

Zastosowanie diklofenaku w leczeniu wybranych jednostek chorobowych

The use of diclofenac in the treatment of selected diseases



dr n. med. Grzegorz Liczner

Katedra Farmakologii i Terapii *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
ORCID: 0000-0003-3505-3295

E-ISSN 2353-8597; ISSN 1231-028X; nr art. Lek.202406.02 © P

Abstract

Diclofenac is currently one of the most frequently used non-steroidal anti-inflammatory drugs, which is due to its high effectiveness and carefully developed formula. Diclofenac is available in injection solution, modified-release capsules, suppositories, gels and mouthwash solution. Various routes of administration enable its wide use in the treatment of many diseases. The possibility of use in local therapy reduces the risk of side effects typical of drugs from this group. Diclofenac deserves special attention due to its unique mechanism of action and relatively low risk of organ toxicity compared to other NSAIDs. An additional advantage of diclofenac is the possibility of combining it with vitamin preparations and the lack of interaction with painkillers from other levels of the analgesic ladder. Recent systematic reviews and meta-analysis comparing diclofenac with other NSAIDs focus primarily on the safety of the pharmacotherapy used, which depends mainly on the daily dose of the drug. It turns out, that chronic use of diclofenac in submaximal doses is associated with a similar risk of heart attack or stroke, but a lower risk of serious events in the upper gastrointestinal tract compared to COX-2 inhibitors and classic NSAIDs.

Keywords: pain, inflammation, diclofenac, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, rheumatoid arthritis, osteoarthritis.

Streszczenie

Diklofenak należy obecnie do jednych z najczęściej stosowanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, co wynika z jego wysokiej skuteczności i precyzyjnie dobranej formuły. Dostępność diklofenaku w formie roztworu do wstrzykiwań, kapsulek, w tym o zmodyfikowanym uwalnianiu, czopków, żelów czy roztworu do płukania jamy ustnej poszerzyła jego zastosowanie w leczeniu wielu jednostek chorobowych, zwłaszcza w terapii miejscowej, co pozwala ograniczyć ryzyko działań niepożądanych, typowych dla leków z tej grupy. Diklofenak zasługuje na szczególną uwagę ze względu na unikatowy mechanizm działania oraz stosunkowo niskie ryzyko toksyczności narządowej w porównaniu do pozostałych NLPZ. Dodatkową zaletą diklofenaku jest możliwość kojarzenia z preparatami witaminowymi oraz brak interakcji z lekami przeciwbólowymi z pozostałych pięt drabiny analgetycznej. Ostatnie przeglądy systematyczne z metaanalizą wielu badań porównujących diklofenak z innymi lekami z grupy NLPZ skupiają się w pierwszej kolejności na bezpieczeństwie stosowanej farmakoterapii, która uzależniona jest przede wszystkim od dawki dobowej leku. Okazuje się, że przewlekłe stosowanie diklofenaku w dawkach submaksymalnych wiąże się z podobnym ryzykiem zawału serca czy udaru mózgu, ale mniejszym ryzykiem poważnych zdarzeń ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego w porównaniu z inhibitorami COX-2 i klasycznymi NLPZ.

Słowa kluczowe: ból, zapalenie, diklofenak, niesteroidowe leki przeciwzapalne, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba zwyrodnieniowa stawów.

Wprowadzenie

Ból definiowany jest przez Międzynarodowe Towarzystwo Badania Bólu jako subiektywne, przykre i nieprzyjemne, a tym samym negatywne wrażenie czuciowe i emocjonalne, związane z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek [1]. Bólowi często towarzyszy stan zapalny – uporządkowany, wieloetapowy proces spowodowany przez czynniki uszkodzające tkankę (chemiczne, fizyczne, biologiczne, w tym patogenezy chorobotwórcze).

U podłoża reakcji zapalnej leżą zmiany w naczyniach krwionośnych, prowadzące do rozszerzenia łożyska (wazodylatacja) i zwiększenia jego przepuszczalności dla białek pełniących funkcje obronne. Tkanka objęta stanem zapalnym jest wówczas silnie bolesna (hiperalgezia wywołana odsłonięciem lub podrażnieniem zakończeń nerwowych), zaczerwieniona (zwiększony przepływ krwi przez poszerzone łożysko naczyniowe) i obrzęknięta (nadmierna przepuszczalność naczyń krwionośnych), co wynika m.in. z bezpośredniego działania uwolnionych wskutek urazu aminobio-gennych i cytokin. Leczenie bólu jakiegokolwiek pochodzenia powinno być ukierunkowane na przyczynę, która go wywoła, co u większości chorych skutkuje trwałym ustąpieniem dolegliwości i wymaga jedynie doraźnej farmakoterapii [2,3].

Aktualnie dysponujemy wieloma środkami przeciwbólowymi o różnych mechanizmach działania, które stały się lekami celowanymi w określonych zespołach bólowych. Jednym z nich jest diklofenak, który wśród klasycznych niesteroidowych leków przeciwzapalnych ma najszersze zastosowanie. Obejmuje ono: leczenie chorób układu ruchu (urazowych, zwyrodnieniowych, reumatycznych), krótkotrwałe leczenie bólów pooperacyjnych, leczenie pierwotnego bolesnego miesiączkowania, zapalenia przydatków, przerywanie napadów migreny, dny moczanowej, kolki nerkowej i wątrobowej, łagodzenie bólu gardła, uszów i zębów. W okulistyce diklofenak wykorzystywany jest w leczeniu pooperacyjnych stanów zapalnych gałki ocznej,

w profilaktyce torbielowatego obrzęku plamki po operacji zaćmy z implantacją soczewki, w hamowaniu zwężenia źrenicy podczas operacji zaćmy oraz w przeciwdziałaniu bólowi oka i światłowstrętowi w okresie okołoperacyjnym. Ponadto diklofenak stosowany jest miejscowo w leczeniu rogowacenia słonecznego oraz w łagodzeniu bólu gardła towarzyszącego infekcjom górnych dróg oddechowych. Szerokie zastosowanie diklofenaku wynika z jego wielopostaciowej dostępności na rynku: tabletek i kapsułek, w tym o zmodyfikowanym (powolnym) uwalnianiu, plastrów transdermalnych pozwalających zastąpić silne leki opioidowe, czopków, żeli, areozoli na skórę, kropli do oczu, roztworów do płukania jamy ustnej, jak również roztworów do wstrzykiwań domięśniowych i dożylnych.

Dobranie odpowiedniej dawki i drogi podania leku w wybranym schorzeniu wpływa na skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii, pozwala także zminimalizować działania niepożądane, a w konsekwencji ograniczyć występowanie poważnych interakcji obserwowanych w grupie NLPZ [4].

Mechanizm działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych i diklofenaku

Podstawowym mechanizmem działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych jest hamowanie aktywności różnych izoform syntazy prostaglandyny H_2 , zwanej również cyklooksygenazą (COX), a w konsekwencji tworzenie się prostaglandyn, które biorą udział w reakcji zapalnej, przewodzeniu bodźców bólowych oraz powstawaniu gorączki. Z wyjątkiem kwasu acetylosalicylowego (ASA) wszystkie leki z tej grupy są odwracalnymi inhibitorami tego enzymu [3,5].

Diklofenak jest pochodną kwasu aminofenyllooctowego, która w większym stopniu hamuje aktywność konstytutywnej cyklooksygenazy (COX-1) niż indukowalnej (COX-2). Odwracalnie hamuje agregację płytek krwi pobudzaną przez adenylozodifosforan (ADP) i kolagen, wykazuje również działanie proapoptotyczne, przeciwingienne

i antyproliferacyjne. NLPZ działają przeciwbólowo (hamują uczulające działanie prostaglandyn na zakończenia bólowe oraz wpływ na transmisję bodźców bólowych w rogach tylnych rdzenia kręgowego i OUN), przeciwgorączkowo (hamują powstawanie PGE_2 w ośrodku termoregulacji w podwzgórzu) oraz przeciwzapalnie (blokują powstawanie prostaglandyn w ognisku zapalenia) [5].

Farmakokinetyka i metabolizm diklofenaku

Diklofenak podany doustnie w postaci soli ulega szybkiemu i całkowitemu wchłonięciu niezależnie od ilości i pory spożytego posiłku. Czas, po którym stężenie leku w osoczu jest najwyższe (t_{\max}), dla doustnego diklofenaku wynosi 2–3 godz. W przypadku postaci o przedłużonym uwalnianiu t_{\max} wynosi ok. 4 godz. Istotny jest fakt, że po ponownym przyjęciu leku tą drogą jego farmakokinetyka pozostaje niezmienną, a przy zachowanych odstępach czasu w dawkowaniu nie dochodzi do jego kumulacji w organizmie. Po podaniu doodbytniczym początek wchłaniania leku następuje równie szybko, osiągając t_{\max} już po 1 godz. Z kolei po domięśniowym podaniu diklofenaku w postaci soli t_{\max} wynosi jedynie 20 min. Diklofenak zastosowany miejscowo na skórę wchłania się powoli, po czym przenika do krwi. Ogólnoustrojowe wchłanianie diklofenaku wynosi ok. 12% podanej dawki w przypadku uszkodzonej skóry i 9% w przypadku nieuszkodzonej skóry, jednak występują przy tym duże różnice międzysobnicze. Wchłanianie miejscowe leku może również zależeć od rodzaju i rozległości urazu. Diklofenak po zastosowaniu miejscowym na błony śluzowe szybko i skutecznie przenika przez ich powierzchnię, a następnie gromadzi się głębiej w zmienionych zapalnie tkankach [6,7].

Podany miejscowo do oka szybko przenika do przedniej komory, jednakże skuteczność i bezpieczeństwo kropli do oczu z diklofenakiem w zabiegach chirurgicznych jaskry opiera się na ograniczonej liczbie danych. Podczas badań klinicznych

obserwowano wpływ diklofenaku na hamowanie zwężenia źrenicy w czasie zabiegów chirurgicznych zaćmy i zmniejszenie stanu zapalnego oraz bólu towarzyszącego uszkodzeniu nabłonka rogówki po niektórych zabiegach chirurgicznych. Podczas stosowania kropli do oczu o stężeniu 1 mg/ml nie stwierdzono, aby diklofenak przenikał do krążenia ogólnego [8].

Diklofenak łączy się z białkami osocza (głównie albuminami) w 99,7%. Metabolizm i wydalanie tego leku zarówno po podaniu doustnym, jak i miejscowym jest podobny. Proces biotransformacji leku obejmuje glukuronidację, hydroksylację i metoksylicację, w wyniku czego powstają liczne pochodne fenolowe (mono- lub dihydroksy-metoksy-diklofenaki). Dwie spośród tych pochodnych wykazują wprawdzie aktywność biologiczną, ale wyraźnie słabszą niż sam diklofenak. Ok. 60% podanej dawki ulega wydalaniu z moczem w postaci niezmiennych cząsteczek sprzężonych z glukuronidami. Natomiast < 1% dawki ulega wydalaniu z moczem w postaci niezmiennych. Pozostała część leku ulega eliminacji w postaci metabolitów z żółcią w kale. Nie zaobserwowano istotnych, zależnych od wieku różnic w farmakokinetyce diklofenaku. U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby lub wyrównaną marskością wątroby farmakokinetyka i metabolizm diklofenaku są takie same jak u pacjentów z prawidłową czynnością tego narządu. U osób z zaburzeniami czynności nerek badania dotyczące farmakokinetyki pojedynczej dawki, z zastosowaniem typowego schematu dawkowania, nie wykazały kumulacji niezmiennych substancji czynnych. Przy klirensie kreatyniny < 10 ml/min stężenia hydroksypochodnych diklofenaku w osoczu są ok. 4 razy większe niż u osób z prawidłową czynnością nerek, metabolity te są jednak ostatecznie wydalane z żółcią [9].

Zastosowanie i dawkowanie

Diklofenak znalazł zastosowanie zarówno w profilaktyce, jak i objawowym leczeniu dolegliwości bólowych występujących po za-

biegach stomatologicznych, ortopedycznych i ginekologicznych. Wykorzystywany jest również: w pierwotnym bolesnym miesiączkowaniu, zapaleniu przydatków, w leczeniu bólów głowy, gardła, zębów, napadów migreny, zespołów bólowych kręgosłupa, pozastawowych chorób reumatycznych, ostrych napadów dny, kolki nerkowej i wątrobowej. Preparaty o działaniu ogólnoustrojowym świetnie sprawdzają się w leczeniu ostrych i przewlekłych stanów zapalnych stawów, zwłaszcza w RZS, zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa, chorobach zwyrodnieniowych stawów. Potrafią łagodzić epizody ostrego bólu w przebiegu chorób zapalnych układu mięśniowo-szkieletowego, jak również w porazowych i pooperacyjnych stanach zapalnych. Pomocniczo stosowane są także w objawowym leczeniu grypy i przeziębienia, w ciężkich, bolesnych zakażeniach uszu, nosa i gardła [10].

Lek należy zażywać w całości (nie rozgryzając ani rozdrabniając tabletek lub kapsulek), najlepiej przed posiłkiem lub w jego trakcie. Nie należy przyjmować leku na pusty żołądek z uwagi na ryzyko podrażnienia śluzówkowego. Początkowo stosuje się 100–150 mg diklofenaku na dobę w 2–3 dawkach podzielonych. W łagodniejszych przypadkach lub u młodzieży > 14 lat podaje się 75–150 mg na dobę w 2–3 dawkach podzielonych, z tym że dawka maksymalna wynosi 150 mg na dobę. W przypadku postaci o przedłużonym działaniu stosuje się 100 mg na dobę, w razie konieczności można dołączyć dawkę 25 mg lub 50 mg doodbytniczo, nie przekraczając maksymalnej dawki dobowej. W pierwotnym bolesnym miesiączkowaniu leczenie rozpoczyna się od wystąpienia pierwszych objawów, początkowo 50–150 mg na dobę w postaci o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu, kontynuuje się ją przez kilka dni, natomiast w razie potrzeby w kolejnych cyklach miesięcznych dawkę można zwiększyć maksymalnie do 150 mg na dobę. W leczeniu migreny wystarcza na ogół dawka 50 mg w postaci o natychmiastowym uwalnianiu i należy ją przyjąć jak najszybciej. W razie

potrzeby po 2 godzinach można ponownie podać 50 mg, przy braku poprawy kolejne 50 mg w odstępach 4–6-godzinnych, nie przekraczając dawki maksymalnej 150 mg na dobę. Nie ma konieczności zmian dawkowania u osób w podeszłym wieku. Nie ma zaleceń dotyczących zmiany dawkowania dla osób z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, zaleca się jednak zachowanie ostrożności przy podawaniu leku w tej grupie pacjentów, gdyż w niewydolności tych narządów diklofenak jest przeciwwskazany [11].

Lek nie powinien być podawany parenteralnie dłużej niż 2 dni. W razie konieczności leczenie należy kontynuować postaciami doustnymi lub doodbytniczymi. Wydaje się, że domięśniowe podanie diklofenaku w górny zewnętrzny kwadrant pośladka u dorosłych w dawce 75 mg na dobę jest wystarczające, aczkolwiek można ją zwiększyć do 75 mg dwa razy na dobę (dawki należy podawać w odstępie kilku godzin, po jednej dawce w każdym pośladku) lub podać dodatkową dawkę diklofenaku w innych postaciach, nie przekraczając maksymalnej dawki leku, tj. 150 mg na dobę. W napadach migreny wystarczy pojedyncza domięśniowa dawka w wysokości 75 mg (najszybciej jak to możliwe), a następnie (w razie konieczności) kolejne dawki powinny być już podawane w czopkach. Dożylnie stosuje się diklofenak jedynie w leczeniu umiarkowanego i ciężkiego bólu pooperacyjnego (75 mg) we wlewie ciągłym przez 30–120 min, w razie konieczności wlew może zostać powtórzony po kilku godzinach, ale nie należy przekraczać dawki 150 mg na dobę. W profilaktyce bólu pooperacyjnego początkowo podaje się 25–50 mg we wlewie przez 15–60 min po zakończeniu zabiegu, następnie we wlewie ciągłym 5 mg/godz. do dawki maksymalnej 150 mg na dobę. Nie zaleca się podawania tą drogą diklofenaku u dzieci i młodzieży [12].

Diklofenak w praktyce

Diklofenak wyróżnia się na tle pozostałych niesteroidowych leków przeciwzapalnych łatwością dawkowania oraz stosunkowo szerokim profilem

bezpieczeństwa. Mimo że nie należy do leków z grupy OTC (*over the counter*), to zyskał dużą popularność na rynku farmaceutycznym, głównie dzięki dostępności w różnych formułach. Z obserwacji wynika, że większość dolegliwości, które wymagają leczenia przeciwbólowego, ustępuje po zastosowaniu średnich lub submaksymalnych dawek diklofenaku (100–125 mg), zwłaszcza jeśli lek podawany jest krótkotrwale. Sprawdza się to w leczeniu bólu pourazowego i pooperacyjnego.

Większość obserwowanych działań niepożądanych dotyczy jednak przewlekłego stosowania diklofenaku w dawkach maksymalnie dozwolonych (150 mg).

Diklofenak w preparatach złożonych

Witaminy z grupy B (B_1 , B_6 , B_{12}) są coraz częściej stosowane w połączeniach z NLPZ w bólach pochodzenia neurogennego. Wiadomo, że niedobór witaminy B_{12} prowadzi do upośledzenia przewodnictwa w nerwach obwodowych oraz zmian degeneracyjnych w sznurach tylnych rdzenia kręgowego i drogach korowo-rdzeniowych. Zmiany te mogą ulec utrwaleniu, jeżeli niedobór cyjanokobalaminy utrzymuje się dłużej niż 3 miesiące. Podobnie niedobór tiaminy (B_1), jak i pirydoksyny (B_6) zaburza czynności nerwów obwodowych. Stąd pomysł na stworzenie preparatu wieloskładnikowego, który stosuje się w urazach ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, rwie kulszowej czy chorobach neurodegeneracyjnych.

Diklofenak z tiaminą (B_1), pirydoksyną (B_6) i cyjanokobalaminą (B_{12}) jest jednym z najczęściej wykorzystywanych połączeń witamin z grupy B z klasycznymi NLPZ. Stosowanie preparatu złożonego zawierającego witaminy skraca okres rekonwalescencji i zmniejsza zapotrzebowanie na NLPZ [13,14].

Działania niepożądane i przeciwwskazania

Istnieją przeciwwskazania do terapii diklofenakiem, jednakże nie ograniczają one istotnie jego zastosowania tak jak w pozostałych lekach

z grupy NLPZ. Przy pierwszym w życiu podaniu diklofenaku może wystąpić reakcja alergiczna (najczęściej skórna po podaniu miejscowym), choć opisywano przypadki anafilaksji (rzadko, głównie po podaniu systemowym). Do najczęściej występujących działań niepożądanych zalicza się: zawroty głowy, nudności, wymioty, biegunkę, niestrawność, wzdęcia, zmniejszony apetyt. Mają one charakter przemijający [15]. Lek jest przeciwwskazany u osób z niewydolnością wątroby i nerek oraz u kobiet w ciąży (może spowodować przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego). Nie należy go stosować u osób, u których po przyjęciu jakiegokolwiek leku z grupy NLPZ wystąpił napad astmy, pokrzywka lub nieżyty nosa.

Współistnienie zastoinowej niewydolności serca (klasy II–IV wg NYHA), choroby niedokrwiennej serca, choroby tętnic obwodowych lub naczyń mózgowych, czynnych krwawień stanowi przeciwwskazanie do stosowania diklofenaku, gdyż zwiększa ryzyko występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, obserwowanych także w przypadku selektywnych inhibitorów COX-2 [16].

Opisano w literaturze również zespół Kounisa – zwany potocznie alergicznym zawałem serca, który definiowany jest jako ostry zespół wieńcowy występujący jednocześnie z reakcją alergiczną. Wśród przyczyn reakcji alergicznej znajdują się: stosowane leki (antybiotyki, kwas acetylosalicylowy, bupropion, dekstran, środki kontrastujące, glikokortykosteroidy, heparyny, inhibitory pompy protonowej, leki przeciwnowotworowe, NLPZ), żywność (grzyby, owoce, ryby, skorupiaki), czynniki środowiskowe (jad owadów błonkoskrzydłych, jad żmii, lateks), a także choroby współistniejące (głównie alergiczne) [17].

Diklofenak należy stosować ostrożnie u pacjentów z wywiadem sugerującym chorobę wrzodową żołądka, dwunastnicy, krwawienie lub perforację przewodu pokarmowego. Aby zmniejszyć ryzyko toksycznego wpływu, trzeba rozpocząć i kontynuować leczenie z zasto-

sowaniem najmniejszych skutecznych dawek. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie leków zawierających małe dawki kwasu acetylosalicylowego lub innych leków mogących zwiększyć ryzyko wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych, należy rozważyć leczenie skojarzone z lekami osłonowymi (np. inhibitorami pompy protonowej lub mizoprostolem). Działania niepożądane NLPZ pod postacią krwawień z przewodu pokarmowego obserwuje się najczęściej przy długotrwałym leczeniu przeciwbólowym lub przeciwzapalnym.

W przeglądzie systematycznym z metaanalizą sieciową z 2016 r., w którym porównywano różne działania niepożądane diklofenaku z innymi NLPZ i inhibitorami COX-2 podczas leczenia choroby zwyrodnieniowej stawów i RZS, wyciągnięto wiele wniosków na korzyść diklofenaku. Metaanaliza objęła 174 badania z randomizacją, w których udział wzięło łącznie 146 524 pacjentów w wieku 17–75 lat cierpiących na chorobę zwyrodnieniową stawów lub RZS. Okazuje się, że diklofenak w dawkach 150 mg/dobę zmniejsza natężenie bólu w porównaniu z celekoksybem 200 mg/dobę, naproksenem 1000 mg/dobę, ibuprofenem 2400 mg/dobę. Ponadto stosowanie diklofenaku w porównaniu do klasycznych NLPZ i inhibitorów COX-2 wiąże się z podobnym ryzykiem zawału serca, udaru mózgu i zdarzeń sercowo-naczyniowych zakończonych zgonem, jednakże mniejszym ryzykiem incydentów ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego. Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego jest najniebezpieczniejszym powikłaniem po NLPZ. Największe ryzyko jego wystąpienia obserwuje się w przypadku ketoprofenu, indometacyny, acetamycyny, kwasu acetylosalicylowego i piroksykamu. W USA ponad 100 tys. hospitalizacji rocznie wynika z powikłań gastroenterologicznych po NLPZ [18].

Wnioski

Niesteroidowe leki przeciwzapalne nadal są lekami pierwszego rzutu w łagodzeniu dolegli-

wości bólowych towarzyszących chorobom, które wymieniono w powyższej pracy. Diklofenak wydaje się być jednym z najbezpieczniejszych leków z tej grupy, co zostało udowodnione na podstawie przytoczonych badań i własnych obserwacji. Wybór NLPZ musi być jednak podparty gruntowną znajomością parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych leku, jak również wielu niezależnych czynników zewnętrznych, wpływających na losy leku w ustroju (wiek, wydolność narządowa, choroby współistniejące, polipragmazja).

Nadesłano: 13-05-2024

Adres do korespondencji: redakcja@lekwypolse.pl
Artykuł ukazał się w „Gabiniecie Prywatnym” nr 2/24.

Piśmiennictwo:

- Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*. 2011;11:770.
- Licznar G. Leczenie bólu w gabinecie lekarza rodzinnego. *Gabinet Prywatny* 2022;6:36-45.
- Licznar G. Wybrane zagadnienia z farmakologii dla studentów i lekarzy. Warszawa 2023, ISBN: 978-83-66-866-31-7.
- Kołodziejka J., Kołodziejczyk M. Diclofenac in the treatment of pain in patients with rheumatic diseases. *Reumatologia* 2018;56(3):174-183.
- Wolska A., Wolska J., Kowalczyk E., Wiktorowska-Owczarek A. Diklofenak i jego wpływ na układ sercowo-naczyniowy – skuteczność stosowania preparatów OTC. *Farm Pol* 2018;(74)5:295-302.
- Pęksa J.W. Diklofenak – zastosowanie w terapii bólów reumatycznych. *Lek w Polsce* 2022;12:11-18.
- Davies NM, Anderson KE. Clinical pharmacokinetics of diclofenac. *Therapeutic insights and pitfalls. Clin Pharmacokinet*. 1997;33(3):184-213.
- Ylänen P., Holmström E., Laine I., Lindholm JM, Tuuminen R. Anti-inflammatory medication following cataract surgery: a randomized trial between preservative-free dexamethasone, diclofenac and their combination. *Acta Ophthalmol* 2018;96(5):486-493.
- Tang W. The metabolism of diclofenac – enzymology and toxicology perspectives. *Curr Drug Metab*. 2003;4(4):319-329.
- Bushuven S., Heise D., Bolbrinker J. Diclofenac up2date - Part 1: Pharmacology and comparison with other drugs. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2014;49(10):588-598.
- Derry P., Derry S., Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral diclofenac for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;15(2):CD004768.
- Leuratti C., Loprete L., Rossini M., Frangione V., Rovati S., Radicion M. Pharmacokinetics and Safety of a Diclofenac Sodium 75 mg/1 mL Solution Administered as a Single Intravenous Bolus Injection in Healthy Men and Women. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2019;44(5):681-689.
- Mancini I., Body JJ. Treatment of cancer pain: the role of co-analgesics. *Rev Med Brux*. 1998;19(4):A319-322.
- Scott Buesing S., Miranda Costa M., Schilling JM, Moeller-Bertram T. Vitamin B12 as a Treatment for Pain. *Pain Physician*. 2019;22(1):45-52.
- Gan J. Tong. Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(7):1715-1731.
- Schmidt M., Sørensen HT, Pedersen L. Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies. *BMJ*. 2018;4:362:k3426.
- Pietraszek N., Bil J. Zespół Kouniusa. *Kardiologia* 2016;11(4):16-20.
- van Walsem A., Pandhi S., RM Nixon, P. Guyot, A. Karabis, 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 Research and Therapy* 2015;19;17(1):66.