenac, side effects, OTC, cardiovascular risk.

© Farm Pol, 2018, 74(5): 295–302

(tabela 1). Pomimo że znaczna część leków z tej grupy dostępna jest tylko na receptę, pewne z nich figurują w sprzedaży jako leki OTC. Oznacza to, że stosowanie ich odbywa się bez kontroli lekarskiej lub farmaceutycznej, co potwierdza dostępność tych środków w marketach czy drogeriach. Pomimo swojej popularności, NLPZ nie są jednak pozbawione działań niepożądanych, w tym negatywnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy. Liczne badania, m.in. to opublikowane w 2013 r. w *The Lancet*, wskazują na udowodnione, zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe preparatów z diklofenakiem [5]. Mając to na uwadze, powinniśmy zadać pytanie, czy słuszne jest stosowanie preparatów z diklofenakiem jako leków OTC.

W obecnym manuskrypcie postanowiono określić mechanizmy prowadzące do zmian w obrębie

Tabela 1. Wykaz preparatów zawierających diklofenak dostępnych bez recepty (w tabeli nie zostały uwzględnione preparaty złożone zawierające diklofenak)

Nazwa handlowa	Postać leku	Dawka diklofenaku	Opakowanie
Diclac Lipogel	żel	10 mg/g	50 g, 100 g
Diclofenacum Fastum	żel	10 mg/g	50 g, 100 g
Dicloratio gel	żel	10 mg/g	40 g, 100 g
Dicloziaja	żel	10 mg/g, 11,6 mg/g	50 g, 100 g
Diky 4%	aerazol na skórę, roztwór	40 mg/g	30 ml
Felogel Neo	żel	10 mg/g	40 g, 60 g
Glimbox	roztwór do płukania jamy ustnej i gardła	0,74 mg/ml	200 ml
Itami	plaster leczniczy	140 mg	2, 5, 10 plastrów
Naklofen TOP	żel	10 mg/g	60 g, 120g
Olfen Gel	żel	10 mg/g	20 g, 50 g, 100 g
Olfen Patch	plaster	140 mg	2, 5 plastrów
Veral	żel	10 mg/g	55 g, 100g
Voltaren Acti	tabletki powlekane	12,5 mg	10 tabletek
Voltaren Acti Forte	tabletki powlekane	25 mg	10, 20 tabletek
Voltaren Emulgel 1%	żel	10 mg/g	30 g, 50 g, 100 g, 150 g
Voltaren Express	kapsułki miękkie	12,5 mg	10 kapsułek
Voltaren Express Forte	kapsułki miękkie	25 mg	10, 20 kapsułek
Voltaren Max	żel	20 mg/g	50 g, 100 g, 150 g

układu sercowo-naczyniowego na przykładzie preparatów diklofenaku, a także zwrócić uwagę na ryzyko, jakie niesie ze sobą stosowanie ich jako leków OTC.

Mechanizm działania diklofenaku jako przedstawiciela grupy NLPZ

Leki z grupy NLPZ działają głównie na zasadzie hamowania konwersji kwasu arachidonowego do prostaglandyny G_2/H_2 . Za ten proces odpowiedzialne są specyficzne enzymy zwane cyklooksygenazami (COX). W organizmie możemy wyróżnić podstawowe dwie formy: COX-1 i COX-2. Obie izoformy są podobne pod względem sekwencji aminokwasów, wagi, długości i struktury, ale kodowane przez 2 różne geny. I tak, COX-1 jest kodowany przez gen zlokalizowany na chromosomie 9, a COX-2 na chromosomie 1 [2]. W piśmiennictwie często występuje również trzeci typ – COX-3, będący odmianą COX-1. COX-3 budzi jednak wiele kontrowersji ze względu na to, że najprawdopodobniej nie występuje ona u człowieka [6].

COX-1 występuje fizjologicznie m.in. w śluzówce żołądka, płytkach krwi, nerkach oraz endotelium. Odpowiedzialna jest za produkcję prostaglandyn w miejscach, gdzie pełnią one funkcje „opiekuńcze” organizmu, np. produkcja tromboksanu A_2 w hemostazie czy PGE_2 i PGI_2 w celu protekcji śluzówki żołądka i dwunastnicy przed niszczącym wpływem kwasu solnego. COX-2 w większości

komórek nie ulega ekspresji w normalnych warunkach, powstaje głównie w odpowiedzi organizmu na toczący się proces zapalny (stąd nazwa „cyklooksygenaza indukowana”). Cytokiny prozapalne (m.in. IL-1, IL-6, TNF- α), endotoksyny, czynniki wzrostu oraz wolne rodniki powodują aktywację COX-2, a w rezultacie nasilenie się cech zapalenia, takich jak ból i obrzęk. Należy pamiętać jednak, że COX-2, mimo iż głównie kojarzona z ekspresją pod wpływem czynników zapalnych, ma swoją formę konstytutywną. Występuje ona fizjologicznie w nerkach, przewodzie pokarmowym, mózgu, grasicy, a także w komórkach śródbłonna, gdzie jest ona podstawową izoformą. Odpowiedzialna jest za produkcję prostaglandyny I_2 (prostacykliny), która posiada naczyniorozszerzające i antyagregacyjne właściwości [3, 7]. Różnice między szlakami aktywacji indukowanej, jak i konstytutywnej COX-2 nie są do końca poznane [4].

Diklofenak należy do nieselektywnych inhibitorów COX, co oznacza, że hamuje zarówno COX-1, jak i COX-2. Mechanizm działania inhibitorów cyklooksygenaz polega na hamowaniu szlaku syntezy prostaglandyn. Czynniki fizyczne, chemiczne i zapalne stanowią bodźce indukujące uwolnienie kwasu arachidonowego (AA) z fosfolipidów błony komórkowej (fosfatydylocholino i fosfatydyloetanoloaminy) przy udziale fosfolipazy A_2 [1, 4]. Kwas arachidonowy jest przekształcany pod wpływem syntazy cyklicznego nadtlenu prostaglandynowego (PGHS), kolokwialnie zwanego cyklooksygenazą, do produktów pośrednich PGG_2/H_2 . Utworzenie wymienionych produktów wynika z podwójnej aktywności PGHS, czyli cyklizacji AA do niestabilnego PGG_2 (15-hidroksynadtlenku), a następnie utleniania (hydroperoksydacji) do PGH_2 . Ostatecznie z PGH_2 powstają różne prostanoidy (prostaglandyny i tromboksan, określane wspólną nazwą eikanooidów) przy udziale specyficznych tkankowych syntaz i izomeraz (wykres 1) [2–4].

Podstawowe korzystne działania diklofenaku, tj. przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, wynikają z hamowania COX-2. Zahamowanie syntezy prostaglandyn uczestniczących w rozwoju odczynu zapalnego jest podstawowym mechanizmem działania leków z grupy NLPZ. Sam proces zapalny jest złożony, początkowo pod wpływem zadziałania bodźca zapalnego dochodzi do degranulacji komórek efektorowych (komórek tucznych) i uwolnienia z ich ziarnistości różnorodnych mediatorów zapalenia (m.in. serotoniny, histaminy czy bradykininy, a także czynników chemotaksji neutrofilów czy eozynofilów). Pod wpływem wydzielonych czynników granulocyty obojętnochłonne, eozynofile i monocyty napływają do miejsca objętego procesem zapalnym, same zaś wytwarzają liczne enzymy i cytokiny prozapalne (jak chociażby

interleukinę 1 i 6). Pod wpływem cytokin następuje znaczne zwiększenie aktywności cyklooksygenazy, w wyniku czego zwiększa się produkcja prostaglandyn. Prostaglandyny, które powstają w zmienionych zapalnie tkankach, przyczyniają się m.in. do uwrażliwienia nocyceptorów na działanie swoistych mediatorów, co skutkuje pojawieniem się bólu i nadwrażliwości w tym obszarze. Najistotniejsza w tym procesie wydaje się być rola prostaglandyny E_2 (PGE_2), która odpowiedzialna jest właśnie za uczucie bólu i wystąpienie obrzęku.

Większość działań niepożądanych jest również związana ze wspomnianym mechanizmem, co zostanie wyjaśnione w dalszej części artykułu. Diklofenak w przeciwieństwie do innych NLPZ prawdopodobnie hamuje również działanie lipooksygenazy i tym samym redukuje powstawanie leukotrienów (LDT). Mechanizm ten nie jest jednak do końca poznany [9].

Działania niepożądane diklofenaku

Diklofenak oraz większość NLPZ wykazuje niekorzystny wpływ na przewód pokarmowy, co wynika w głównej mierze z hamowania COX-1. Objawami szkodliwego działania NLPZ mogą być:

- łagodne: nudności, wymioty, objawy dyspeptyczne, biegunka, zaparcia, podrażnienie śluzówki;
- poważne: owrzodzenia, perforacje, krwawienia z przewodu pokarmowego, niedokrwistość.

W zakresie działań niepożądanych związanych z przewodem pokarmowym diklofenak znalazł się w grupie o średnim ryzyku wywołania tego typu działań niepożądanych. Największe ryzyko związane jest ze stosowaniem piroksykanu, a najmniejsze mają celekoksyb i ibuprofen [10].

Uważa się, że diklofenak oraz nimesulid i sulindak charakteryzują się najwyższym ryzykiem działania hepatotoksycznego spośród NLPZ. To działanie niepożądane ma charakter idiosynkratyczny, czyli jest związane ze zmianami genetycznymi występującymi u osób z określonym genotypem [11–13].

Celem obecnego artykułu jest określenie wpływu diklofenaku na układ sercowo-naczyniowy. Wpływ NLPZ na układ krążenia jest związany z obiema izoformami COX i obejmuje wpływ na krzepnięcie krwi, wydolność nerek i wzrost ciśnienia tętniczego krwi, co w następstwie może prowadzić do niedokrwiennej udaru mózgu, zawału mięśnia sercowego lub zaostrzenia niewydolności serca [14–16].

NLPZ mogą wykazywać przeciwstawne wpływy na krzepnięcie krwi. Z jednej strony hamując COX-1, obecny w płytkach krwi, redukuje syntezę TXA_2 , przykładem jest kwas acetylosalicylowy,

Wykres 1. Szlak przemian kwasu arachidonowego pod wpływem cyklooksygenazy 1 i 2 ze wskazaniem etapu działania diklofenaku. Kwas arachidonowy pod wpływem cyklooksygenaz jest przekształcany do labilnego, cyklicznego 15-hydroksynadtlenku (PGG_2). W kolejnym etapie następuje redukcja cząsteczki PGG_2 w obrębie grupy 15-hydronadtlenkowej i w efekcie prowadzi to do powstania prostaglandyny H (PGH_2). Dalsze przemiany opierają się na działaniu swoistych syntaz: PGIS – syntaza prostacykliny, TxS – syntaza tromboksanu, cPGES – cytosolowa syntaza prostaglandyny E, mPGES-1 i mPGES-2 – syntazy mikrosomalne prostaglandyny E 1 i 2, L/H-PGDS – syntaza lipokalinowa/syntaza hematopoetyczna prostaglandyny D, PGFS – syntaza prostaglandyny F. Dzięki odpowiednim przemianom powstają odpowiednio – PGI_2 – prostacyklina, TXA_2 – tromboksan A_2 , PGE_2 – prostaglandyna E, PGD_2 – prostaglandyna D2, $PGF_{2\alpha}$ – prostaglandyna $F_{2\alpha}$. Diklofenak hamuje działanie enzymów COX-1 oraz COX-2 przyczyniając się do zatrzymania wyżej opisanych procesów [8]

wykorzystywany jako lek antyagregacyjny. Z drugiej strony hamują COX-2, który występuje w przewodzie nad COX-1 w śródbłonku naczyń krwionośnych i odpowiada za syntezę PGI_2 . Prostacyklina PGI_2 charakteryzuje się naczyniorozszerzającymi i antyagregacyjnymi właściwościami. Z tego względu NLPZ hamujące znacznie COX-2 mogą prowadzić do tworzenia zakrzepów. Takimi NLPZ są koksyby, ale również nimesulid, meloksikam. Bohater tego artykułu także wykazuje znaczącą tendencję wiązania się z COX-2 [14, 17, 18]. Diklofenak hamuje obie izoformy, z przewagą w kierunku do COX-2, co tłumaczy fakt, że może on wywoływać krwawienie z przewodu pokarmowego (objawem są smoliste stolce) na skutek hamowania COX-1, ale niekorzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy może wynikać z redukcji PGI_2 zależnej od COX-2 [14].

NLPZ mogą prowadzić do wzrostu ciśnienia tętniczego krwi. Taki efekt jest wypadkową wielu kierunków działań. Jednym z nich jest hamowanie syntezy naczyniorozszerzającej prostacykliny PGI_2 w śródbłonku naczyń przy jednoczesnym nasileniu syntezy naczyniokurczącego tromboksanu A_2 (w jakim stopniu powstaną poszczególne produkty zależy także od selektywności leków wobec COX). Drugim istotnym czynnikiem regulującym ciśnienie tętnicze krwi jest ich wpływ na funkcje nerek. Wpływ NLPZ na nerki obejmuje retencję sodu i wody, obrzęk, spadek GFR, hiperkaliemię,

ostrą niewydolność nerek, ale także, choć bardzo rzadko, zespół nerczycowy z ostrym śródmiąższowym zapaleniem nerek, martwicę brodawek nerkowych [15, 16].

NLPZ stanowią potencjalne ryzyko rozwoju niewydolności serca, szczególnie u osób predysponowanych, a także mogą zaostrzyć przebieg już istniejącej choroby [19]. NLPZ wpływają na homeostazę sercowo-naczyniową i tym samym na rozwój lub zaostrzenie niewydolności nerek, głównie poprzez wpływ na funkcje nerek. U zdrowych osób rola prostaglandyn w nerkach jest słabo zauważalna, ale już u pacjentów z niewydolnością serca, marskością wątroby, przewlekłą niewydolnością nerek czy odwodnieniem prostaglandyny biorą czynny udział w utrzymaniu perfuzji nerek. Dlatego zahamowanie syntezy prostanoidów przez NLPZ może prowadzić do zmniejszenia RBF i GFR (co może przełożyć się na ostrą niewydolność nerek), retencji sodu i wody, a tym samym obrzęków i wzrostu ciśnienia, jak również do zmniejszenia wydzielania reniny i spadku aldosteronu, a w efekcie hiperkalemii [20, 21]. Te czynniki przekładają się na niekorzystne działanie NLPZ u osób z niewydolnością serca, dlatego wytyczne Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego zalecają ograniczanie stosowania tej grupy leków. Podobnie inne międzynarodowe wytyczne odradzają stosowanie NLPZ u pacjentów z chorobami układu krążenia, szczególnie z zawałem mięśnia sercowego i niewydolnością serca, a jeżeli istnieje konieczność, to jak najkrócej. Nie ma bowiem ustalonego profilu ryzyka dla poszczególnych NLPZ, z uwzględnieniem najbezpieczniejszego czasu terapii. W Polsce Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w 2013 r. wystosował odpowiedni list informujący odbiorców o ograniczeniach w stosowaniu produktów leczniczych zawierających diklofenak (uzyskane po ogólnoeuropejskim przeglądzie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania diklofenaku w odniesieniu do jego ryzyka sercowo-naczyniowego) [22, 23]. Mimo podkreślenia oczywistych korzyści wiążących się ze stosowaniem leku, zwrócono uwagę na fakt, iż nie wszyscy pacjenci powinni ten lek zażywać. Diklofenak został określony jako lek przeciwwskazany u osób z zastoinową niewydolnością serca [klasy II-IV wg klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA)], chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych czy też chorobą naczyń mózgowych. Ponadto w komunikacie podkreślono, iż u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych powinno się szczególnie ostrożnie wprowadzać preparaty diklofenaku i w razie konieczności dokonać zmiany leczenia.

Komunikat zwracał również uwagę na istotną korelację dawka-efekt-działania niepożądane:

u wszystkich pacjentów diklofenak powinno stosować się w najmniejszej skutecznej dawce i nie dłużej niż jest to konieczne celem zminimalizowania ryzyka istotnych klinicznie działań niepożądanych.

Wpływ diklofenaku na układ sercowo-naczyniowy w badaniach klinicznych

Od wielu lat prowadzone są badania mające na celu dokładniejsze poznanie zależności między zażywaniem NLPZ a wzrostem ryzyka wystąpienia różnych incydentów sercowo-naczyniowych. Od momentu, kiedy wykazano toksyczny wpływ rofekoksybu na układ krążenia, zaczęły pojawiać się liczne publikacje analizujące pod tym kątem także pozostałe NLPZ. Wśród nich znalazł się także diklofenak [24].

Na przestrzeni lat powstało wiele prac skupiających się na działaniach niepożądanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych w tym na ich niekorzystnym wpływie na układ sercowo-naczyniowy. Patrząc na ostatnie lata, warto wspomnieć o dwóch metaanalizach skupiających się kolejno na analizie badań dotyczących bezpieczeństwa leków z grupy NLPZ i ich wpływie na układ sercowo-naczyniowy oraz naczyniowych działań niepożądanych po stosowaniu leków z tej samej grupy. Spośród leków uwzględnionych w publikacjach, jednym z nich był właśnie diklofenak.

Pierwszą z metaanaliz jest opublikowana w 2011 r. praca Trelle i wsp. [25]. Założeniem tej metaanalizy było oszacowanie, czy stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych zwiększa ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Analizą objęto 31 badań, w których wzięło udział 116 429 chorych. W 9 z nich jednym ze stosowanych leków był diklofenak (badania przedstawione w **tabeli 2**). Za zdarzenia sercowo-naczyniowe uznano zawał serca zakończony lub niezakończony zgonem oraz dodatkowo niedokrwienność lub krwotoczny udar mózgu zakończony lub niezakończony zgonem i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Uwzględniono także zgon z nieznaną przyczyną, zgon z jakiegokolwiek przyczyny, a także złożony punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem).

Analiza wykazała, że stosowanie diklofenaku wiązało się z:

- większym ryzykiem udaru mózgu;
- większym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- większym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

W 2013 r. w The Lancet opublikowana została metaanaliza dotycząca porównania koksyków

Tabela 2. Metaanaliza Trelle i wsp. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis [25] – spis badań uwzględniających w zestawieniu leków diklofenak

Badanie z randomizacją	NLPZ
CAESAR (Celecoxib Study of Osteoarthritis in Elderly Patients: Long Term Safety and Pharmacoeconomic Aspects) [26]	diklofenak (100 mg/d) v celekoksylb (200 mg/d)
CLASS (Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study) [27]	diklofenak (150 mg/d) v celekoksylb (800 mg/d)
Emery 1999 [28]	diklofenak (150 mg/d) v celekoksylb (400 mg/d)
SUCCESS-1 (world) [29]	diklofenak (100 mg/d) v celekoksylb (200, 400 mg/d)
EDGE (Etoricoxib versus Diclofenac Sodium Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness) [30]	diklofenak (150 mg/d) v etorykoksylb (90 mg/d)
EDGE II [31]	diklofenak (150 mg/d) v etorykoksylb (90 mg/d)
MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-Term Medal program) [32]	diklofenak (150 mg/d) v etorykoksylb (60, 90 mg/d)
Cannon 2000 [33]	diklofenak (150 mg/d) v rofekoksylb (12,5, 25 mg/d)
Saag 2000 [34]	diklofenak (150 mg/d) v rofekoksylb (12,5, 25 mg/d)

z klasycznymi NLPZ w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, tj. ryzyko poważnych zdarzeń wieńcowych czy hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz działań niepożądanych w górnym odcinku przewodu pokarmowego [5]. Chorym podawano koksylb, klasyczny NLPZ lub placebo. W ramach klasycznego NLPZ stosowano diklofenak w dawce 150 mg/dobę lub ibuprofen 2400 mg/dobę lub naproksen 1000 mg/dobę, a spośród koksylbów badania dotyczyły m.in. celekoksylbu 100–800 mg/dobę, etorykoksylbu 5–120 mg/dobę i pozostałych z tej grupy. Analizie poddano 639 badań, w których udział wzięło łącznie 124 513 chorych w badaniach porównujących NLPZ/koksylb z placebo i 229 296 chorych w badaniach porównujących NLPZ/koksylb z innym NLPZ/koksylbem.

Analiza wykazała, że stosowanie diklofenaku wiązało się z wyższym ryzykiem:

- poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych;
- poważnych zdarzeń wieńcowych.

Wyższe wspomniane ryzyko było najwyższe dla diklofenaku i koksylbów, a najmniejsze dla naproksenu. Wszystkie analizowane leki zwiększały ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Oprócz metaanaliz na uwagę zasługują artykuły przeglądowe, jednym z nich jest publikacja z 2011 r. „Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies” McGettigan i wsp. [35]. Autorzy pracy przeprowadzili analizę wielu badań, dokonali szczegółowego przeglądu literatury i połączyli ryzyko zdarzenia sercowo-naczyniowego ze stosowaniem poszczególnych NLPZ w różnych dawkach w populacjach z dużym i z niskim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Przegląd ten obejmował 30 badań kliniczno-kontrolnych ze 184 946 zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (w tym 16 badań dotyczących diklofenaku)

oraz 21 badań kohortowych z wynikami u ponad 2,7 mln osób (w tym 13 badań dotyczących diklofenaku).

Z szeroko przebadanych leków (tzn. te, które zostały poddane 10 i więcej badaniom) najwyższe całkowite ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych było obserwowane przy diklofenaku. Ponadto autorzy podkreślili, że diklofenak podnosi ryzyko wystąpienia tych zdarzeń również w dawkach dostępnych w preparatach OTC. Za punkt odniesienia obrali oni dawkę 75 mg/dobę, rekomendowaną w Wielkiej Brytanii maksymalną dawkę dobową diklofenaku, którą może przyjąć pacjent zażywający preparaty tego leku bez recepty (stan na 2011 r.; aktualnie w Wielkiej Brytanii preparaty diklofenaku dostępne są wyłącznie na receptę). W publikacji autorzy zwrócili uwagę na fakt, że większość uwzględnionych przez nich badań wskazywała dawkę 100 mg/dobę i mniejszą jako dawkę diklofenaku podnoszącą ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych nawet dwukrotnie. Oznacza to, że zgodnie z danymi z publikacji już 4 tabletki dziennie dostępnego w Polsce bez recepty diklofenaku w dawce jednorazowej 25 mg mogą znacząco podnieść ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego.

Publikacja z końca 2016 r. „Non-steroidal anti-inflammatory drug use is associated with increased risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case-time-control study” również podtrzymuje stanowisko zakładające niekorzystny wpływ diklofenaku na ryzyko sercowo-naczyniowe [36]. Jej autorzy zgromadzili 28 947 pacjentów z poza szpitalnym zatrzymaniem czynności serca (*out-of-hospital cardiac arrest*, OHCA), spośród których 3376 było leczonych NLPZ przez co najmniej 30 dni przed wystąpieniem OHCA. Wśród używanych przez pacjentów NLPZ, drugim co do częstości, zaraz po ibuprofenu, okazał się być diklofenak. Autorzy publikacji wykazali, że stosowanie zarówno ibuprofenu, jak i diklofenaku wiązało się ze znacznie zwiększonym ryzykiem wystąpienia OHCA.

OTC preparaty diklofenaku

Na rynku polskim istnieje wiele produktów leczniczych OTC zawierających diklofenak. W **tabeli 1** zostały umieszczone te preparaty diklofenaku, które można kupić w Polsce bez recepty. Szczególną uwagę należy zwrócić na preparaty doustne, gdyż lek podawany w takiej postaci niesie ze sobą znacznie większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych niż lek zawierający taką samą substancję czynną, jednak stosowany miejscowo na skórę (w postaci żelu czy też maści) [37]. Jak można zauważyć, w Polsce zarejestrowane są 4 różne preparaty doustne zawierające diklofenak, a dostępne bez recepty: Voltaren Express, Voltaren Express Forte, Voltaren Acti oraz Voltaren Acti Forte. Największą dawkę jednorazową wśród tych preparatów posiadają Voltaren Acti Forte oraz Voltaren Express Forte, jest to 25 mg w tablecie.

Pacjent niejednokrotnie nie zdaje sobie sprawy, że preparat dostępny bez recepty zawiera substancję w równej mierze korzystną, jak i szkodliwą dla jego zdrowia, często dokładnie takie same, jak preparat dostępny „tylko na receptę”. Zważywszy, że wymienione wyżej preparaty to leki kategorii OTC, pacjent nie ma ograniczeń co do tego, ile opakowań może kupić, a co ważniejsze, bez wcześniejszej konsultacji lekarskiej czy farmaceutycznej nie ma świadomości, że stosowanie leku bez odpowiedniej wiedzy, często w nadmiarze, może wiązać się z podwyższeniem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Pomimo iż do każdego produktu dołączona jest ulotka informacyjna, często bywa ona niewystarczającym źródłem informacji.

Słuszność dostępności preparatów OTC diklofenaku

Stan zapalny towarzyszący większości infekcji czy urazów jest nieodłącznym elementem złożonego procesu zdrowienia. Niejednokrotnie wiąże się on z występowaniem zaczerwienienia, obrzęku oraz silnego bólu. To przede wszystkim ból jest tym stanem, przed którym pacjenci chcą uchronić się najbardziej. Z tego powodu najczęściej sięgają po dostępne bez recepty środki przeciwzapalne i przeciwbólowe, w tym również preparaty zawierające diklofenak.

Tabela 3. Bilans ze sprzedaży preparatów diklofenaku w 2015 r. i 2016 r. – dane uzyskane od jednej z hurtowni

Preparaty diklofenaku dostępne w tabletkach	Liczba sprzedana w 2015 r.	Liczba sprzedana w 2016 r.
Preparaty OTC i dostępne na receptę	10 268 620 tabletek	10 494 420 tabletek
Preparaty OTC	1 058 570 tabletek	1 032 820 tabletek
Procentowy udział preparatów OTC	ok. 10,31%	ok. 9,84%

Preparaty diklofenaku dostępne OTC zawierają stosunkowo niską dawkę substancji czynnej oraz są stosowane zazwyczaj krótko, w celu doraźnego zwalczania bólu. Zdarza się jednak, że występują one w takich samych dawkach, jak preparaty przepisywane na receptę (na przykład preparat *Dicuno* dostępny na receptę oraz preparat OTC – *Voltaren Acti Forte* – w każdym z nich dawka jednorazowa diklofenaku wynosi 25 mg). Ponadto leki wydawane bez recepty cieszą się dużą popularnością ze względu na swoją dostępność. Ich zakup niejednokrotnie nie jest zatem w żaden sposób kontrolowany, co może skutkować nieprawidłowym dawkowaniem i nadużywaniem leku przez pacjentów. W **tabeli 3** przedstawiono liczbę sprzedanych tabletek diklofenaku w latach 2015 i 2016, wyróżniono sprzedaż diklofenaku bez recepty. Liczba sprzedanych tabletek diklofenaku bez recepty stanowi 10% wszystkich sprzedanych tabletek diklofenaku (dane udostępnione przez jedną z hurtowni). Zatem sprzedaż diklofenaku bez recepty nie jest nieznaczająca, co wskazuje na konieczność informowania pacjentów przez farmaceutów o zagrożeniu ze strony przewodu pokarmowego i układu krążenia. Ważne, aby zwracali uwagę, czy pacjent nie stosuje już diklofenaku przepisanego przez lekarza i czy tym samym nie przekracza dawki dobowej 150 mg oraz czy nie łączy diklofenaku bez recepty z innym NLPZ. Łączenie dwóch, a nawet więcej NLPZ nie jest rzadkim przypadkiem, a zwiększa to znacznie możliwość występowania działań niepożądanych.

Na koniec warto zwrócić jeszcze uwagę na fakt, iż w Wielkiej Brytanii w 2015 r. brytyjska MHRA (*the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) podjęła decyzję o wycofaniu ze sprzedaży doustnych preparatów OTC zawierających diklofenak – pozostają one dostępne jedynie na receptę. Decyzja ta uwarunkowana została pojawianiem się coraz liczniejszych przypadków działań niepożądanych i wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego. Jednocześnie preparaty diklofenaku w formie żelu i maści nadal utrzymały status OTC i są dostępne bez recepty.

Podsumowanie

Niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym diklofenak, mają udowodnione korzystne działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne. Pomimo dobrych efektów i częstego stosowania, wielu lekarzy oraz badaczy kwestionuje ich bezpieczeństwo, nawet przy stosowaniu niskich dawek i krótkiego czasu terapii. Powszechnie uważa się, że należy ograniczyć do absolutnego minimum stosowanie NLPZ u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi. Międzynarodowe wytyczne odradzają stosowanie NLPZ u pacjentów z chorobami układu krążenia, szczególnie

z zawalem mięśnia sercowego i niewydolnością serca, a jeżeli jednak istnieje taka konieczność, zalecana jest jak najkrótsza terapia.

Diklofenak, jako lek z grupy NLPZ, ma potwierdzone negatywne działanie na układ sercowo-naczyniowy. W naszym kraju w sprzedaży dostępnych jest wiele preparatów zawierających diklofenak, w tym środki dostępne bez recepty. Mając na uwadze przedstawione w niniejszej publikacji wyniki badań, kwestią wartą wzięcia pod uwagę jest słuszność ogromnej dostępności takich preparatów. Sprzedaż preparatów OTC, choć monitorowana, nie podlega kontroli, co skłania do przemyśleń w związku z ich nadużywaniem i negatywnym wpływem na układ sercowo-naczyniowy. Być może wskazane byłoby w tej sytuacji wprowadzenie konieczności informowania pacjentów o zagrożeniu, jakie niesie ze sobą niewłaściwe stosowanie diklofenaku lub, na wzór postanowień brytyjskiej MHRA, wycofanie ze sprzedaży doustnych preparatów OTC diklofenaku. W tej chwili jednak najbardziej istotne wydaje się, aby farmaceuta, wydając lek dostępny bez recepty, dopytał pacjenta, czy ten nie stosuje już preparatów diklofenaku przepisanych przez lekarza lub czy nie łączy diklofenaku z innym NLPZ, a także dowiedział się, czy pacjent nie ma niewydolności serca, zaburzeń krążenia, nie przeżył zawału serca lub udaru mózgu. Pozwoli to ograniczyć możliwość przekroczenia dobowej dawki diklofenaku oraz pomoże zminimalizować ryzyko wystąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych, w tym także tych związanych z układem sercowo-naczyniowym. Wydając diklofenak w tabletkach, farmaceuta powinien być czujny względem stosowanej dawki. W przypadku leków OTC firmy farmaceutyczne w ulotkach do leku podają maksymalną dawkę dobową 75 mg. W przypadku leku przepisywanego przez lekarza przyjmuje się 150 mg na dobę. Pacjent, stosując ten sam lek na receptę i bez, może przekroczyć maksymalną dawkę dobową 150 mg, gdyż często nie zdaje sobie sprawy, że stosuje tę samą substancję czynną.

Praca powstała w ramach działalności statutowej Zakładu Farmakologii i Toksykologii UM w Łodzi (503/5-108-03/503-51-002).

Otrzymano: 2018.04.15 · Zaakceptowano: 2018.05.05

Piśmiennictwo

- Bijlsma J.W.: Patient benefit-risk in arthritis – a rheumatologist's perspective. *Rheumatology (Oxford)*. 2010, Suppl 2: ii11–17.
- Buridan F., Chalas A., Szumilo J.: Cyklooksygenaza i prostanoidy – znaczenie biologiczne. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2006, 60: 129–141.
- Grosser T., Smyth E., FitzGerald G.A.: Anti-inflammatory, antipyretic, and analgesic agents; pharmacotherapy of gout. In: Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th edition., eds.: Brunton L.L. McGraw-Hill 2011: 959–1004.
- Ricciotti E., FitzGerald G.A.: Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011, 31(5): 986–1000.
- Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N., Emberson J., Merhi A., Abramson S., Arber N., Baron J.A., Bombardier C., Cannon C., Farkouh M.E., FitzGerald G.A., Goss P., Halls H., Hawk E., Hawkey C., Hennekens C., Hochberg M., Holland L.E., Kearney P.M., Laine L., Lanus A., Lance P., Laupacis A., Oates J., Patrono C., Schnitzer T.J., Solomon S., Tugwell P., Wilson K., Wittes J., Baigent C.: Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013, 382(9894): 769–779.
- Kis B., Snipes J.A., Busija D.W.: Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts, fictions, and uncertainties. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005, 315(1): 1–7.
- Stacy Z.A., Dobesh P.P., Trujillo T.C.: Cardiovascular risks of cyclooxygenase inhibition. *Pharmacotherapy* 2006, 26: 919–938.
- Mazaleuskaya L.L., Lawson J.A., Li X., Grant G., Mesaros C., Grosser T., Blair I.A., Ricciotti E., FitzGerald G.A.: A broad-spectrum lipidomics screen of antiinflammatory drug combinations in human blood. *JCI Insight*. 2016, 1(12): pii: e87031.
- Ku E.C., Lee W., Kothari H.V., Scholer D.W.: Effect of diclofenac sodium on the arachidonic acid cascade. *Am J Med.* 1986, 80(4B): 18–23.
- Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B., Varas-Lorenzo C., Fourrier-Reglat A., Nicotra F., Sturkenboom M., Perez-Gutthann S.: Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012, 35(12): 1127–1146.
- Aithal G.P.: Diclofenac-induced liver injury: a paradigm of idiosyncratic drug toxicity. *Expert Opin Drug Saf.* 2004, 3(6): 519–523.
- Aithal G.P., Day C.P.: Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2007, 11(3): 563–75, vi–vii.
- Daly A.K., Aithal G.P., Leathart J.B., Swainsbury R.A., Dang T.S., Day C.P.: Genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatotoxicity: contribution of UGT2B7, CYP2C8, and ABC2 genotypes. *Gastroenterology*. 2007, 132(1): 272–281.
- Capone M.L., Tacconelli S., Di Francesco L., Sacchetti A., Scialli M.G., Patrignani P.: Pharmacodynamic of cyclooxygenase inhibitors in humans. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2007, 82(1–4): 85–94.
- Bleumink G.S., Feenstra J., Sturkenboom M.C., Stricker B.H.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and heart failure. *Drugs*. 2003, 63(6): 525–534.
- Harirforoosh S., Jamali F.: 23. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2009, (6): 669–681.
- McAdam B.F., Catella-Lawson F., Mardini I.A., Kapoor S., Lawson J.A., FitzGerald G.A.: Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1999, 96: 272–277.
- Rudic R.D., Brinster D., Cheng Y., Fries S., Song W.L., Austin S., Coffman T.M., FitzGerald G.A.: COX-2-derived prostacyclin modulates vascular remodeling. *Circ Res* 2005, 96: 1240–1247.
- Aw T.J., Haas S.J., Liew D., Krum H.: Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med.* 2005, 165(5): 490–496.
- Brueggemann L.I., Mani B.K., Mackie A.R., Cribbs L.L., Byron K.L.: Novel Actions of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Vascular Ion Channels: Accounting for Cardiovascular Side Effects and Identifying New Therapeutic Applications. *Mol Cell Pharmacol.* 2010, 2(1): 15–19.
- Hudson M., Richard H., Pilote L.: Differences in outcomes of patients with congestive heart failure prescribed celecoxib, rofecoxib, or non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based study. *BMJ* 2005, 330: 1370–1373.
- <http://urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-urz%C4%99du-z-dnia-15-lutego-2013r-dotycz%C4%85ca-niesteroidowych-lek%C3%B3w-przeciwzapalnych-w>.
- <http://urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-urz%C4%99du-z-dnia-19-czerwca-o-%C5%9Brodkach-ostro%C5%BCno%C5%9Bci-zalecanych-przy-stosowaniu>.
- Bresalier R.S., Sandler R.S., Quan H., Bolognese J.A., Oxenien B., Horgan K., Lines C., Riddell R., Morton D., Lanus A., Konstam M.A., Baron J.A.: Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med.* 2005, 352(11): 1092–1102.
- Trelle S., Reichenbach S., Wandel S., Hildebrand P., Tschannen B., Villiger P.M., Egger M., Jüni P.: Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011, 342: c7086.
- Dahlberg L.E., Holme I., Høy K., Ringertz B.: A randomized, multicentre, double-blind, parallel-group study to assess the adverse

- event-related discontinuation rate with celecoxib and diclofenac in elderly patients with osteoarthritis. *Scand J Rheumatol.* 2009, 38(2): 133–143.
27. Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L., Simon L.S., Pincus T., Whelton A., Makuch R., Eisen G., Agrawal N.M., Stenson W.F., et al.: Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis—the CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000, 284: 1247–1255.
 28. Emery P., Zeidler H., Kvien T.K., Guslandi M., Naudin R., Stead H., Verburg K.M., Isakson P.C., Hubbard R.C., Geis G.S.: Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet.* 1999, 354(9196): 2106–2111.
 29. Singh G., Fort J.G., Goldstein J.L., Levy R.A., Hanrahan P.S., Bello A.E., Andrade-Ortega L., Wallemark C., Agrawal N.M., Eisen G.M., Stenson W.F., Triadafilopoulos G. SUCCESS-I Investigators.: Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *Am J Med.* 2006, 119(3): 255–266.
 30. Baraf H.S., Fuentealba C., Greenwald M., Brzezicki J., O'Brien K., Soffer B., Polis A., Bird S., Kaur A., Curtis S.P. EDGE Study Group.: Gastrointestinal side effects of etoricoxib in patients with osteoarthritis: results of the Etoricoxib versus Diclofenac Sodium Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness (EDGE) trial. *J Rheumatol.* 2007, 34(2): 408–420.
 31. Krueger K., Lino L., Dore R., Radominski S., Zhang Y., Kaur A., Simpson R., Curtis S.: Gastrointestinal tolerability of etoricoxib in rheumatoid arthritis patients: results of the etoricoxib vs diclofenac sodium gastrointestinal tolerability and effectiveness trial (EDGE-II). *Ann Rheum Dis.* 2008, 67(3): 315–322.
 32. Cannon C.P., Curtis S.P., FitzGerald G.A., Krum H., Kaur A., Bolognese J.A., Reicin A.S., Bombardier C., Weinblatt M.E., van der Heijde D., Erdmann E., Laine L. MEDAL Steering Committee.: 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): 1771–1781.
 33. Cannon G.W., Caldwell J.R., Holt P., McLean B., Seidenberg B., Bolognese J., Ehrlich E., Mukhopadhyay S., Daniels B.: Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium: results of a one-year, randomized, clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee and hip. Rofecoxib Phase III Protocol 035 Study Group. *Arthritis Rheum.* 2000, 43(5): 978–987.
 34. Saag K., van der Heijde D., Fisher C., Samara A., DeTora L., Bolognese J., Sperling R., Daniels B.: Rofecoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, shows sustained efficacy, comparable with other nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a 6-week and a 1-year trial in patients with osteoarthritis. Osteoarthritis Studies Group. *Arch Fam Med.* 2000, 9(10): 1124–1134.
 35. McGettigan P., Henry D.: Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med.* 2011, 8(9): e1001098.
 36. Sondergaard K.B., Weeke P., Wissenberg M., Schjerning Olsen A.M., Fosbol E.L., Lippert F.K., Torp-Pedersen C., Gislason G.H., Folke F.: Non-steroidal anti-inflammatory drug use is associated with increased risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case-time-control study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2017, 3(2): 100–107.
 37. Stanos S.P.: Osteoarthritis guidelines: a progressive role for topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Multidiscip Healthc.* 2013, 6: 133–137.