

ANALÝZA RIZIK LÉČBY BOLESTI NESTEROIDNÍMI ANTIREVMATIKY A PARACETAMOLEM

RISK ANALYSIS OF PAIN TREATMENT WITH NSAIDs AND PARACETAMOL

DAVID SUCHÝ¹, MILAN HROMÁDKA²

¹Fakultní nemocnice Plzeň, oddělení klinické farmakologie

²Fakultní nemocnice Plzeň, kardiologické oddělení

SOUHRN

Nesteroidní antirevmatika (NSA) jsou široce využívána díky svému silnému analgetickému účinku, především v léčbě akutní bolesti, a díky antiflogistickému efektu v léčbě chronické zánětlivé bolesti. Dlouhodobé systémové podávání NSA může být provázeno řadou závažných nežádoucích účinků, které významně limitují možnosti dlouhodobé terapie NSA. Jedná se zejména o zažívací nežádoucí účinky (žaludeční vředy a jejich komplikace aj.), kardiovaskulární (hypertenze, progresse ICHS) a renální (otoky, renální insuficience aj.). Potenciální toxicita NSA se jeví jako klinicky závažná především u starší populace, jež představuje většinu konzumentů NSA. V poslední době je stále častěji diskutován paracetamol jako účinná léčba bolesti bez typických nežádoucích účinků NSA. Je paracetamol opravdu natolik bezpečný?

Klíčová slova: nesteroidní antirevmatika, nežádoucí účinky, paracetamol

SUMMARY

Non-steroidal anti-rheumatic drugs (NSA) have been used mainly due to their strong analgesic effect, especially in the treatment of acute pain as well as their anti-inflammatory effect in the treatment of chronic pain. Long-term systemic administration of NSA may be associated with a number of serious side effects, which significantly limit NSA use in long term therapy. These include gastrointestinal side effects (gastric ulcers and their complications, etc.), cardiovascular (hypertension, progression of coronary artery disease) and renal (edema, renal insufficiency, hypertension etc). The potential toxicity of NSA appears to be clinically significant, especially in the elderly population representing the majority of NSA consumers. Lately paracetamol has been increasingly discussed as an effective treatment of pain without the adverse events that are typical for NSA. Is paracetamol really that safe?

Key words: non-steroidal anti-rheumatic drugs, side effects, paracetamol

Úvod

Nesteroidní antirevmatika (NSA) jsou široce používanou skupinou léků v léčbě vertebrogenních onemocnění, revmatických chorob, menstruačních obtíží, cefalgií a jiných bolestivých stavů. NSA je ve světě soustavně léčeno pravděpodobně 30 milionů pacientů. Hlavní terapeutické účinky nesteroidních antirevmatik, stejně jako jejich hlavní nežádoucí účinky, jsou dány inhibicí izoenzymů cyklooxygenázy (COX-1, COX-2) v různém poměru. Z hlediska afinity k cyklooxygenázám lze NSA rozdělit do dvou skupin: na antirevmatika neselektivní, která inhibují oba izoenzymy v různém poměru, a na selektivní či specifické inhibitory COX-2 (koxiby), které inhibují téměř výhradně COX-2 (Pavelka a Štolfa, 2005; Olejárová, 2013).

Při antiflogistickém působení NSA se kromě inhibice cyklooxygenáz uplatňují i další mechanismy:

- inhibice syntézy prostaglandinů,
- inhibice syntézy leukotrienů,
- inhibice produkce a stimulace eliminace volných kyslíkových radikálů,

- inhibice uvolňování lysozomálních enzymů,
- ovlivnění funkcí lymfocytů,
- inhibice produkce a antycytokinový účinek,
- vliv na metabolismus chrupavky (Olejárová, 2013).

V současné době jsou NSA dostupná v řadě galenických forem perorálních i parenterálních, rektálních či lokálních.

Indikační spektrum nesteroidních antirevmatik je široké a prochází řadou oborů. NSA se nepoužívají pouze jako antiflogistika, ale jsou často využívána jako čistá analgetika i v situacích bez zjevné přítomnosti zánětu (Olejárová, 2013).

NSA se podle analgetického žebříčku WHO používají zejména k léčbě bolesti I. stupně nebo v kombinacích se slabými či silnými opioidy k léčbě bolesti II. nebo III. stupně. Aplikace NSA je spojena s možným výskytem nežádoucích účinků včetně velmi závažných (Pavelka a Štolfa, 2005; Kriška et al., 2000).

Díky výsledkům prospektivních a observačních studií je jasné, že toxicita NSA je klinicky závažná zejména u starší populace, jež představuje většinu konzumentů NSA. **Nežádoucí**

Tabulka 1: Nežádoucí účinky NSA (Olejárová, 2013; Kriška et al., 2000)

Vyvolané deplecí prostaglandinů	gastrointestinální
	renální
	krvácivé stavy
Vyvolané zvýšením syntézy leukotrienů	bronchokonstrikce
Další	alergické reakce
	hepatopatie
	poruchy krve tvorby

Tabulka 2: Rizikové faktory GI komplikací při léčbě NSA (Pavelka a Štolfa, 2005)

Peptický vřed v anamnéze prokázáný endoskopicky
Věk > 60 roků
Současné užívání jiných farmak:
Nesteroidní antirevmatika
Antikoagulancia
Glukokortikoidy
Antidepresiva skupiny SSRI
Pohlaví muži vs. ženy
Užívání alkoholu
Kouření

účinky (NÚL) mají většinou charakter skupinových NÚL, které se vyskytují do určité míry po všech NSA a souvisí s farmakodynamickým účinkem skupiny. Jejich rizikové faktory jsou známé (dávka NSA, délka léčby, komorbidita, pokročilý věk) a lze jim do určité míry předcházet. Jiné nežádoucí účinky NSA (krevní dyskrázie, závažné kožní reakce, jaterní poškození) jsou idiosynkratické reakce a jako takové jsou nepředvídatelné a nepreventabilní (Pavelka a Štolfa, 2005; Olejárová, 2013; Kriška et al., 2000).

Závažné nežádoucí účinky zahrnují poškození žaludeční sliznice, nefrotoxické působení v již poškozených ledvinách, hypertenzi, oddálení porodu, bronchokonstrikci, hepatální projevy toxicity, krvácení a aseptickou meningitidu (tab. 1). Vzhledem ke kardiotoxicitě **probíhá** dlouhodobě **analýza kardiiovaskulární bezpečnosti celé skupiny NSA**.

Stále nejzávažnějším nežádoucím účinkem NSA je postižení trávicího traktu, tzv. **NSA indukovaná gastropatie** s řadou rizikových faktorů (tab. 2).

Pod tento pojem zahrnujeme:

- dyspeptické obtíže, bolesti břicha,
- endoskopicky zjištělné léze, vředy, eroze, hemoragie,
- komplikace: krvácení, perforace, komplikované vředy (PUB's-perforations, ulcerations, bleeding) (Olejárová, 2013; Kriška et al., 2000; Singh a Triadafilopoulos, 1999).

Z epidemiologických dat vyplývá, že asi 10–20 % pacientů dlouhodobě léčených NSA trpí dyspepsií, a proto během prvních 5 měsíců léčby změní NSA. Endoskopicky jsou zjištělné slizniční léze po delším než 2měsíčním podávání až u 60 % pacientů, ve 2 % se vyskytují závažné komplikace s nutností hospitalizace. **Až 80 % žaludečních vředů navíc probíhá asymptomaticky a jejich prvním projevem může být až krvácení do zažívacího traktu** nebo jiná komplikace. Významnou roli při vzniku gastrointestinálních komplikací má druh

a dávka podaného NSA, přičemž riziko roste s dávkou NSA. **Větší riziko GIT nežádoucích účinků je spojeno s užíváním léčiv s dlouhým poločasem eliminace, resp. enterohepatálním oběhem nebo lékových forem s postupným uvolňováním** (Pavelka a Štolfa, 2005; Olejárová, 2013; Kriška et al., 2000; Singh a Triadafilopoulos, 1999). Riziko výskytu NSA gastropatie **neklesá při parenterální nebo rektální aplikaci**, při podávání neselektivních NSA je ale účinně redukováno současným podáváním inhibitorů protonové pumpy (Singh a Triadafilopoulos, 1999; Allison et al., 1992; Rostom et al., 2002; Wolfe et al., 1999; González et al., 2010). Riziko gastropatie při podávání koxibů je výrazně nižší (González et al., 2010; Bombardier et al., 2010; Silverstein et al., 2000).

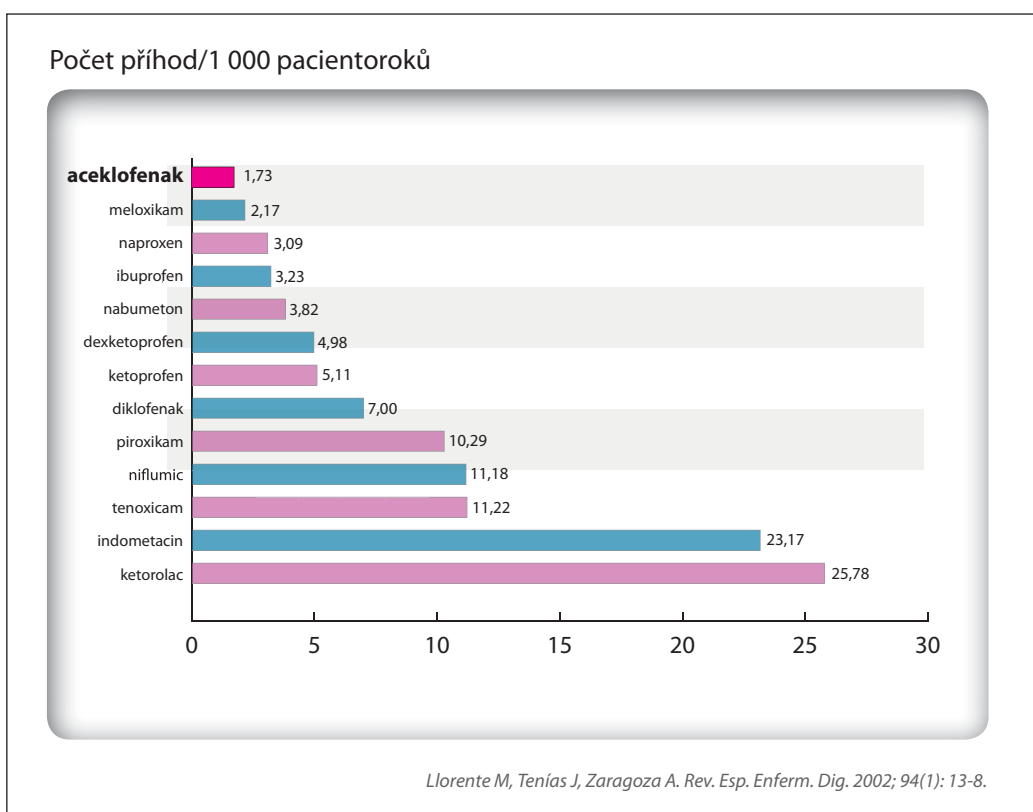
V **metaanalýze** několika desítek studií byl dokumentován **výskyt klinicky významného krvácení do horní části trávicího traktu** pro celou skupinu NSA čtyřnásobně, přičemž **největší relativní riziko bylo spojeno s léčbou piroxikamem** – vzrostlo osminásobně, střední riziko bylo přítomno např. u indometacinu, meloxicamu, diclofenaku či naproxenu – vzrostlo čtyř- až pětinašobně, a **nejmenší při podávání celecoxibu** – pozorován byl jen 40% nárůst krvácení (Schnitzer et al., 2004). Podávání inhibitorů protonové pumpy a eradikace případné infekce *Helicobacter pylori* riziko krvácení významně snížilo (Schnitzer et al., 2004).

Při **populační studii** prováděné ve španělském regionu byl hodnocen výskyt krvácení z horní části gastrointestinálního traktu u 180 995 dospělých jedinců, kteří užívali různá NSA. Byly nalezeny velké rozdíly v incidenci, kdy ze všech sledovaných NSA měl **nejmenší výskyt a nejnižší riziko krvácení z horní části GIT aceklofenak**. Při hodnocení nežádoucích příhod byla celkově popsána lepší snášenlivost a nižší výskyt gastrointestinálních a jiných nežádoucích účinků aceklofenaku ve srovnání s naproxenem, piroxikamem, tenoxicamem, diklofenakem a dalšími NSA. Rozdíly ve výskytu krvácení při užívání 13 rozličných NSA byly velké, hodnoty se pohybovaly od 1,7 pro aceklofenak do 25,8/1000 pacientoroků pro ketorolac (obr. 1) (Llorente et al., 2002).

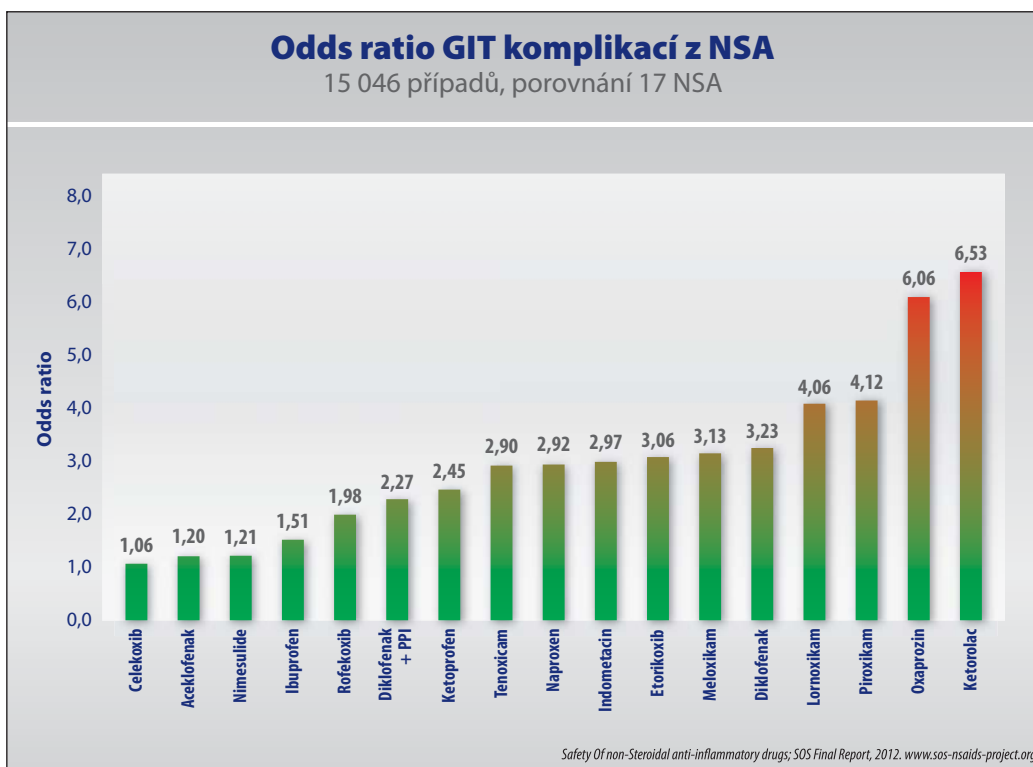
Podobného dalšího sledování výskytu krvácení z horního GIT uživatelů NSA se zúčastnilo 18 nemocnic v Itálii a Španělsku. Ve studii bylo hodnoceno 10 734 979 pacientoroků. Diagnostikováno bylo 401 krvácení na milion respondentů, z čehož 33 % byla souvislost s léčbou NSA. Individuální riziko souviselo s dávkou a relativní riziko výskytu krvácení z horního GIT bylo následující: aceklofenak 1,4, diklofenak 3,7, celecoxib 0,3, meloxicam 5,7, nimesulid 3,2 a rofekoxib 7,2. Výsledky studie nepotvrdily pokles GIT komplikací v závislosti na zvyšující se COX-2 selektivitě (Laporte et al., 2004).

Tabulka 3: Rizikové faktory vzniku renální insuficience při užívání NSA (Pavelka a Štolfa, 2005)

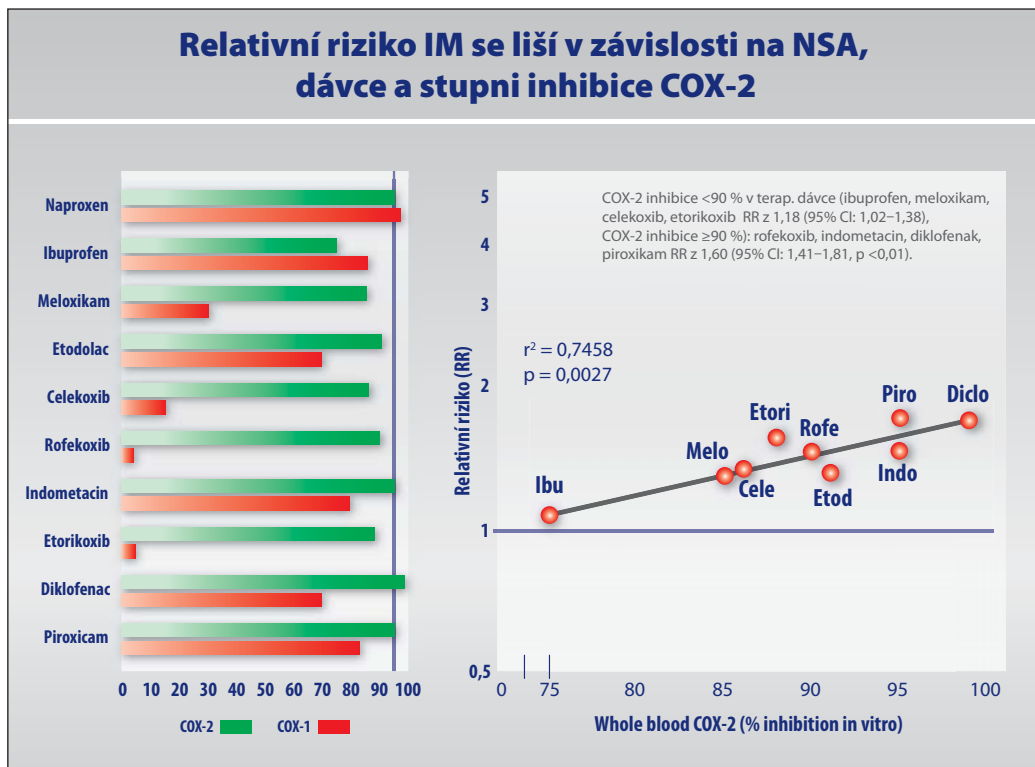
Vyšší věk
Dehydratace
Preexistující onemocnění ledvin
Jaterní onemocnění s ascitem
Městnavá srdeční slabost
Současná léčba diuretiky, ACEI, hypalbuminemie
Systémový lupus erythematodes



Obrázek 1: Incidence krvácení v horním GIT (podle Llorente et al., 2002)



Obrázek 2: Riziko GIT komplikací při léčbě jednotlivými NSA (podle Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, SOS final report 2012, www.sos-nsaids-project.org)



Obrázek 3: Relativní riziko IM v závislosti na konkrétním NSA a stupni COX-2 inhibice (podle Rodriguez et al., 1994)

Porovnání toxicity NSA je i základním posláním tzv. SOS projektu (The Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs), financovaného Evropskou komisí. Výsledky jsou získávány formou metaanalýzy již publikovaných studií. **Publikované výsledky ukazují na velmi dobrý gastrointestinální bezpečnostní profil celekoxibu a aceklofenaku**, poněkud překvapivé je umístění meloxicamu, diklofenaku, a zejména etorikoxibu (obr. 2, podle citace Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, SOS final report 2012, www.sos-saids-project.org).

Nezanedbatelná je toxicita NSA i v dalších etážích GIT (NSA indukovaná enteropatie, kolopatie). Výskyt ulcerací v oblasti tenkého střeva byl popsán u více než 8 % léčených NSA (Singh a Triadafilopoulos, 1999). Eroze v dolní části zažívacího traktu mohou být i např. příčinou chronické mikrocytární anemie a/nebo pozitivivity testu na okultní krvácení. Nesteroidní antiflogistika mají různý potenciál indukce slizničních změn, léčba PPI riziko slizničních změn v těchto etážích GIT již neovlivní, riziko je výrazně redukováno podáváním koxibů (Pavelka a Štolfa, 2005; Olejárová, 2013).

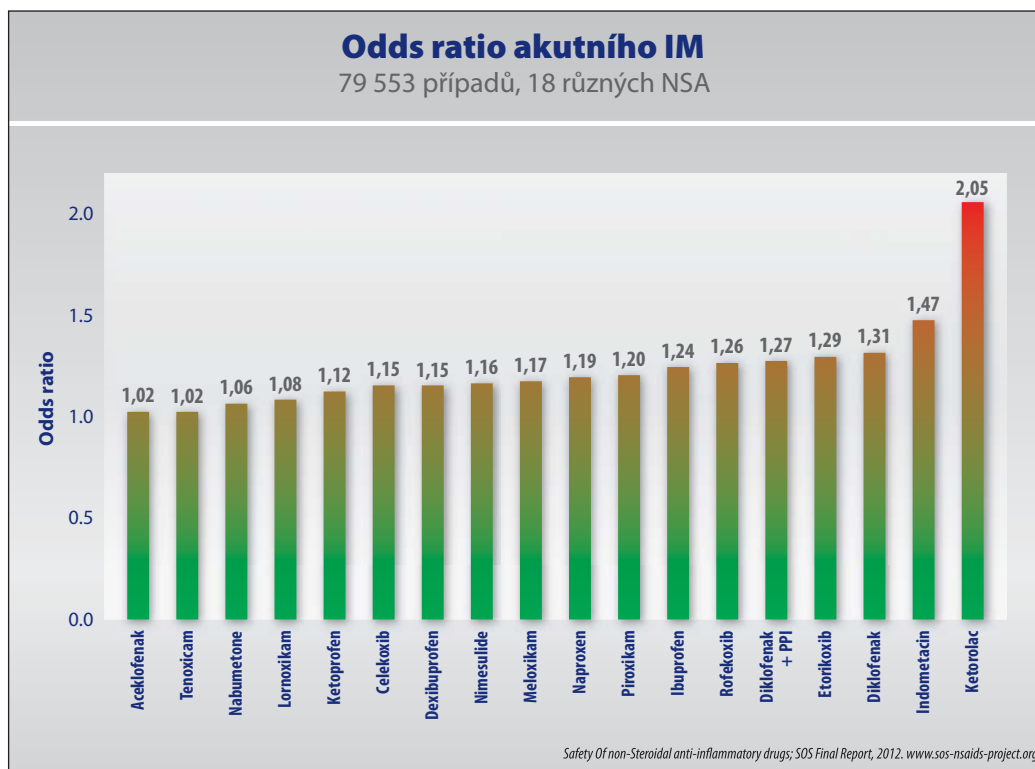
Všechna NSA snižují renální syntézu prostaglandinů, a vedou tak ke snížení exkrece sodíku, draslíku a ke snížení průtoku krve ledvinami. Rizikové faktory renální toxicity NSA jsou uvedeny v tabulce 3 (Pavelka a Štolfa, 2005; Křiška et al., 2000).

Mechanismus nefrotoxicity je komplexní, vedle útluhu syntézy vazodilatačních prostanoidů (PGE2 a PGI2) v periferní cirkulaci a v ledvinách se uplatňuje i zhoršení renální hemodynamiky s retencí sodíku a vody. **Krátkodobá i chronická léčba NSA zvyšuje krevní tlak jak u normotoničků, tak u hypertoničků** (Křiška et al., 2000). Je dokumentován

vzestup systolického TK při krátkodobém podání NSA o 4 mmHg při léčbě naproxenem či indometacinem, dlouhodobá léčba některými NSA vede ještě k většímu vzestupu TK, a to o 5–10 mmHg (Křiška et al., 2004; Oral, 2004; Pope et al., 1993).

Adjustované riziko výskytu hypertenze při pravidelném užívání NSA roste u žen o 86 % (RR: 1,86; 1,51–2,28). Pro klinickou praxi má význam i někdy podceňovaná interakce mezi NSA a antihypertenzní léčbou (Curhan et al., 2002). NSA se značnou variabilitou a závislostí na dávce snižují účinek inhibitorů ACE, santonů, betablokátorů, blokátorů kalciového kanálu a diuretik (Křiška et al., 2004; Suchopár et al., 2005). V tomto ohledu je třeba upozornit zejména na diklofenak, ibuprofen a etorikoxib (Křiška et al., 2004; Suchopár et al., 2005).

Další nežádoucí účinky se týkají možných kardiovaskulárních komplikací léčby nesteroidními antirevmatiky, zejména u predisponovaných osob (polymorbidní starší pacienti, manifestní ateroskleróza, hypertenze, srdeční selhání, otoky aj.). Na zvýšení KV rizika se podílí několik faktorů: potenciace vazokonstrikční a trombogenní pohotovosti v periferní cirkulaci, vzestup krevního tlaku a dále interakce s antihypertenzivy či protidestičkové působení kyseliny acetylsalicylové (ASA) (Olejárová, 2013; Křiška et al., 2000). Zvýšené kardiovaskulární riziko NSA se objevilo nejprve v souvislosti s koxibů (známá rofekoxibová aféra v roce 2004), v současné době však je jasné, že tento **kardiotoxický efekt vykazují v různé míře i klasická NSA** v závislosti na stupni inhibice COX-2, lékové formě, podané dávce a délce užívání (Olejárová, 2013; Křiška et al., 2000).



Obrázek 4: Riziko vzniku akutního IM pro různá NSA (podle *Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory drugs, SOS final, report 2012, www.sos-nsaids-project.org*)

Mezi rizikové faktory kardiovaskulárních nežádoucích účinků patří (Pavelka a Štolfa, 2005; Olejárová, 2013):

- prodělaný infarkt myokardu (IM),
- periferní ateroskleróza,
- přítomnost diabetu, hyperlipoproteinemie,
- arteriální hypertenze.

Systémové podávání NSA je spojeno s opakovaným přehodnocováním jejich kardiovaskulárního rizika. Například metaanalýza z roku 2011 hodnotila údaje celkem 116 429 pacientů z 31 studií. Výsledky metaanalýzy ukazují, že nejvyšší riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin bylo asociované s užíváním etorikoxibu a diklofenaku (RR: 4,07, resp. 3,98) a nejvyšší riziko vzniku cerebrovaskulárních příhod vykazoval ibuprofen (RR: 3,36) a diklofenak (RR: 2,86) (Trelle et al., 2011).

Z hlediska kardiovaskulární morbidit je z neselektivních NSA nejbezpečnější zřejmě naproxen, který v dávce 500 mg dvakrát denně inhibuje syntézu tromboxanu podobně jako nízké dávky kyseliny acetylsalicylové (Olejárová, 2013; MacDonald et al., 2003; Chan et al., 2006).

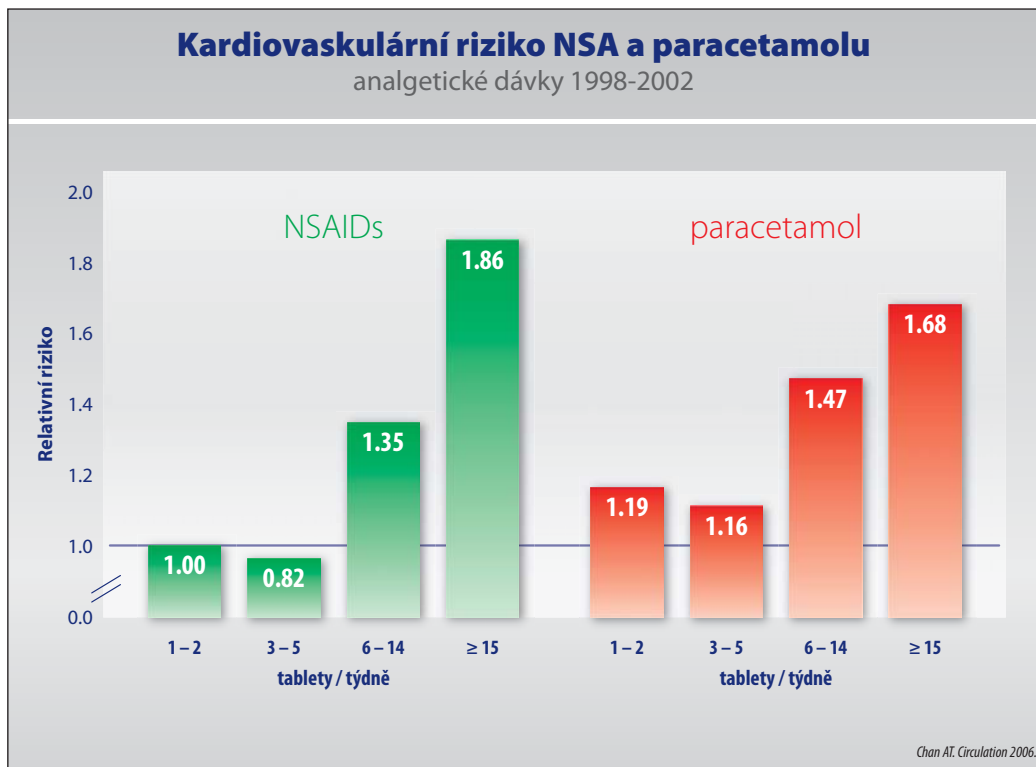
Současné podávání kyseliny acetylsalicylové vede k snížení KV rizika u uživatelů celecoxibu, sulindaku, meloxicamu a indometacinu, antiagregační účinek kyseliny acetylsalicylové však inhibuje ibuprofen a naproxen (Strand, 2008). Proto je třeba užívat ibuprofen nejpozději 8 hodin před podáním kyseliny acetylsalicylové nebo nejdříve 30 minut po jejím užití, naproxen by měl být podáván až za 2 hodiny po podání kyseliny acetylsalicylové (Olejárová, 2013). Ačkoliv dostupná data jsou nejednoznačná, význam této interakce nelze podceňovat. V britské populační studii provedené u 7107 pacientů sledovaných po

hospitalizaci pro kardiovaskulární příhodu a léčených ASA v sekundární prevenci vedlo současné podávání ibuprofenu k vzestupu celkové mortality o 93 % a kardiovaskulární mortality o 73 % (RR: 1,73; CI: 1,05–2,84; $p = 0,0305$) (MacDonald, 2003).

V epidemiologických studiích bylo **prokázáno, že užívání jakéhokoliv NSA zvyšuje dvojnásobně počet hospitalizací pro srdeční selhání**, a to zejména u pacientů s preexistujícím srdečním onemocněním (Hudson et al., 2005). Riziko je závislé na dávce podávaného NSA a je poněkud vyšší během prvního měsíce podávání.

Hepatotoxicita NSA

Některá NSA mohou mít i hepatotoxické nežádoucí účinky, zvláště u osob s preexistujícím onemocněním jater nebo při souběžném podávání více potenciálně hepatotoxických léků (Pavelka a Štolfa, 2005; Olejárová, 2013). Zvýšení aktivity jaterních enzymů bylo popsáno např. v souvislosti s podáváním nimesulidu, který je z tohoto důvodu doporučován v současné době jen pro krátkodobou léčbu. Je třeba poznamenat, že **nimesulid není první volbou NSA**, jeho použití je limitováno hepatotoxicitou. V minulosti byla některá NSA pro prokázanou hepatotoxicitu stažena z trhu (benoxaprofen, fenylbutazon, piroprofen). Obecně lze konstatovat, že riziko vzniku hepatopatie během léčby pomocí NSA není vysoké. Dle retrospektivní studie zahrnující data 625 000 pacientů při ní dojde k akutnímu jaternímu poškození u 3,7 uživatelů ze 100 000, v přepočtu na recept 1,7/100 000. Nicméně u pacientů s revmatoidní artritidou je toto riziko asi 10× vyšší (Pavelka, 2003; Rodriguez et al., 1994).



Obrázek 5: Kardiovaskulární riziko NSA a paracetamolu (podle Chan et al., 2006)

Mechanismus vzniku hepatotoxicity není zcela jasný (enterohepatální oběh NSA, tvorba reaktivních metabolitů, oxidační stres, porušení mitochondrií a syntézy ATP).

Mezi rizikové faktory hepatotoxicity patří zejména:

- vyšší věk pacienta,
- vysoké dávky NSA,
- délka léčby pomocí NSA,
- polypragmatie,
- snížená funkce ledvin,
- preexistující hepatální postižení (Pavelka, 2003).

Nespecifická NSA vedou k ovlivnění trombocytárních funkcí s možností vzniku krvácivých komplikací, útlumu kostní dřeně. Zanedbatelné není ani ovlivnění funkce CNS (cefalgie, poruchy pozornosti, aseptická meningitis).

Toxicita paracetamolu

V léčbě bolesti u pacientů s osteoartrózou (OA) jsou NSA lékem druhé volby při nedostatečném efektu či kontraindikacích paracetamolu, který je **v případě OA analgetikem první volby**. V poslední době se objevily publikace, které zpochybňují bezpečnost vyšších dávek paracetamolu. Již v roce 2006 publikoval Chan práci, která překvapivě upozornila, že **riziko kardiovaskulárních příhod zvyšuje také nejen pravidelná konzumace NSA, ale i paracetamolu** (obr. 5).

Rovněž britský institut NICE provedl vlastní analýzu jeho bezpečnosti. Několik studií, které zkoumaly riziko úmrtí u dospělých uživatelů paracetamolu, prokázalo jeho zvýšení, kde v jedné byl standardizovaný poměr úmrtnosti 1,9 (95% CI: 1,88–1,94) pro jeho uživatele vs. neuživatele. Výsledky jiné studie: celkové relativní riziko úmrtí 1,28 (95% CI: 1,26–1,30) a vliv denní dávky

na RR úmrtí 0,95 (95% CI: 0,92–0,98) u pacientů s nejnižší expozicí léčivu oproti RR 1,63 (95% CI: 1,58–1,68) při nejvyšší expozici. Na dávce rovněž závisí riziko kardiovaskulárních nežádoucích účinků – RR KV komplikací 1,19 (95% CI: 0,81–1,75) při nejnižší expozici paracetamolu a 1,68 (95% CI: 1,10–2,57) při nejvyšší. Obdobně pro GIT komplikace nebo krvácení je relativní riziko při nízké expozici paracetamolu 1,11 (95% CI: 1,04–1,18) a 1,49 (95% CI: 1,34–1,66) při nejvyšší. **Rovněž je popisován pokles glomerulární filtrace GF v závislosti na dávce paracetamolu, poměr šancí OR na > 30% snížení GF byl 1,40 (95% CI: 0,79–2,48) – 2,19 (95% CI: 1,4–3,43) v závislosti na dávce. Nezanedbatelná je i hepatotoxicita paracetamolu**, která se zřídka objevuje při běžném dávkování i u pacientů bez rizikových faktorů. Ve studii SALT (Study of Acute Liver Transplant) bylo **zaznamenáno dvojnásobně vyšší riziko vzniku akutního jaterního selhání při terapii paracetamolem oproti terapii NSA** (event rate 3,31 vs. 1,59 milionu léčebných roků).

Závěr

S nesteroidními antirevmatiky a paracetamolem se setkává většina lékařů v každodenní praxi. NSA však mají poměrně široké spektrum nežádoucích účinků i nezanedbatelný interakční potenciál. Z nežádoucích účinků je nejběžnější gastropatie a poškození gastrointestinálního traktu, nefropatie, zvýšené kardiovaskulární riziko a hepatopatie. Jak dokládají novější práce, ani terapie paracetamolem není zcela bezpečná. Objevují se důkazy, že se spektrum nežádoucích účinků NSA a paracetamolu překrývá a jejich současná podání může být rizikové. Je třeba zvažovat individuálně prospěch a rizika léčby NSA a/nebo paracetamolem u konkrétního pacienta a usilovat o aktivní management rizik léčby.

Literatura

1. Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ, Lee FD, Russell RI. Gastrointestinal damage associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1992;327:749–754.
2. Bolesta S, Haber SL. Hepatotoxicity associated with chronic acetaminophen administration in patients without risk factors. *Ann Pharmacother* 2002 Feb;36(2):331–3.
3. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520–1528.
4. Bueno H, Bardaji A, Patrignani P, Rodriguez LA. Use of Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs and Type-Specific Risk of Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol* 2010;105:1102–1106.
5. Chan AT, Manson JE, Albert CHM, et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, Acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation* 2006;113:1578–1590.
6. Curhan GC, Willett WC, Rosner B, et al. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. *Arch Intern Med* 2002;162:2204–2208.
7. Garcia Rodriguez LA, Williams R, Derby LE, Dean AD, Jick H. Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Intern Med* 1994;154:311–6.
8. González EL, Patrignani P, Tacconelli S, Rodriguez LA, et al. Variability of risk of upper gastrointestinal bleeding among nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 2010 Feb 22. (Epub ahead of print).
9. Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP, et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational case-population SALT study. *Drug Saf* 2013 Feb;36(2):135–44. doi: 10.1007/s40264-012-0013-7.
10. Hudson M, Hugues R, Pilote L. Differences in outcomes of patients with congestive heart failure prescribed celecoxib, rofecoxib, or non-steroidal anti-inflammatory drug: population based study. *BMJ* 2005;330:1365–1370.
11. Křiška M, Rybář I, Rovenský J. Interakce nesteroidových antiflogistik a analgetik. *Klin Farmakol Farm* 2004;18:108–11.
12. Křiška M, Payer J, Novák I, Ježová D. Riziko liekov v medicinskej praxi. Bratislava: SAP, 2000:474.
13. Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with use of NSAIDs. Newer versus older agents. *Drug Safety* 2004;27:411–420.
14. Llorente Melero MJ, Tenias Burillo JM, Zaragoza Marcet A. Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual nonsteroid anti-inflammatory drugs. *Rev Esp Enferm Dig* 2002;94:7–18.
15. MacDonald TM and Wei, L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003;361: 573–574.
16. Olejárová M. Současné postavení nesteroidních antirevmatik v terapii revmatických onemocnění. *Remedia* 2013;23:416–421.
17. Oral I. Léky snižující účinnost antihypertenziv. *Klin Farmakol Farm* 2004;1(18): 22–26.
18. Pavelka K. Hepatotoxicita nimesulidu je srovnatelná s ostatními NSA. *Lékařské listy* 2003;49:30.
19. Pavelka K, Štolfa J. Systémová nesteroidní antirevmatika. In: Pavelka K, ed. *Farmakoterapie revmatických onemocnění*. Praha: Grada Publishing, 2005:31–57.
20. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993;153:477–484.
21. Roberts E, Nunes VD, Buckner S, Latchem S, Constanti M, Miller P, Doherty M, Zhang W, Birrell F, Porcheret M, Dziedzic K, Bernstein I, Wise E, Conaghan PG. Paracetamol: Not as safe as we thought? A systematic review of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2015 Mar 2; (e-pub). (<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206914>).
22. Rostom A, Dube C, Wells GA, Tugwell P, Welch V, McGowan J. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD002296.
23. Safety of non steroidal antiinflammatory drugs, SOS final report 2012, www.sos-nsaids-project.org.
24. Schnitzer T, Burmeister GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehrsam E. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:665–674.
25. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis; the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study. *JAMA* 2000;284:1247–1255.
26. Singh H, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSA-induced GI complications. *J Rheumatol* 1999;26:18–24.
27. Strand V. Are COX-2 inhibitors preferable to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? *Lancet* 2008;370:2138–2151.
28. Suchopár J. *Kompendum lékových interakcí* 2005. Praha: Infopharm, 2005.
29. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342:c7086. doi: 10.1136/bmj.c7086.
30. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;340:1888–1899.

MUDr. David Suchý, Ph.D.
 Oddělení klinické farmakologie
 Fakultní nemocnice v Plzni
 třída E. Beneše 13
 305 99 Plzeň
 E-mail: suchyd@fnplzen.cz

Do redakce přišlo: 19. 5. 2015
 K publikaci přijato: 15. 6. 2015