

DIKLOFENAK - UTICAJ RAZLIČITIH PUTEVA PRIMENE NA EFIKASNOST LEKA

DICLOFENAC - THE IMPACT OF DIFFERENT ROUTES OF ADMINISTRATION ON THE EFFICIENCY OF THE DRUG

Slavica Kvolik^{1,2}

¹ Klinički bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska

² Medicinski fakultet Osijek, Osijek, Hrvatska

Korespondencija sa autorom:

Prof. dr Slavica Kvolik

Klinika za anesteziologiju, Klinički bolnički centar Osijek, J. Huttlera 4, Osijek, Hrvatska

slavica.kvolik@gmail.com

Sažetak

Diklofenak je lek iz grupe nesteroidnih antiinflamatornih lekova, koji je na tržištu niz godina. Tokom kliničke primene potvrđen je kao uspešan analgetik za lečenje akutnog posttraumatskog bola, postoperativnog bola i hroničnih bolnih stanja poput hroničnog bola u leđima i reumatoidnog artritisa. Osim analgetskog delovanja potvrđen je i kao antiinflamatorni lek i antipiretik. Diklofenak se na tržištu nalazi u nizu formulacija koje omogućuju njegovu sistemsku primenu intravenski, muskularno, peroralno, rektalno ili lokalno na kožu i sluznice. Cilj ovog preglednog članka je da prikaže osnovne načine primene diklofenaka i rezultate nekih studija koji upoređuju njegovu efikasnost sa drugim nesteroidnim antiinflamatornim lekovima. Prikazane su i najčešće nuspojave i strategije njihovog izbegavanja.

Ključne reči: nesteroidni antiinflamatorni lekovi, diklofenak, analgezija, akutni bol, hronični bol, formulacija leka, nuspojave

Uvod

Diklofenak je dobro poznati nesteroidni antiinflamatorni lek (*Non-steroidal Anti-inflammatory Drug*, NSAID), sa značajnim analgetskim, antiinflamatornim i antipiretičkim dejstvom. Sintetisali su ga Alfred Sallmann i Rudolf Pfister 1973. godine u Nemačkoj, a u medicinske svrhe se koristi od 1988. godine. Ima veliki afinitet ka vezivanju za proteine plazme. Poput ostalih NSAID deluje smanjenjem sinteze

prostanoida i tromboksana, inhibicijom enzima ciklooksigenaze-2 (*Cyclooxygenase 2*, COX 2) uz relativno manje delovanje na strukturnu COX1 (*Cyclooxygenase 1*, COX 1)¹. Ova manja inhibicija COX 1 odgovorna je za manju učestalost gastrointestinalnih nuspojava u odnosu na druge nesteroidne analgetike/antireumatike². Njegov metabolizam odvija se pretežito putem enzima CYP2C9. Kod pacijenata koji koriste druge lekove koji se metabolišu istim metaboličkim putem ili koji dovode do inhibicije CYP2C9 moguće su metaboličke interakcije. One se mogu ispoljiti pojačanim efektom, sporijom eliminacijom ili pojavom toksičnih efekata leka nakon primene terapijske doze. Uobičajeno vreme početka i dužine delovanja nekih NSAID je prikazano u tabeli 1. Diklofenak se koristi u nizu indikacija za bolesti koje su praćene akutnim ili hroničnim bolom poput trauma, postoperativnog bola, osteoartritisa, reumatoidnog artritisa, febrilnih stanja³⁻⁷. Cilj ovog preglednog članka je da prikaže osnovne načine primene diklofenaka i rezultate nekih studija koji upoređuju njegovu efikasnost sa drugim nesteroidnim antiinflamatornim lekovima.

Tabela 1. Lekovi za sistemsku postoperativnu analgeziju

Lek	Početak analgezije*	Dužina trajanja analgezije	Poluvreme eliminacije
Diklofenak	20-40 min	4-6 h	1-2 h
Ibuprofen	15-60 min	4-8 h	2 h
Metamizol	Oko 30 min	4-8 h	1-4 h
Paracetamol†	1 h	4-6 h	1-4 h

Napomena: *nakon peroralne primene. U ovoj tabeli navedene osobine lekova značajno zavise od načina primene, doze i metaboličkih svojstava bolesnika. Većina lekova ima produženi efekat kod insuficijencije jetre.

†Veći broj studija potvrdio je bolji analgetski efekat kombinacije paracetamola i NSAID u odnosu na korišćenje samo paracetamola.

Oralna primena

Za oralnu primenu na tržištu su u standardnoj upotrebi preparati diklofenak natrijuma i diklofenak kalijuma. Preparati za oralnu primenu dugi niz godina se koriste za terapiju akutnog bola. Oralni diklofenak kalijum potvrđen je kao uspešan lek za lečenje izolovane, zatvorene traume ekstremiteta⁸. U dozi od 50 mg, on je nakon sat vremena postigao smanjenje bola sa $6,6 \pm 1,7$ na $3,4 \pm 1,3$ ⁸. Po analgetskom delovanju oralni diklofenak se pokazao nešto boljim od intravenskog paracetamola nakon četiri sata⁸. Da bi se osigurao brzi početak i produženo delovanje, posebno su kreirani preparati sa kontrolisanim otpuštanjem. Kombinacija diklofenak kalijuma u spoljašnjem sloju i diklofenak natrijuma u unutrašnjem sloju, sa usporenim oslobađanjem, omogućava brzo smanjenje bola i produženi analgetski učinak takvog preparata⁹.

Rektalna primena

Preparat diklofenaka za rektalnu primenu su supozitorije, obično od 50 mg. Preporučuje se za primenu kod bolnih stanja kao što su osteoartritis, reumatoidni artritis, tenosinovitis i kod posttraumatskog bola, kao i kod febrilnih stanja⁷. Studija autora Hashemiana i saradnika pokazala je da supozitorije diklofenaka u dozi od 1 mg/kg bolje snižavaju temperaturu nego supozitorije paracetamola 30 mg/kg kod febrilne dece, težine > 10 kg. Diklofenak je snizio temperaturu sa 39°C za $1,76 \pm 0,95^{\circ}\text{C}$, a paracetamol za $1,26 \pm 0,49^{\circ}\text{C}$, $P = 0,019$ nakon tri sata od primene supozitorija⁷. Supozitorije za terapiju bolnih stanja, uključujući i postoperativni bol, kod dece su primerene u dozi od 12,5 i 25 mg. Uz već poznato analgetsko delovanje, Evropsko udruženje za gastrointestinalnu endoskopiju, preporučuje rektalnu primenu supozitorija 100 mg diklofenaka kao premedikaciju preendoskopske retrogradne holecistopankretografije radi prevencije postendoskopskog pankreatitisa¹⁰.

Intramuskularna primena

Injekcije diklofenaka često se primenjuju intramuskularno, posebno kada nije osiguran venski put. U indikaciji lečenja akutnog bola, diklofenak natrijum u dozi od 1 mg/kg se pokazao uspešnim u smanjenju akutnog bola kod renalnih kolika, uspešno smanjujući bol za 50% nakon 30 minuta, uz održavanje dobre kontrole bola, bez statistički značajne razlike u odnosu na intravenski paracetamol¹¹. Intramuskularna primena diklofenaka u dozi od dva puta 75 mg, pokazala se efikasnom za smanjenje akutnog postoperativnog bola nakon laparoskopske holecistektomije⁵, akutnih povreda i kod akutnog bola u leđima¹².

Intravenska primena

Diklofenak se intravenski primenjuje obično u dozi od 1 mg/kg. Intravenski je uspešan u lečenju akutnog posttraumatskog i muskuloskeletnog bola, kao i u lečenju akutnog postoperativnog bola¹³. Nakon intravenske infuzije 75 mg diklofenaka došlo je do smanjenja bola sa 49,52 mm na lestvici bolado 29,7 mm. Iako je slično smanjenje postignuto i u grupi koja je primila placebo (sa 50,33 na 30,2), primenom diklofenaka smanjena je potrošnja opioida¹³. Ona je iznosila 4,3 mg u grupi koja je dobila diklofenak naspram 5,9 mg u placebo grupi ($P = 0,045$). Kod pacijentkinja koje su bile podvrgnute kvadrantektomiji ili mastektomiji sa aksilarnom limfadenektomijom, intravenska primena diklofenaka u dozi od dva puta 75 mg je bila uspešna za postoperativnu kontrolu bola, uz zadovoljavajuću pokretljivost ruke na operisanoj strani⁴.

Perkutana i druge forme lokalne primene

Perkutana primena diklofenaka predstavlja primenu diklofenaka putem kože, najčešće iznad područja hronične

upale kao što je hronični artritis, ali i kod akutnih povreda ili nagnječenja mekih tkiva u blizini zglobova. Diklofenak natrijum je slabo rastvorljiv u vodi¹⁴. Iako različite formulacije leka mogu poboljšati prelazak preko kožne barijere, veliki deo tog leka i dalje se ne apsorbuje preko kože. Zbog toga je za bolje delovanje kod bolova u zglobovima korisna pridružena oralna primena diklofenaka ili drugog leka, poput paracetamola^{15, 16}.

Lokalna primena diklofenaka potvrđena je u sportskoj medicini, kod distorzija i kontuzija, gde je diklofenak u obliku gela, flastera ili emulzije u širokoj upotrebi⁶. On se pokazao vrlo korisnim u smanjenju akutnog bola u velikoj analizi koja je obuhvatala 5.170 pacijenata⁶. Najuspešniji lokalni preparat bio je diklofenak emulgel koji je doveo do 50% smanjenja bola kod jednog od 1,8 pacijenata. Nešto manje uspešan bio je diklofenak flaster koji je doveo do smanjenja bola za 50% kod jednog od 4,7 pacijenata, a diklofenak u kombinaciji sa heparinom je bio najmanje uspešan i smanjio je bol kod svakog sedmog bolesnika. U poređenju sa lokalnim preparatom gela ketoprofena, diklofenak je pokazao nešto bolju uspešnost u terapiji akutnog mišićnoskeletnog bola¹⁷. Diklofenak u obliku flastera pokazao se uspešnim za ekstrakcije zuba i endodontske operacije, a u ovoj kategoriji pacijenata autori ga posebno preporučuju za pacijente sa gastričnim tegobama¹⁶.

Uspešnost lokalnog preparata diklofenaka kod hroničnog bola je bila ispitana kod 5.995 pacijenata, a zavisno od formulacije, bila je oko 60% slabija nego kod akutnog bola⁶. Ukupna incidenca nuspojava nakon lokalne primene diklofenaka je bila od 3-4,1% i nije se razlikovala u odnosu na placebo^{6, 15}.

Nova istraživanja potvrdila su da različite formulacije aktivnog leka mogu poboljšati njegov prolazak kroz kožu i postizanje viših koncentracija u tkivima i zglobnoj tečnosti. Mikroemulzija kojom se lek u obliku gela primenjuje preko kože pokazala je dobro protivupalno i analgetsko delovanje u ogledima na eksperimentalnim životinjama¹⁴. Istraživanje ovog oblika leka kod odraslih pacijenata pokazalo je kod većine pacijenata smanjenje bola od 50%¹⁸.

Primena nanosuspenzije rastvorljivog diklofenaka preko kože uz tehniku mikroinjekcija poboljšava prolazak leka i kroz rožnate slojeve kože¹⁹. Rožnati sloj kože nakon primene leka je uklonjen na način koji je sličan onom koji se koristi za depilaciju: ljepljiva traka čvrsto se stisne preko kože, naglo povuče, pri čemu na njoj ostaju rožnate ćelije. Osim u rožnatim ćelijama koncentracija leka merena je zatim u dubljim slojevima kože i na nivou receptora. Ovim načinom primene postignuta je koncentracija leka koja je veća u svim kožnim slojevima, kao i na nivou receptora u odnosu na uobičajenu primenu leka preko zdrave kože²⁰.

Drugi načini primene

Da bi se poboljšala difuzija diklofenaka ispitani su i drugi načini njegove primene. Tako se primenom niske voltaže struje, takozvanom jontoforezom, može postići dvostruko bolje prodiranje lipozomskih čestica diklofenaka u zglobove. Izmerene vrednosti u sinovijalnoj tečnosti ovom metodom su iznosile $0,56 \pm 0,08 \mu\text{g/h/mL}$ i bile dvostruko veće od onih koje su postignute primenom istog oblika leka bez jontoforeze ($0,29 \pm 0,05 \mu\text{g/h/mL}$)²¹.

Kapi za oči su posebna formulacija koja se koristi za lečenje akutnog postoperativnog bola u hirurgiji katarakte i drugim oftalmološkim operacijama.

Najčešće nuspojave

Nedvosmisleno je da svi NSAID imaju slične nuspojave koje zavise od strukture pojedinog leka, ali ne moraju biti značajno povezane sa karakteristikama pacijenata². Tako je pojava srčane dekompenzacije dvostruko povećana uz primenu svih NSAID. Rizik smrti zbog svih uzroka nije veći zbog primene diklofenaka, ibuprofena ili naproksena², ali je značajno povećan uz primenu koksiba, posebno rofekoksiba²². Nivo rizika (*Odds Ratio*, OR) gastrointestinalnih komplikacija nešto je niži kod primene diklofenaka (OR 1,89), naspram ibuprofena (OR 3,97) ili naproksena (OR 4,22) u odnosu na placebo^{2,3}. Zbog nižeg rizika gastrointestinalnih nuspojava, autori velike metaanalize smatraju da je verovatno da će uspeh lečenja bolesti kod hroničnih stanja, kao što su osteoartritis i reumatoidni artritis biti bolji nakon primene diklofenaka u odnosu na druge lekove, te ga smatraju dobrim komparatorom u odnosu na druge NSAID³.

Nakon početnih podataka o visokom riziku štetnih kardiovaskularnih događaja vezanih za primenu NSAID, iz grupe koksiba, uklonjen je i posebno analiziran rofekoksib²². Rezultati velike metaanalize, koja je uključila > 30.000 pacijenata nisu potvrdili povećanu smrtnost, niti povećanu incidencu velikih vaskularnih događaja vezanih za druge NSAID²². Slični rezultati dobijeni su i u drugim novijim studijama, koje su potvrdile da komorbiditet ima značajnu ulogu u nuspojavama. U velikoj analizi koja je sprovedena na 237.852 pacijenata iz baze podataka osiguravajućeg društva u SAD (DAVINCI) koji su imali kardiovaskularne incidente (infarkt miokarda, nefatalni cerebrovaskularni incident ili novonastalu srčanu dekompenzaciju) uz ostale podatke, analizirano je i korišćenje NSAID²³. Osim NSAID, analizirani su i podaci o komorbiditetu, pušenju, hroničnim bolestima i lekovima. Za NSAID su zabeleženi selektivnost, vrsta aktivne materije, doza i vreme od prvog izlaganja leku. Studija je potvrdila da su faktori, kao starije životno doba, cerebrovaskularne bolesti, kardiomiopatija, prethodni infarkt miokarda i rano korišćenje NSAID u početku muskuloskeletne i upalne bolesti, povezani s kardiovaskularnim incidentima, više nego COX-selektivnost i doza leka²³.

Smanjena agregacija trombocita je nuspojava koja bi se mogla povezati sa povećanim rizikom od krvarenja nakon operacije. Ona je opažena kod studija koje su ispitivale uticaj diklofenaka na agregaciju trombocita u studijama *in vitro* i *in vivo*, ali nalazi kliničkih studija nisu je potvrdili u potpunosti^{24,25}.

Strategije smanjenja nuspojava

Kao kod primene svih lekova, pri propisivanju diklofenaka poželjno je smanjenje doze na najmanju efikasnu. Ovo posebno važi u populaciji starijih osoba, kao i onih sa niskom telesnom težinom. Kod pacijenata koji imaju oštećenja organske funkcije, kao što su bubrežna insuficijencija, oštećenje funkcije jetre, zatim gastrointestinalne bolesti, lek treba izbegavati ili ga uzeti pažljivo, prateći pojavu mogućih nuspojava. Takođe, obzirom na metaboličke interakcije i mogućnost pojave krvarenja, potreban je poseban oprez kod pacijenata koji koriste lekove koji inhibiraju CYP2C9, kao što su amiodaron ili flukonazol²⁶.

Kombinacijom diklofenaka sa drugim lekovima mogu se smanjiti gastrične tegobe. U prvom redu su to krvarenja i pojava peptičkog ulkusa. Diklofenak i mizoprostol u kombinaciji su na tržištu kao gotovi preparat, namenjeni smanjenju želudačnih tegoba kod dugotrajne primene, posebno u starijoj populaciji. U velikoj studiji koja je rađena na američkim veteranima, pokazalo se da ova kombinacija značajno smanjuje rizik kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih i bubrežnih štetnih događaja²⁷.

Gastrične tegobe vezane za upotrebu NSAID mogu se smanjiti istovremenom primenom inhibitora protonske pumpe (*Proton Pump Inhibitor*, PPI). Ciljna populacija za ovu kombinaciju su pacijenti koji dugo koriste NSAID kao terapiju muskuloskeletnog bola. Potvrđena je uspešnost primene esomeprazola u dozi od 20 mg dnevno²⁸, kao i novog leka, vonoprazana u dozi od 10 i 20 mg kod pacijenata s rizikom za nastanak rekurentnog peptičkog ulkusa²⁹.

Interakcije sa drugim lekovima

Metabolizam diklofenaka odvija se putem enzima CYP2C9 u jetri. Smanjeno delovanje diklofenaka uočava se kod pacijenata koji primaju induktore ovog enzima kao što su rifampicin i deksametazon. Kod pacijenata koji istovremeno koriste druge lekove koji se metabolišu putem citohroma P450 2C9 i P450 1A2 moguće su promene plazmatske koncentracije diklofenaka. Ovo važi za kofein, kortikosteroide, oralne antidijabetike, citostatike, hinolonske antibiotike, neke antimikotike i druge lekove. Stoga je kod njihove primene sa diklofenakom potreban oprez.

Razvoj leka

Uprkos širokoj kliničkoj upotrebi, diklofenak je lek koji ima značajan potencijal unapređenja primene i mogućnosti poboljšanja. To se prvenstveno odnosi na retke, ali potencijalno teške nuspojave poput gastrointestinalnog krvarenja, nastanka ulkusa, perforacije, enteropatije, kardiovaskularnih problema, inhibicije trombocita, toksičnosti na bubrege, jetru i neurotoksičnost. Nekoliko novijih studija istraživalo je razloge toksičnosti NSAID. Potvrđeno je da bi defektan metabolički enzim CYP2C9 mogao biti odgovoran za toksičnost diklofenaka kod osetljivih ljudi³⁰. Za sve NSAID koji su rastvorljivi u vodi toksičnost je veća kod osoba koje imaju manji procenat vode u organizmu, a manja je kod lekova s

manjom renalnom ekskrecijom, kao što su acemetacin, diklofenak i etodolak³¹.

Uz ranije navedene strategije smanjenja nuspojava, istražuje se nekoliko strukturnih modifikacija leka^{32, 33}. Zamenjena hidroksilnih (OH) radikala u COOH novim radikalima (CH_3 , OCH_3 , CH_2NH_2 , NH_2 , NHCOCH_3 , NHCONH_2 , Cl , CF_3) u računskim kalkulacijama i prekliničkim studijama predviđa manje gastrointestinalnih nuspojava uz bolje farmakokinetičke osobine novih analoga diklofenaka³². Selektivna inhibicija COX-2 postiže se supresijom NF- κ B/NLRP3 signalnog puta uz smanjenje intestinalnih nuspojava^{33, 34}.

Zaključak

Diklofenak je potvrđeno uspešan u lečenju akutnog muskuloskeletnog i postoperativnog bola, s jakim antiinflamatornim, analgetskim i antipiretskim delovanjem. Niz formulacija leka omogućava njegovu terapijsku primenu peroralno, intravenski, intramuskularno ili lokalno, nanošenjem na kožu i sluznice. Tipične su kombinacije leka sa tramadolom i paracetamolom. Njima se postiže bolji analgetski efekat, dok se kombinacijom sa inhibitorima protonske pumpe smanjuju gastrične tegobe. Kao i svi drugi NSAID, dovodi do inhibicije COX-2 enzima, što kod rizičnih grupa pacijenata može povećati rizik organskih komplikacija.

Abstract

Diclofenac is a non-steroidal anti-inflammatory drug, which has been on the market for many years. During its clinical use, it has been confirmed as an effective analgesic for the treatment of acute post-traumatic pain, postoperative pain, and chronic pain conditions such as chronic back pain and rheumatoid arthritis. In addition to its analgesic effects, it has also been confirmed as an anti-inflammatory drug and antipyretic. Diclofenac is available on the market in various formulations that allow for its systemic use intravenously, intramuscularly, orally, rectally, or topically on the skin and mucous membranes. This review article aims to present the main methods of diclofenac administration and the results of some studies comparing its efficacy with other non-steroidal anti-inflammatory drugs. The most common side effects and strategies for avoiding them are also presented.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs, diclofenac, analgesia, acute pain, chronic pain, drug formulation, side effects

Literatura

1. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015;8:105-18.
2. Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9894):769-79.
3. Van Walsem A, Pandhi S, Nixon RM, Guyot P, Karabis A, Moore RA. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):66.
4. Glavas Tahtler J, Djapic D, Neferanovic M, Miletic J, Milosevic M, Kralik K, et al. Long-term outcomes of breast cancer patients receiving levobupivacaine wound infiltration or diclofenac for postoperative pain relief. *Pharmaceutics*. 2023;15(9):2183.
5. Shakir FTZ, Sultan R, Siddiqui R, Shah MZ, Javed A, Jamal A. Perioperative Intravenous Lidocaine Infusion for Postlaparoscopic Cholecystectomy Pain. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2023;33(1):5-9.
6. Wiffen PJ, Xia J. Systematic review of topical diclofenac for the treatment of acute and chronic musculoskeletal pain. *Curr Med Res Opin*. 2020;36(4):637-50.
7. Hashemian H, Fallah Khodadoost M. Rectal diclofenac versus high-dose rectal acetaminophen in children: A randomized clinical trial. *Caspian J Intern Med*. 2021;12(2):207-15.

8. Momeni M, Vahidi E, Badrizadeh M, Naderpour Z, Saeedi M. Oral Diclofenac Potassium Versus Intravenous Acetaminophen in Acute, Isolated, Closed-Limb Trauma. *Adv Emerg Nurs J*. 2019;41(1):48-55.
9. Elzayat EM, Abdel-Rahman AA, Ahmed SM, Alanazi FK, Habib WA, Abou-Auda HS, et al. Formulation and pharmacokinetics of multi-layered matrix tablets: Biphasic delivery of diclofenac. *Saudi Pharm J*. 2017;25(5):688-95.
10. Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L, Papanikolaou IS, Tringali A, Vanbiervliet G, et al. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2020;52(2):127-49.
11. Kaynar M, Koyuncu F, Buldu I, Tekinarslan E, Tepeler A, Karatağ T, et al. Comparison of the efficacy of diclofenac, acupuncture, and acetaminophen in the treatment of renal colic. *Am J Emerg Med*. 2015;33(6):749-53.
12. Iliopoulos K, Koufaki P, Tsilikas S, Avramidis K, Tsagkalis A, Mavragani C, et al. A randomized controlled trial evaluating the short-term efficacy of a single-administration intramuscular injection with the fixed combination of thiocholchicoside-diclofenac versus diclofenac monotherapy in patients with acute moderate-to-severe low back pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023;24(1):476.
13. Zeiner S, Haider T, Zotti O, Thüringer K, Höbart P, Kimberger O, et al. Intravenous diclofenac and orphenadrine for the treatment of postoperative pain after remifentanyl-based anesthesia : A double-blinded, randomized, placebo-controlled study. *Wien Klin Wochenschr*. 2023;135(3-4):67-74.
14. Fouad SA, Basalious EB, El-Nabarawi MA, Tayel SA. Microemulsion and poloxamer microemulsion-based gel for sustained transdermal delivery of diclofenac epolamine using in-skin drug depot: in vitro/in vivo evaluation. *Int J Pharm*. 2013;453(2):569-78.
15. Gerdesmeyer L, Vester J, Schneider C, Wildemann B, Frank C, Schultz M, et al. Topical Treatment Is Effective and Safe for Acute Ankle Sprains: The Multi-Center Double-Blind Randomized Placebo-Controlled TRAUMED Trial. *J Clin Med*. 2024;13(3).
16. Karunakar P, Reddy MSR, Karteek BS, Reddy CLC, Swetha C, Racha K. Comparative evaluation of efficacy of diclofenac and ketoprofen administered using transdermal drug delivery route in management of post endodontic pain: A randomized controlled clinical trial. *J Conserv Dent Endod*. 2024;27(1):24-8.
17. Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA, Bell RF, Aldington D, Phillips T, et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults - an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5(5):Cd008609.
18. Banh HL, Cave A. Determination of efficacy and toxicity of diclofenac microemulsion formulation for musculoskeletal pain: an observational study. *BMC Res Notes*. 2020;13(1):285.
19. Casula L, Pireddu R, Cardia MC, Pini E, Valenti D, Schlich M, et al. Nanosuspension-Based Dissolvable Microneedle Arrays to Enhance Diclofenac Skin Delivery. *Pharmaceutics*. 2023;15(9).
20. Pireddu R, Schlich M, Marceddu S, Valenti D, Pini E, Fadda AM, et al. Nanosuspensions and Microneedles Roller as a Combined Approach to Enhance Diclofenac Topical Bioavailability. *Pharmaceutics*. 2020;12(12).
21. Vanaja K, Salwa S, Murthy SN, Shivakumar HN. Iontophoretic Mediated Intraarticular Delivery of Deformable Liposomes of Diclofenac Sodium. *Curr Drug Deliv*. 2021;18(4):421-32.
22. Gunter BR, Butler KA, Wallace RL, Smith SM, Hariforoosh S. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(1):27-38.
23. Forbes WL, Petway J, Gressler LE, Thorfinnson H, Costantino RC, Atkinson TJ. Identifying Risk Factors for Cardiovascular Events Among Active-Duty Service Members and Veterans Prescribed Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). *J Pain Res*. 2024;17:1133-44.
24. Osojnik I, Kamenik M. The Effect of Diclofenac on Bleeding, Platelet Function, and Consumption of Opioids Following Cardiac Surgery. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2020;35(2):160-8.
25. Scheinichen D, Elsner HA, Osorio R, Jüttner B, Gröschel W, Jaeger K, et al. Lack of influence of the COX inhibitors metamizol and diclofenac on platelet GPIIb/IIIa and P-selectin expression in vitro. *BMC Anesthesiol*. 2004;4(1):4.
26. Dhanvijay P, Misra AK, Varma SK. Diclofenac induced acute renal failure in a decompensated elderly patient. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013;4(2):155-7.
27. Munger MA, Nelson SD, Teng CC, Cheung AK, Sauer BC. Reduced risk of NSAID-Induced adverse events with concomitant use of misoprostol (MICRO study). *Pharmacotherapy*. 2022;42(7):540-8.
28. Sugano K, Kinoshita Y, Miwa H, Takeuchi T. Safety and efficacy of long-term esomeprazole 20 mg in Japanese patients with a history of peptic ulcer receiving daily non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:54.
29. Mizokami Y, Oda K, Funao N, Nishimura A, Soen S, Kawai T, et al. Vonoprazan prevents ulcer recurrence during long-term NSAID therapy: randomised, lansoprazole-controlled non-inferiority and single-blind extension study. *Gut*. 2018;67(6):1042-51.
30. Sudarshan MK, Madhusudana SN, Mahendra BJ, Rao NS, Ashwath Narayana DH, Abdul Rahman S, et al. Assessing the burden of human rabies in India: results of a national multi-center epidemiological survey. *Int J Infect Dis*. 2007;11(1):29-35.
31. Oaks JL, Gilbert M, Virani MZ, Watson RT, Meteyer CU, Rideout BA, et al. Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature*. 2004;427(6975):630-3.
32. Adawaren EO, Labuschagne C, Abera A, Naidoo V. A premature stop codon in the CYP2C19 gene may explain the unexpected sensitivity of vultures to diclofenac toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2024;482:116771.
33. Hasan MK, Akhter S, Fatema K, Hossain MR, Sultana T, Uzzaman M. Selective modification of diclofenac to reduce the adverse effects; A computer-aided drug design approach. *Informatics in Medicine Unlocked*. 2023;36:101159.
34. Ju Z, Xu J, Tang K, Chen F. Structural modification based on the diclofenac scaffold: Achieving reduced colitis side effects through COX-2/NLRP3 selective inhibition. *Eur J Med Chem*. 2024;268:116257.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 09. 08. 2024.

Prihvaćeno: 20. 08. 2024.

Onlajn: 01. 09. 2024.