

دیکلوفناک سدیم

ترجمه: دکتر حمیدرضا اینانلو

داروشناسی

دیکلوفناک یک داروی ضدالتهاب غیر استروئیدی قوی (NSAID) با اثرات ضد درد و ضد تب می‌باشد. دیکلوفناک از فعالیت آنزیم سیکلو‌اکسیژناز جلوگیری نموده و تولید پرستاگلاندین‌هایی نظیر PgE2 و PgF2 را کاهش می‌دهد. اثر ضدالتهابی آن بیشتر از آسپرین بوده و مشابه با ایندومتاسین می‌باشد (این اثر بر روی مدل‌هایی که در آن‌ها آرتروز ایجاد شده، اندازه‌گیری گردیده است) دیکلوفناک موجب ضایعات متعددی شده و زمان خون‌ریزی را افزایش می‌دهد.

سم شناسی

دیکلوفناک در کل دوره بارداری موش و در دوزهای ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به شکل خوراکی هیچگونه اثرات ناهنجاری زایی از خود به جای نگذاشته است در موش‌های بزرگ (Rat) قدرت باروری چه در جنس نر و چه در جنس ماده تحت تأثیر دارو قرار نمی‌گیرد. در موش‌هایی که در طول بارداری دیکلوفناک سدیم تا ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مصرف کرده بودند هیچگونه اثرات ناهنجاری زایی مشاهده نگردید. در مطالعات با دوز بالا، بسیاری از

حیوانات به علت زخم معده و روده مردند.

طی مطالعاتی که بر روی خرگوش انجام گرفت هیچگونه اثرات ناهنجاری زایی مشاهده نگردید و وضعیت جنین در حیواناتی که ۱۰ میلی‌گرم در روز دارو در روزهای ۷ تا ۱۶ پس از مقاربت مصرف کرده بودند، رضایتبخش بود در آزمون‌های مسمومیت حاد موش‌ها میانگین دوز مهلک (LD 50) به مقدار ۲۴۰-۲۲۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم گزارش گردید در حالی که آزمون‌های مسمومیت مزمن عوارض خون‌ریزی زخم و گاهی اوقات سوراخ شدن دستگاه گوارش را گزارش کرده و نشان دادند که این عوارض وابسته به دوز می‌باشند. عوارض سمی دیگری به جز ضایعات گوارشی مشاهده نشده است.

داروشناسی بالینی

دیکلوفناک یکی از داروهای مؤثر ضدالتهاب و ضد درد است که به نحو گسترده‌ای در درمان آرتروز روماتوئید و اوستئوآرتروز به کار می‌رود. این دارو به اندازه ایندومتاسین یا آسپرین مؤثر بوده و عوارض جانبی آن از این دارو کمتر می‌باشد. در کاربردهای درمانی دیکلوفناک به اندازه ایندومتاسین آنزیم

سیکلو اکسیژناز را مهار می‌نماید. با مصرف دو بار در روز دارو، مدت زمان مهار این آنزیم مناسب خواهد بود. دیکلوفناک در بیماران مبتلا به آرتريت روماتويد تورم مفصل را کاهش داده و موجب تسکين درد می‌گردد و ليکن در دراز مدت اثری بر روند بیماری ندارد. دیکلوفناک تزریقی در تسکين درد پس از جراحی مؤثر می‌باشد. دیکلوفناک از برهم مجتمه شدن پلاکت‌ها جلوگیری کرده و زمان خون‌ریزی را طولانی‌تر می‌نماید این دارو با مهار ساخت پروستاگلاندین در رحم خانم‌های باردار می‌تواند زمان شروع زایمان را به تعویق اندازد.

دیکلوفناک بر عملکرد کلیوی افراد سالم اثری نمی‌گذارد اما در بیمارانی که جریان خون کلیوی شان وابسته به اثر گشادکنندگی عروقی پروستاگلاندین E2 می‌باشد (مثل: بیماری پرفشاری خون، دیابت، سیروز کبدی و غیره)، عملکرد کلیوی را آسیب می‌زند. دیکلوفناک می‌تواند موجب ضایعات معدی گردد که عمدتاً از طریق تحریک مستقیم مخاط معدی و مهار ساخت پروستاگلاندین‌های محافظ سلولی اعمال می‌گردد.

فارماکوکینتیک

دیکلوفناک به شکل خوراکی جذب خوبی دارد و لیکن با تجویز فرآورده‌های دارای پوشش روده‌ای (EC) زمان رسیدن به قله غلظت پلاسمایی متغیر خواهد بود. مقداری از دارو دچار حذف اولیه (Presystemic) می‌گردد اما در حدود ۶۰ درصد از دوز خوراکی وارد گردش عمومی خون می‌شود. افزایش خطی سطح زیر منحنی (AUC) با دوز

حدود ۱۵۰-۲۵۰ میلی‌گرم در انسان گزارش شده است دیکلوفناک همانند سایر NSAIDها، به میزان زیادی به پروتئین‌های پلازما اتصال می‌یابد که عمدتاً این پروتئین آلبومین می‌باشد و میزان این اتصال بیش از ۹۹/۵ درصد گزارش شده است. اطلاعات در مورد نفوذ بافتی دارو در انسان بسیار کم می‌باشد ولی در موش مشخص شده که بالاترین غلظت در کبد، صفرا و کلیه می‌باشد و دارو به مقدار بسیار کمی وارد مغز و طناب نخاعی می‌گردد غلظت دیکلوفناک در مایع سینوویال ۷-۲ ساعت پس از تجویز عضلانی به ۱۲ بیمار اندازه‌گیری گردید. دیکلوفناک به سرعت وارد مایع سینوویال می‌شود به طوری که در عرض ۲ ساعت غلظت دارو در مایع سینوویال تقریباً به $\frac{1}{3}$ میزان غلظت دارو در پلازما می‌رسد و در مقایسه به مدت طولانی‌تری در مایع سینوویال می‌ماند. در یک مطالعه ۶ مادر (خانم شیرده) برای مدت یک هفته تحت درمان با دیکلوفناک قرار گرفتند در هیچ کدام از ۵۹ نمونه شیر گرفته شده دیکلوفناک تغییر نیافته قابل ردیابی نبود (حد ردیابی ۱۰ میکروگرم بر لیتر می‌باشد).

یک مقایسه در مورد کینتیک دیکلوفناک در داوطلبان جوان و بیماران روماتوئیدی نشان داد که قله غلظت پلاسمایی در گروه دوم کاهش می‌یابد و لیکن AUC یا نیمه عمر حذف دارو تغییر چندانی نمی‌کند.

جذب خوراکی	بیش از ۹۰ درصد
متابولیسم اولیه	۴۰ درصد
نیمه عمر پلاسمایی	۱-۲ ساعت
حجم توزیع	۰/۱۲ لیتر بر کیلوگرم
میزان اتصال بر پروتئین‌های پلازما	۹۹/۵ درصد

ارتباط غلظت - اثر

احتمالاً کارآیی بالینی دیکلوفناک همانند سایر داروهای NSAID ارتباط مستقیمی با غلظت پلاسمایی دارو ندارد.

متابولیسم

دیکلوفناک در انسان و حیوانات به میزان گسترده‌ای به صورت تعدادی از ترکیبات فنلی متابولیزه می‌گردد که این ترکیبات مزدوج شده به صورت گلوکوکوروناید یا سولفات دفع می‌گردند. مهم‌ترین متابولیت در انسان ترکیب ۴ هیدروکسی می‌باشد که ۲۰-۳۰ درصد از دوز خوراکی بدین شکل از طریق ادرار دفع می‌شود و ۱۰-۲۰ درصد هم از طریق صفرا حذف می‌گردد. میانگین نیمه عمر حذف نهایی در انسان ۱-۲ ساعت می‌باشد. برخی از متابولیت‌ها، فعالیت ضد التهاب، ضد درد و ضد تب دارند. در انسان چرخه کبدی - روده‌ای برای این دارو وجود ندارد.

کاربرد درمانی

موارد مصرف

- ۱- آرتريت روماتويد
- ۲- استئوآرتريت
- ۳- درد ناحیه پایین کمر [Low back pain (LBP)] و سایر اختلالات اسکلتی - عضلانی حاد نظیر Periarthritis (خشکی شانه)، التهاب تاندون‌ها، التهاب غلاف تاندون، پیچش و جابجا شدن مفصل.
- ۴- اسپوندیلیت آنکیلوز دهنده
- ۵- نقرس حاد
- ۶- کنترل درد و التهاب در جراحی استخوان و دندان و سایر جراحی‌ها

۷- آرتريت مزمن جوانان (Juvenile)

۸- درد پس از جراحی

۹- درد ناشی از قولنج (کولیک) کلیوی

۱۰- موارد دیگر

موارد منع مصرف

۱- احتمال وجود زخم گوارشی فعال یا خون‌ریزی گوارشی

۲- سابقه حساسیت به دیکلوفناک سدیم

۳- بیماران با سابقه آسم، کهیر یا رینیت حادی که با آسپرین یا سایر داروهای NSAID تشدید می‌گردد.

طریقه کاربرد

دیکلوفناک سدیم را می‌توان به صورت قرص‌های خوراکی، شیاف یا در موارد خاص به صورت تزریق داخل عضلانی تجویز نمود. در بعضی کشورها شکل موضعی این دارو به صورت ژل هم وجود دارد.

محدوده مصرف قرص ۷۵-۱۵۰ میلی‌گرم در روز و در دو یا سه دوز منقسم همراه با غذا می‌باشد اما شکل آهسته رهش ۱۰۰ میلی‌گرم آن هم وجود دارد که در صورت نیاز می‌توان از آن استفاده کرد. در بیماران حساس برای کاهش عوارض گوارشی می‌توان از آن استفاده کرد، در بیماران حساس برای کاهش عوارض گوارشی می‌توان از شیاف ۱۰۰ میلی‌گرمی به جای قرص خوراکی، هر شب استفاده نمود تزریق داخل عضلانی برای درمان اولیه و سریع (یک یا دو روز) توصیه می‌گردد، مقداری که برای این منظور استفاده می‌شود ۷۵ میلی‌گرم در روز از طریق تزریق داخل عضله سرینی در ناحیه یک چهارم بیرونی می‌باشد.

از ژل موضعی دیکلوفناک با مقادیر ۲-۴

گرم، ۲ یا ۴ بار در روز می‌توان در موضع مورد نظر استفاده نمود اما میزان مصرف در کودکان مشخص نشده است.

موارد مصرف

۱- آرتريت روماتويد

بر مبنای تعدادی از مطالعات دوسوکور باز، دیکلوفناک دارویی مؤثر بوده و به خوبی تحمل می‌گردد. کارآیی این دارو همانند ایندومتاسین است در حالی که تحمل آن بهتر می‌باشد. میزان داروی مصرفی روزانه (۷۵-۱۵۰ میلی‌گرم) را در دوزهای منقسم یا با استفاده از فرآورده‌های آهسته رهش ۱۰۰ میلی‌گرمی یکبار در روز تأمین می‌کنند. جهت تکمیل دوز مورد نیاز علاوه بر مصرف داروی آهسته رهش در صورت لزوم می‌توان از قرص‌های استاندارد ۲۵-۵۰ میلی‌گرمی هم استفاده نمود.

تجویز شکل شیفاف دیکلوفناک هنگام شب در سالمندان یا بیمارانی که دچار ناراحتی‌های قسمت فوقانی دستگاه گوارش می‌باشند اغلب روش مناسب و سودمندی محسوب می‌گردد.

۲- استئوآرتريت

دوز دیکلوفناک سدیم در بیماری استئوآرتريت نسبت به آرتريت روماتويد پایین می‌باشد و کارآزمایی‌های بالینی نشان داده‌اند که تحمل‌پذیری و تأثیر آن دارو در این بیماری مناسب است. در یک مطالعه طولانی مدت نیمی از بیمارانی که به مدت ۶-۳ ماه تحت درمان با دیکلوفناک قرار گرفته بودند شرایط خوب یا بسیار خوبی داشتند و در این گروه از بیماران، دیکلوفناک نسبت به ایندومتاسین ارجح بود.

۳- درد ناحیه پایین کمر (LBP) آسیب‌ها و تظاهرات روماتیسم بافت نرم

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که دیکلوفناک در تظاهرات مختلف بیماری روماتیسمی بافت نرم نظیر درد ناحیه پایین پشت (LBP) مؤثر می‌باشد پیروکسیکام و دیکلوفناک در ۲۱۰ بیمار مبتلا به ناراحتی‌های مختلف عضلانی اسکلتی مقایسه شدند، از لحاظ آماری پاسخ به هر دو دارو یکسان بوده و هر دو فرآورده شروع اثر سریع، یکسان و مؤثری داشتند.

ژل دیکلوفناک در دوزهای ۴ گرم سه بار در روز هم تأثیری خوب بر بیماری‌های بافت‌های نرم دارد.

۴- اسپوندیلیت انکیلوز دهنده

در بسیاری از مطالعات غیرمقایسه‌ای، دیکلوفناک به مقدار ۱۵۰-۱۰۰ میلی‌گرم در روز و در دوزهای منقسم و یا شکل شیفاف پاسخی خوب تا عالی در ۸۰-۶۰ درصد بیماران مبتلا به اسپوندیلیت انکیلوز دهنده ایجاد نموده و به همین ترتیب شکل آهسته رهش دارو نیز به مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم هر روز صبح پاسخ قابل قبولی به دست داده است. تعداد کمی از بررسی‌ها نشان داده‌اند که تأثیر دیکلوفناک دست کم به اندازه ایندومتاسین می‌باشد.

۵- نقرس حاد

تجویز شکل تزریقی دیکلوفناک ۷۵ میلی‌گرمی یک بار در روز و گاهی دو بار در روز برای مدت دو روز در بهبود علائم التهاب حاد نقرس مؤثر می‌باشد. تأثیر این مقدار دارو معادل ۶۰۰ میلی‌گرم داروی فنیل بوتازون در روز برای یک دوره مشابه می‌باشد. تجویز شکل خوراکی دیکلوفناک به مقدار ۱۵۰ میلی‌گرم در روز از

حیث تأثیر مشابه به ایندومتاسین ۱۵۰ میلی‌گرم در روز می‌باشد.

۶- کنترل درد و التهاب در جراحی‌های اورتوپدی، دندان و سایر جراحی‌های کوچک دیکلوفناک به صورت تزریق داخل عضلانی و به مقدار یک میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز برای تسکین درد هنگام آرتروسکوپی به کار می‌رود، این دارو در دوزهای خوارکی ۱۰۰-۵۰ میلی‌گرم در روز به عنوان یک داروی ضد درد و مؤثر در دردهای ناشی از جراحی دندان و سایر جراحی‌های کوچک مطرح می‌باشد.

۷- آرتزیت روماتوئید جوانان

کاربرد دیکلوفناک در بیماری آرتزیت روماتوئید جوانان با آسپرین مقایسه و مشخص شده است که میزان تأثیر آن مشابه آسپرین (ASA) بوده و نسبت به دارونما نیز ارجح می‌باشد. هیچ نوع عارضه جانبی در گروه دیکلوفناک گزارش نگردید در حالی که یک سوم از بیمارانی که استیل سالیسیلیک اسید (ASA) دریافت کرده بودند به خاطر بروز عوارض جانبی درمان را قطع نمودند.

۸- درد پس از جراحی

مطالعاتی که در زمینه تسکین درد پس از جراحی (partial menisectomy) با استفاده از اشکال خوراکی و عضلانی (تزریقی) دیکلوفناک انجام گرفته است میزان تأثیر دیکلوفناک در عرض شش ساعت پس از تجویز مشابه با پتیدین بوده است و لیکن در ۲۴ ساعت کمتر می‌باشد.

تجویز دیکلوفناک تزریقی پس از جراحی شکم، اثرات مرفین را حفظ خواهد نمود (Morphine - Sparing effect).

۹- درد ناشی از قولنج (کولیک) کلیوی

دیکلوفناک سدیم از طریق مهار ساخت پروستاگلاندین در کنترل قولنج کلیوی مؤثر می‌باشد. در یک مطالعه، دیکلوفناک سدیم تزریقی به مقدار ۷۵ میلی‌گرم در کنترل قولنج کلیوی مؤثرتر از ۱۰۰ میلی‌گرم پتیدین بوده است در ضمن عوارض جانبی کمتری داشته است.

۱۰- موارد دیگر

دیکلوفناک جهت کاهش درد میگرنی و سایر انواع سردردها به کار می‌رود و لیکن برای این موارد توصیه نمی‌گردد.

عوارض جانبی

عوارض بالقوه خطرناک

سوراخ شدن

زخم‌های معدی و خون‌ریزی از دستگاه گوارشی جزء عوارض بالقوه مخاطره‌آمیز این دارو بوده و در بعضی موارد می‌تواند کشنده هم باشد. ناهنجاری خونی و آنافیلاکسی هم در موارد بسیار نادر می‌توانند کشنده باشند.

مسمومیت حاد

هیچ گزارشی در مورد مرگ ناشی از مسمومیت با این دارو در دست نمی‌باشد. علی‌رغم کم بودن اطلاعات راجع به مسمومیت حاد می‌توان علایم ذیل را به عنوان راهنمایی در تشخیص مسمومیت حاد با این دارو انتظار داشت: سرگیجه، سردرد، انسفالوپاتی میوکلونیک، اختلال هوشیاری، تهوع، استفراغ، درد ناحیه بالای شکم، خون‌ریزی گوارشی و به دنبال آن استفراغ خون (Melaena) زخم معده یا روده، سوراخ شدن معده یا دوازدهه، بیماری کبدی، یرقان، افزایش ترانس آمیناز و یا بیلی روبین سرمی.

درمان در این مورد، دفع یا غیرفعال نمودن دارو از طریق ایجاد استفراغ یا شستشوی معده و تجویز زغال فعال می‌باشد. در مواردی که تظاهرات مسمومیت شدید باشند می‌توان از روش‌های همودیالیز پرفوزیون استفاده کرد.

عوارض جانبی شدید یا غیر قابل برگشت

همان طور که پیشتر اشاره گردید، زخم گوارشی به ندرت رخ می‌دهد، دیسکرازی‌های خونی و موارد مختلفی از واکنش‌های شبه آنافیلاکسی هم می‌توانند به وقوع بپیوندند امکان وقوع اختلالاتی در قسمت‌های پایین‌تر دستگاه گوارش هم وجود دارد.

عوارض جانبی علامتی

در آغاز درمان بعضی بیماران از درد ناحیه بالای معده، تهوع و اسهال، سردرد و سرگیجه شکایت دارند که اغلب این علائم گذرا بوده و با ادامه دارو درممانی برطرف می‌گردند. خواب‌آلودگی و خستگی به ندرت رخ می‌دهند و اختلال در حس چشایی، بینایی، شنوایی و تشنج در موارد منفردی گزارش گردیده‌اند. گزارشات منفردی هم در ارتباط با واکنش‌های شدید پوستی (اریتم مولتی فرم، نشانگان استیونس - جانسون)، ریزش مو و حساسیت به نور وجود دارد. تجویز شکل شیاف این دارو می‌تواند موجب واکنش‌های موضعی نظیر خارش، سوزش یا افزایش حرکات روده و در برخی موارد تشدید هموروئید گردد. پس از تزریق فرآورده داخل عضلانی دیکلوفناک، گاهی اوقات احساس درد و سوزش در ناحیه تزریق و در

مواردی آبرسه و نکروز موضعی رخ خواهد داد. میزان بروز عوارض جانبی و خطرناک در مطالعه‌ای که در ژاپن در مورد تحمل‌پذیری ۱۸۰۰۰ بیمار نسبت به دیکلوفناک، صورت گرفته، در حد ۱/۰ درصد تعیین گردید، مطالعات دیگری هم در این زمینه انجام یافته و منتشر شده‌اند.

سایر عوارض

در یک مطالعه سه ماهه که بر روی ۸۰۰ بیمار انجام گرفت، ۲۴۱ نفر دچار تغییرات جزئی در عملکرد کبدی شدند در حالی که فقط در ۱۹ بیمار این تغییرات مربوط به مصرف دارو بود. تغییراتی در نیتروژن اوره خون (BUN) هم ثبت شد و از طرفی میزان هموگلوبین نیز کاهش نشان داده است، هیچ‌یک از بیماران به خاطر اختلالات ایجاد شده در آزمون‌های آزمایشگاهی مصرف دارو را قطع ننمودند.

گروه‌های پرخطر

نوزادان

هیچ‌گونه اطلاعاتی در زمینه مصرف دیکلوفناک در نوزادان در دست نمی‌باشد.

شیردهی

پس از تجویز ۵۰ میلی‌گرم دیکلوفناک هر ۸ ساعت، ترکیب فعال وارد شیر می‌گردد ولیکن مقادیر مترشح به قدری جزئی است که هیچ‌گونه اثرات نامطلوبی ایجاد نمی‌کند.

اطفال

میزان دوز تجویزی در این گروه سنی ۱-۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم در دوزهای منقسم می‌باشد، دیکلوفناک سدیم در درمان طولانی

مدت آرتريت روماتويد نوجوانان (Juvenile) هم مؤثر بوده و هم به خوبي تحمل مي‌گردد. براي ساير موارد مصرف، اين دارو در کودکان توصيه نمي‌گردد.

خانم‌هاي باردار

ديکلو فناک سدیم نبايد هنگام بارداری تجویز گردد مگر دليل منطقی برای تجویز آن وجود داشته باشد. اين دارو همانند ساير مهارکنندگان ساخت پروستاگلاندین بیشتر در سه ماهه آخر حاملگی تجویز مي‌گردد که علت آن احتمال تضعيف فعاليت رحمی و يا ممانعت از بسته شدن زود هنگام مجاری شریانی (Ductus arteriosus) توسط اين دارو است.

سالمندان

جذب، متابولیسم يا دفع ديکلو فناک سدیم تحت تأثیر سن قرار نمي‌گیرد.

تداخلات دارویی

تداخلات بالقوه خطرناک

لیتیم

طبق گزارشات موجود ديکلو فناک از طريق جلوگيري از دفع لیتیم، غلظت پلاسمایی اين دارو را افزایش مي‌دهد.

دیگوکسین

ديکلو فناک غلظت پلاسمایی دیگوکسین را افزایش مي‌دهد وليکن هيچ‌گونه نشانه بالینی در ارتباط با مسمومیت حاصل از اين تداخل گزارش نشده است.

مدرها

اکثر داروهای ضدالتهاب غيراستروئیدی موجب مهار فعاليت مدرها مي‌گردند و اثرات مدرهای نگهدارنده پتاسیم را تقویت مي‌نمایند در

نتیجه لازم است که غلظت سرمی پتاسیم کنترل گردد.

متوترکسات

تجویز ديکلو فناک و متوترکسات در خلال ۲۴ ساعت بايد با احتیاط صورت گیرد زیرا داروهای NSAID غلظت پلاسمایی متوترکسات را افزایش مي‌دهند و در نتیجه موجب سمیت بالینی دارو مي‌گردند.

ساير تداخلات مهم

مصرف هم‌زمان سالیسیلات‌ها با ديکلو فناک و بالعکس موجب کاهش غلظت سالیسیلات‌ها مي‌شود که اهميت بالینی اين تداخل روشن نیست. در چندین مطالعه نشان داده‌اند که ديکلو فناک اثر چندان قابل توجهی بر داروهای ضدديابت و ضدانعقاد ندارد. در عين حال سازندگان داروهای اخير جهت احتیاط توصيه مي‌کنند که هنگام مصرف هم‌زمان ديکلو فناک و ضدانعقادها، آزمون‌های آزمایشگاهی (نظير زمان پروترومبین) انجام گیرد تا پاسخ مطلوب با داروهای ضدانعقادی حاصل گردد.

مصرف غذا، زمان به حداکثر رسيدن غلظت پلاسمایی ديکلو فناک را به تعویق انداخته و تغيير مي‌دهد. در عين حال مطالعات انجام شده بر روی مصرف طولانی مدت دارو با اندازه‌گیری و ارزیابی میزان داروی تغيير نیافته و متابولیت اصلی آن نشان داده‌اند که جذب ديکلو فناک تحت تأثیر غذا قرار نمي‌گیرد.

منبع

Dollery c. Therapeutic Drugs. Second Ed. Churchill Livingstone; 1999: D88-D92.