



Maciej Kierzkiewicz

Oddział II Wewnętrzny i Gastroenterologii Międzyzyleskiego Szpitala Specjalistycznego w Warszawie

Address for correspondence/
Adres do korespondencji:
Maciej Kierzkiewicz
Międzyzyleski Szpital Specjalistyczny
ul. Bursztynowa 2, 04-749 Warszawa
tel. 609040173
e-mail: kierzkiewicz@op.pl

Received: 23.04.2014

Accepted: 31.05.2014

Published: 30.06.2014

STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów	1569/1202
Tables Tabele	0
Figures Ryciny	3
References Piśmiennictwo	13

Application of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in clinical practice according to a gastroenterologist

Zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w praktyce klinicznej – stanowisko gastroenterologa

Review article/Artykuł poglądowy

© J ORTHOP TRAUMA SURG REL RES 2 (36) 2014

Summary

NSAIDs are the basic and most commonly used drugs with documented efficacy in the treatment of inflammatory and pain. Effect of NSAIDs is associated with the inhibition of cyclooxygenases. The reason of most of the adverse effects of NSAIDs is inhibition of COX-1 and therapeutic effect depends on the inhibition of COX-2. Side effects of NSAIDs may occur more than half of patients and is particularly relevant in the gastrointestinal tract, followed by cardiovascular system or other organs. The most common symptoms are dyspeptic, but it can also lead to gastrointestinal bleeding or perforation, and it can even cause death of the patient. It has been shown that the lowest risk of bleeding from the upper gastrointestinal tract are present in the application of ibuprofen, nimesulide, diclofenac and dexketoprofen. Very important is individual to the patient's choice correct form and method of administration of drug.

Keywords: NSAIDs, cyclooxygenase, gastrointestinal bleeding

Streszczenie

NLPZ są podstawowymi i najczęściej stosowanymi lekami o udokumentowanej skuteczności w terapii przeciwzapalnej i przeciwbólowej. Działanie NLPZ związane jest z blokowaniem cyklooksygenaz. Podstawą wystąpienia większości działań niepożądanych NLPZ jest blokowanie COX-1, a efekt terapeutyczny zależy od powinowactwa do COX-2. Działania niepożądane po NLPZ mogą wystąpić u ponad połowy chorych i dotyczyć zwłaszcza przewodu pokarmowego, a w dalszej kolejności układu sercowo-naczyniowego lub innych narządów. Najczęstsze są objawy dyspeptyczne, ale może również dojść do krwawienia z przewodu pokarmowego czy perforacji, a to może spowodować nawet zgon pacjenta. Wykazano, że najniższe ryzyko krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego występuje przy stosowaniu ibuprofenu, nimesulidu, diklofenaku i deksketoprofenu. Bardzo ważny jest indywidualny dla pacjenta właściwy wybór preparatu i formy podania leku.

Słowa kluczowe: NLPZ, cyklooksygenaza, krwawienie z przewodu pokarmowego

Many diseases of the motor organ are related with the occurrence of an inflammation of a different intensity. This is also frequently inseparably related persistent pains. In this case, it is obvious to apply medicines which limitate specific components of the inflammation. NSAID are basic medicines with a recorded efficacy in the anti-inflammatory and analgesic therapy. Due to a high efficacy and relative security, they are one of the most frequently administered medicines, especially that some medical preparations are on sale without prescription. NSAID are good both in reliever therapy and in patients requiring permanent administration.

The action of NSAID is related with the blockage of cyclooxygenases (COX) (1):

- a constitutive of COX-1 (it is responsible among others for the liquidation of cytoprotection in the alimentary tract),
- indukowalnej COX-2 (it has an analgesic, anti-inflammatory, anti-fever action).

The basis of occurrence of most NSAID side effects is bloquing COX-1.

Due to various affinity to isoforms COX-1 and COX-2, we may divide NLPZ into: (2)

- Preferably inhibiting COX-1 (the acetylsalicylic acid, ketoprofen, indometacine),
- Having a close affinity to COX-1 and COX-2 (lornoxykam, ibuprofen, naproxen, diclophenak, nabumeton),
- Preferably inhibiting COX-2 (nimesulid, meloxykam),
- Chosen inhibitors COX-2 (celekoxyb).

The predominant part of side effects after taking NSAID concerns the alimentary tract, and then the cardiovascular system or the urinary system (kidneys). COX-1 blockade causes (3):

- Decrease of the submucosal flow and production of mucus and bicarbonate, increase of the cytotoxicity of *H. pylori*,
- Decrease of the volume of gastricjuice, what results in the decrease of pH,
- Inhibition of angiogenesis and proliferation of cells, what impairs the processes of healing,
- Direct damage of the mucosa through the activation of free radicals and mieloperoxydase.

The symptoms of the alimentary tract may occur in more than half of patients and are more frequent in people with internal diseases. The most frequent dyspeptic symptoms (10 - 40% of patients), others are: loss of appetite, stomach aches, nausea and vomiting, diarrhea, loss of weighth. Quite frequently there is a need to arry out an endoscopic examination. In this examination, we observe: (4)

- inflammatory changes, erosions nadzěrki and ecchymosises (30-50%),
- gastric ulcer (12-30%) and duodenal ulcer (2-19%),
- haemorrhages from the alimentary tract (1-4%),
- perforations of the alimentary tract (1-4%),
- scarrings and narrowings,
- ischemia and necrosis of the mucosa.

Wiele schorzeń narządu ruchu związanych jest z wystąpieniem stanu zapalnego o różnym nasileniu, a z tym zwykle nierozdzielnie łączą się uporczywe dolegliwości bólowe. W tej sytuacji staje się oczywiste zastosowanie leków ograniczających poszczególne składowe stanu zapalnego. NLPZ są podstawowymi lekami o udokumentowanej skuteczności w terapii przeciwzapalnej i przeciwbólowej. Ze względu na wysoką skuteczność i względne bezpieczeństwo są one jednymi z najczęściej ordynowanych leków, zwłaszcza, że część preparatów dostępna jest w sprzedaży bez recepty. NLPZ sprawdzają się zarówno w doraźnej terapii jak również u pacjentów wymagających przewlekłego stosowania.

Działanie NLPZ związane jest z blokowaniem cyklooksygenaz (COX) (1):

- konstytutywnej COX-1 (odpowiada za m. in. zniesienie cytoprotekcji w przewodzie pokarmowym),
- indukowalnej COX-2 (ma działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne, przeciwgorączkowe).

Podstawą wystąpienia większości działań niepożądanych NLPZ jest blokowanie COX-1.

Ze względu na różne powinowactwo do izoform COX-1 i COX-2 można NLPZ podzielić na: (2)

- preferencyjnie hamujące COX-1 (kwas acetylosalicylowy, ketoprofen, indometacyna),
- mające zbliżone powinowactwo do COX-1 i COX-2 (lornoksykam, ibuprofen, naproksen, diklofenak, nabumeton),
- preferencyjnie hamujące COX-2 (nimesulid, meloksykam),
- wybiórcze inhibitory COX-2 (celekoksyb).

Zdecydowana przewaga działań niepożądanych po NLPZ dotyczy przewodu pokarmowego, a w następnej kolejności układu sercowo-naczyniowego czy moczowego (nerki). Blokada COX-1 powoduje (3):

- spadek przepływu podśluzówkowego oraz produkcji śluzu i wodorowęglanów, zwiększenie cytotoksyczności *H. pylori*,
- zmniejszenie objętości soku żołądkowego, czego efektem jest spadek pH,
- hamowanie angiogenezy i proliferacji komórek, co upośledza procesy gojenia,
- bezpośrednie uszkodzenie błony śluzowej przez aktywację wolnych rodników oraz mieloperoksydazy.

Objawy z przewodu pokarmowego mogą wystąpić u ponad połowy chorych i są częstsze u osób obciążonych internistycznie. Najczęstsze są objawy dyspeptyczne (10- 40% pacjentów), inne to: utrata apetytu, bóle brzucha, nudności i wymioty, biegunka, chudnięcie. Dość często konieczne staje się wykonanie badania endoskopowego. W badaniu tym obserwuje się: (4)

- zmiany zapalne, nadzěrki i wybroczyny (30-50%),
- wrzód żołądka (12-30%) i dwunastnicy (2-19%),
- krwawienia z przewodu pokarmowego (1-4%),
- perforacje przewodu pokarmowego(1-4%),
- zbliźnowacenia i zwężenia,
- niedokrwienie i martwica błony śluzowej.

The detected changes may appear even after administering even a single dose of classic NSAID. Sometimes, the damages of the mucosa stated in gastroduodenoscopy occur in people not having clinical symptoms, and may be the first symptom even in about 40-60% patients. Serious complications in the alimentary tract may after three months of therapy concern even 1-2% patients, and after a year even about 2-5%. The most serious complications, despite hospitalization and intensive therapy, may even lead to the death of a patient. The mortality rate due to haemorrhages from the alimentary tract amounts to about 5-10%. It is estimated that in Poland, annually, there are about 3000 deaths caused directly or indirectly because of NSAID.

In this situation, the key element is the prevention of complications. On the basis of available researches, we have not found a 'gold agent', which would unequivocally and definitively prevent complications.

Among the possibilities of minimizing the side effects of the NSAID therapy, we should enumerate:

- eradication of *H. pylori*,
- additional application of the inhibitor of proton pump (PPI),
- leading the NSAID therapy as short as possible and a minimal effective dose,
- the choice of a therapy appropriate for the patient:
 - local application of NSAID of a proven efficacy (e.g. ketoprofen, diclophenac),
 - the application of safe forms of the medicine (enteric),
 - the application of better tolerated isoforms of the medicine (e.g. dexketoprofen),
 - the application of chosen COX-2 inhibitors (celecoxib),
 - the use of preferential COX-2 inhibitors (e.g. nimesulide, meloxykam),

Carrying out the eradication of *Helicobacter pylori* (best before the planned treatment with NSAID), on the basis of many researches, it undoubtedly significantly diminishes the number of complications. Until not so long ago, it was considered that providing an inhibitor of the proton pump to the NSAID shall constitute a safe antidotum (5). However, the application of PPI as a remedy is burdened with side effects. We frequently observe pains and dizziness, an increased risk of infection of the alimentary tract together with the hypertrophy of the bacterial flora (SIBO) and an increased frequency of alimentary tract disorders: diarrheas, constipations, distensions. Clinical researches from the last few years have shown that the application of PPI more than a year may increase the risk of bone fractures linked with the development of osteoporosis of about 20-40%, whereas the many years-lasting application increase even two-three times. Moreover, we observe a decreased absorption of NSAID applied simultaneously with PPI. The additional costs and a decidedly worse compliance while applying the preparations all together is not insignificant. Taking into consideration all these reports, it is recommended to apply

Wykryte zmiany mogą powstawać nawet po pojedynczej dawce klasycznego NLPZ. Niekiedy uszkodzenia błony śluzowej stwierdzone w gastroduodenoskopii występują u osób klinicznie bezobjawowych, a mogą być pierwszym objawem nawet u ok. 40-60% chorych. Groźne powikłania z przewodu pokarmowego mogą po 3 miesiącach terapii dotyczyć nawet 1-2% pacjentów, a po roku nawet ok. 2-5%. Najpoważniejsze powikłania pomimo hospitalizacji i intensywnej terapii mogą prowadzić nawet do zgonu chorego. Śmiertelność z powodu krwawienia z przewodu pokarmowego wynosi ok. 5-10%. Szacuje się, że w Polsce w ciągu roku jest ok. 3000 zgonów spowodowanych bezpośrednio lub pośrednio stosowaniem NLPZ.

W tej sytuacji kluczowym elementem jest zapobieganie powikłaniom. Na podstawie dostępnych badań nie znaleziono „złotego środka”, który jednoznacznie i definitywnie zapobiegałby powikłaniom.

Śród możliwości zminimalizowania działań niepożądanych terapii NLPZ należy wymienić:

- eradykacja *H. pylori*,
- dodatkowe stosowanie inhibitora pompy protonowej (PPI),
- prowadzenie terapii NLPZ najkrócej jak to jest możliwe i minimalną efektywną dawką,
- odpowiedni dla pacjenta wybór terapii:
 - miejscowe stosowanie NLPZ o udowodnionej skuteczności (np. ketoprofen, diklofenak),
 - stosowanie bezpieczniejszych form leku (dojelitowe),
 - stosowanie lepiej tolerowanych izoform leku (np. deksketoprofen),
 - stosowanie wybiórczych inhibitorów COX-2 (celekoksyb),
 - użycie preferencyjnych inhibitorów COX-2 (np. nimesulid, meloksykam),

Przeprowadzenie eradykacji *Helicobacter pylori* (najlepiej przed planowanym leczeniem NLPZ), na podstawie wielu badań niewątpliwie znacznie zmniejsza liczbę powikłań. Do niedawna uważano, że dołączenie inhibitora pompy protonowej do NLPZ będzie stanowić bezpieczne antidotum (5). Jednak stosowanie PPI jako remedium jest obciążone działaniami niepożądanymi. Często obserwuje się bóle i zawroty głowy, zwiększone ryzyko infekcji przewodu pokarmowego włącznie z przerostem flory bakteryjnej (SIBO) oraz zwiększoną częstość zaburzeń przewodu pokarmowego: biegunki, zaparcia, wzdęcia. Badania kliniczne ostatnich lat wykazały, że stosowanie PPI ponad rok może zwiększać ryzyko złamań kości związane z rozwojem osteoporozy o ok. 20-40%, natomiast wieloletnie stosowanie zwiększa nawet 2-3 krotnie. Ponadto obserwuje się zmniejszone wchłanianie NLPZ stosowanych jednocześnie z PPI. Nie bez znaczenia są związane z tym dodatkowe koszty i zdecydowanie gorszy compliance przy stosowaniu łącznie tych preparatów. Biorąc pod uwagę wszystkie te doniesienia zaleca się stosowanie PPI u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego.

PPI in patients with an increased risk of complications in the alimentary tract.

There is no doubt that the local application of NSAID is linked with a smaller frequency of side effects and greater safety of therapy. A targeted treatment allows to decrease the medicine dose with a quicker analgetic effect. A very important element of choice of a proper preparation is its form. It was proved that enteric preparations, especially in chronic therapy, are characterised with a smaller number of side effects, although they quite frequently cause different forms of enteropathy.

It is recommendable to apply preparations of therapeutically active enantiomer (e.g. dexetoprofen). Dexetoprofen S(+) shows a therapeutic effect analogical to a doubly bigger dose of racemic ketoprofen. The metabolic burden of the patient is so twice smaller, and the side effects are reduced through the elimination of potentially toxic R(-) enantiomer. (6)

The application of chosen inhibitors COX-2 has not met the expectations firstly presented. In fact, we noted significantly less side effects in the alimentary tract (CLASS research), however we stated as much as a twice increase of cardiovascular complications (for this reason rofecoxib was withdrawn).

The therapy with preferential COX-2 inhibitors, although it is also burdened with side effects, their intensity is however decidedly smaller. Their application does not influence significantly the aggregation of the red plates. We do not observe either a significantly greater cardiovascular risk. However, while using these preparations, we observe a decrease in the production and release of free radicals, the inhibition of histamine and TNF alfa secretion, a decrease in the concentration of metalloproteinases and a significant limitation of haemorrhage risk due to the alimentary tract. Moreover, it was proved that preferential COX-2 inhibitors (e.g. nimesulid) does not cause exacerbation of non specific inflammatory bowel diseases (IBD).

Nie ulega wątpliwości, że stosowanie miejscowe NLPZ wiąże się ze zmniejszoną częstością działań niepożądanych i większym bezpieczeństwem terapii. Leczenie celowane umożliwia zmniejszenie dawki leku przy szybszym efekcie analgetycznym. Bardzo ważnym elementem wyboru odpowiedniego preparatu jest jego postać. Dowiedziono, że preparaty dojelitowe zwłaszcza przy terapii przewlekłej cechują się mniejszą liczbą działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, choć dość często powodują różne formy enteropatii.

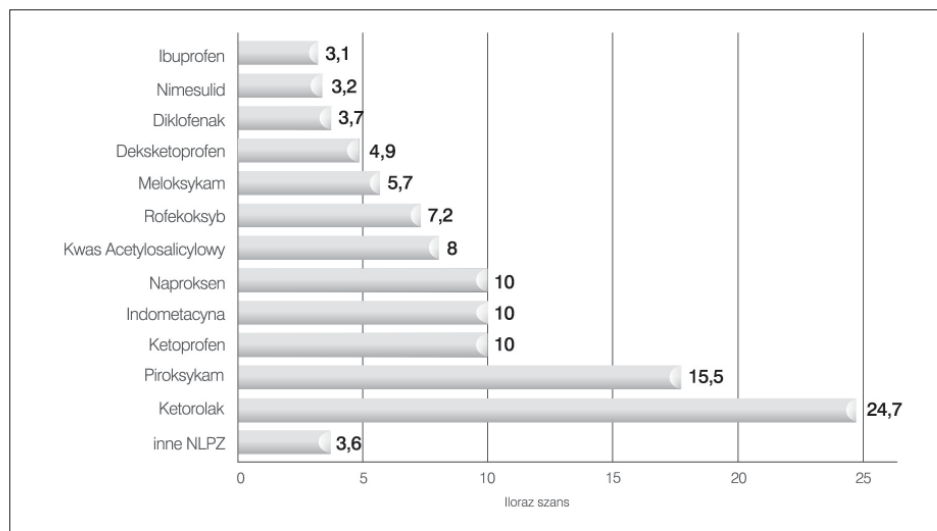
Godne polecenia jest stosowanie preparatów czynnego terapeutycznie enancjomeru (np. deksketoprofen). Deksketoprofen S(+) wykazuje efekt terapeutyczny analogiczny do dwukrotnie większej dawki racemicznego ketoprofenu. Obciążenie metaboliczne pacjenta może być tym samym dwukrotnie mniejsze, a działania niepożądane zredukowane poprzez eliminację potencjalnie toksycznego R(-) enancjomeru. (6)

Zastosowanie wybiórczych inhibitorów COX-2 nie sprostало pokładanym pierwotnie oczekiwaniom. Rzeczywiście zanotowano znacznie mniej działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (badanie CLASS) jednak stwierdzono aż dwukrotny wzrost powikłań sercowo-naczyniowych (z tego powodu wycofano rofekoksyb).

Terapia preferencyjnymi inhibitorami COX-2 choć także jest obciążona działaniami niepożądanymi, to jednak ich nasilenie w kierunku powikłań żołądkowo-jelitowych i kardiologicznych jest zdecydowanie mniejsze. Ich stosowanie nie wpływa istotnie na agregację płytek krwi, nie obserwuje się też wyraźnie zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego. Natomiast przy stosowaniu tych preparatów obserwowano w badaniach in vitro: zmniejszenie produkcji i uwalniania wolnych rodników, hamowanie wydzielania histaminy i TNF alfa, zmniejszenie stężenia metaloproteinaz. Ponadto w jednym z badań wykazano, że preferencyjne inhibitory COX-2 (nimesulid) nie powoduje zaostrzenia nieswoistych chorób zapalnych jelit (IBD).

Fig. 1. The estimated risk of haemorrhage from gopp while taking different NSAID

Ryc. 1. Szacowane ryzyko krwawienia z gopp przy stosowaniu różnych NLPZ



Haemorrhages from the upper segment of the alimentary tract constitute a great problem (gopp). It was proved (Laporte 2004) that while administering ibuprofen, diclofenac, nimesulide and dexketoprofen, there is an about 2-3 time smaller risk of haemorrhage from gopp, than while taking indometacine, naproxen or ketoprofen fig. 1. (7)

Similar conclusions may be taken on the basis of the meta-analysis published last year in Lancet fig. 2. (8)

The basic aspect of therapy is the general safety of applying NSAID. (9) It was proved that preparations showing an increased affinity with COX-1 are characterized with a greater risk of complications on the side of the alimentary tract, whereas the medicines of a high level of selectivity to COX-2 show an increased risk of side effects on the side of the cardiovascular system. The aim of a proper therapy is the choice of a medicine with the lowest risk of the above-mentioned complications. Fig.3

The choice of the pharmaceutical form of the applied analgesic seems to be of key importance from the point of view both of its efficacy, speed of pain-killer effect, and profile of tolerance. The elimination of the process of release of active substance from the form of liquid and soluble form of analgesics allows to reach the maximum

Ogromny problemem stanowią krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (gopp). Wykazano (Laporte 2004), że przy stosowaniu ibuprofenu, diklofenaku, nimesulidu i deksketoprofenu istnieje około 2-3 krotnie mniejsze ryzyko krwawienia z gopp, niż przy stosowaniu indometacyny, naproksenu czy ketoprofenu ryc. 1. (7).

Podobne wnioski można wysunąć na podstawie metaanalizy opublikowanej w ubiegłym roku na łamach Lancetu ryc. 2. (8)

Podstawowym aspektem terapii jest odpowiedni dobór leku pod kątem jego skuteczności i tolerancji przez pacjenta. (9) Wykazano, że preparaty wykazujące zwiększone powinowactwo do COX-1 charakteryzują się zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego, natomiast leki o wysokim stopniu wybiórczości do COX-2 wykazują podwyższone ryzyko działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego. Celem właściwej terapii jest wybór leku o najniższym ryzyku w/w powikłań. Ryc.3

Wybór postaci farmaceutycznej stosowanego leku przeciwbólowego wydaje się mieć kluczowe znaczenie z punktu widzenia zarówno skuteczności, szybkości wystąpienia efektu przeciwbólowego, jak i profilu tolerancji. Pominięcie procesu uwalniania substancji czynnej

Fig. 2. The risk of complications from the upper segment of the alimentary tract
Ryc. 2. Ryzyko powikłań ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego

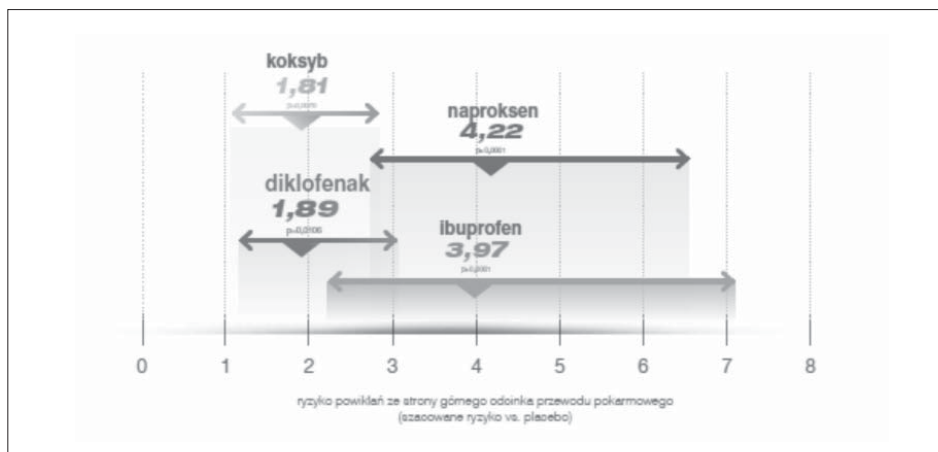
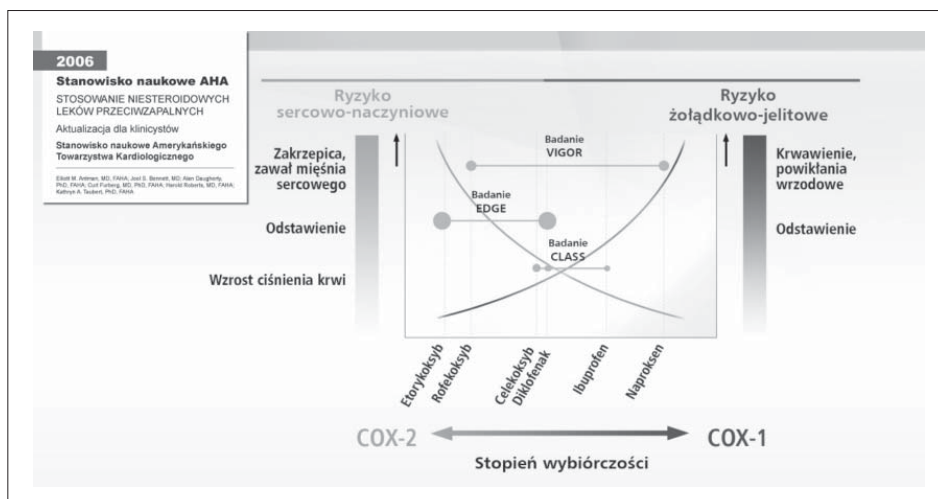


Fig. 3. Comparison of the cardiovascular risk and complications on the side of the alimentary tract (10)
Ryc. 3. Porównanie ryzyka sercowo-naczyniowego i powikłań ze strony przewodu pokarmowego (10)



drug concentration more quickly (T_{max}), obtaining the correct therapeutical effect. These forms significantly facilitate the absorption of the preparation, what is especially important when the patient takes at the same time several drugs orally. (11) It is estimated that the difficulties in swallowing traditional tablets appear in around 62% of patients. In most cases, the patients do not inform the doctors about the fact of not taking tablets due to swallowing-related problems. About 58% of patients open the capsules or crush the tablets in order to swallow them more easily, this has a direct influence on the change of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the administered drug, translating directly into the decrease of therapy compliance and effectiveness.

It is considered that preparations with a short half-duration period are safer from those a longer duration period. NSAID with the shortest half-duration period are dexketoprofen $T_{1/2}= 1,65h$, diclofenac $T_{1/2}= 2h$, ketoprofen $T_{1/2}= 2h$, the longest half-duration periods are expressed by naproxen $T_{1/2}= 12-15h$, meloxykam $T_{1/2}= 20 h$. (12,13)

To sum up, NSAID therapy should always be carried out on an individual basis. There are no totally safe medicines, devoid of side effects. The choice of the preparation should depend on the risk of complications, especially life-threatening complications. In the therapy, we should especially take into consideration the internal side effects, the medicines taken by the patient and the necessity to apply PPI. Preferential COX-2 inhibitors and preparations of active enantiomers are worth to be considered, especially if we look at the safety profile and the demonstrated efficacy of the therapy.

z postaci farmaceutycznej płynnych i rozpuszczalnych form leków przeciwbólowych pozwala szybciej osiągnąć maksymalne stężenie leku (T_{max}), uzyskując właściwy efekt terapeutyczny. Formy te znacznie ułatwiają pacjentowi przyjęcie preparatu, co jest szczególnie ważne, gdy pacjent przyjmuje jednocześnie doustnie kilka leków. (11) Ocenia się, że trudności w polykaniu tradycyjnych tabletek ma ok. 62 proc. pacjentów. W większości przypadków chorzy nie informują lekarzy o fakcie pominięcia przyjmowania tabletek z powodu problemów związanych z polykaniem. Ok. 58 proc. chorych otwiera kapsułki lub kruszy tabletki celem łatwiejszego połknięcia, ma to bezpośredni wpływ na zmianę właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych przyjmowanego leku przekładające się bezpośrednio na obniżenie compliance i efektywności terapii.

Uważa się, że preparaty z krótkim okresem półtrwania są bezpieczniejsze od tych o dłuższym okresie. NLPZ z najkrótszym okresem półtrwania to deksketoprofen $T_{1/2}= 1,65h$, diklofenak $T_{1/2}= 2h$, ketoprofen $T_{1/2}= 2h$, najdłuższe okresy półtrwania wykazuje naproksen $T_{1/2}= 12-15h$, meloksykam $T_{1/2}= 20 h$. (12,13)

Podsumowując terapia NLPZ musi być zawsze prowadzona indywidualnie. Nie istnieją leki całkowicie bezpieczne i pozbawione działań niepożądanych. Wybór preparatu powinien zależeć od ryzyka powikłań, zwłaszcza groźnych dla życia. W terapii musimy brać pod uwagę szczególnie współistniejące obciążenia internistyczne, przyjmowane przez pacjenta leki oraz konieczność stosowania PPI. Godne uwagi są preferencyjne inhibitory COX-2 oraz preparaty aktywnych enancjomerów, szczególnie biorąc pod uwagę ich profil tolerancji i wykazywaną skuteczność terapii.

References/Piśmiennictwo:

1. W. Kostowski, Z. S. Herman *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2003.
2. Rainsford KD, *Inflammopharmacology* 2006;14:120-37;2.
3. Theodore M. Bayless, Anna Mae Diehl. *Gastroenterologia i choroby wątroby*. Red. Barbara Skrzydło- Radomańska 2006.
4. Małgorzata Wisłowska. *Medycyna Rodzinna* 1/2004, s. 22-26.
5. DL. Bhatt, J. Scheiman, NS. Abraham, EM. Antman i in. *ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents*. "J Am Coll Cardiol". 52 (18), s. 1502–17, Oct 2008.
6. Barbanoj Rodriguez M. J. et al., *Expert Rev. Neurother.* 2008; 8(11): 1625-40.
7. Laporte J. R et al., *Drug safety* 2004; 27(6):411-20.
8. *Lancet*. 2013 August 31; 382(9894): 769–779.
9. J. Świerkot, A. Matuszewska, *Bezpieczeństwo stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych*. *Lekarz Rodzinny* 2012, nr 17(6), s. 536-547.
10. Antman E. M. et al. *Circulation* 2007; 115; 1634-42.
11. Woróń J., Filipczak- Bryniarska I., Krzanowska K., Wordliczek J., *Medical Tribune*, 2012;14.
12. Zubrzycka-Sienkiewicz A., *Świat Medycyny*, 2013; 4(143):16-26.
13. Jarosz J., *Onkologia po dyplomie*, 2014;2:20