

JOANNA SYNOWEĆ¹, KATARZYNA POGORZELCZYK², MARLENA ROBAKOWSKA³, DANIEL ŚLĘZAK⁴,
PRZEMYSŁAW ŻURATYŃSKI⁴, KLAUDIUSZ NADOLNY^{5, 6}, WIOLETTA MĘDRZYCKA-DĄBROWSKA⁷

Następstwa stosowania ogólnodostępnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ)

The consequences of using widely available non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

¹Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

²Katedra i Klinika Medycyny Ratunkowej, Wydział Nauk o Zdrowiu z Oddziałem Pielęgniarstwa i Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej, Gdański Uniwersytet Medyczny

³Zakład Zdrowia Publicznego i Medycyny Społecznej, Katedra Medycyny Społecznej, Wydział Nauk o Zdrowiu z Oddziałem Pielęgniarstwa i Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁴Pracownia Ratownictwa Medycznego, Katedra i Klinika Medycyny Ratunkowej, Wydział Nauk o Zdrowiu z Oddziałem Pielęgniarstwa i Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁵Klinika Medycyny Ratunkowej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

⁶Katedra Ratownictwa Medycznego, Wyższ Szkoła Planowania Strategicznego w Dąbrowie Górniczej

⁷Zakład Pielęgniarstwa Anestezjologicznego i Intensywnej Opieki, Katedra Pielęgniarstwa, Oddział Pielęgniarstwa, Wydział Nauk o Zdrowiu z Oddziałem Pielęgniarstwa i Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej, Gdański Uniwersytet Medyczny

SŁOWA KLUCZOWE

niesteroidowe leki przeciwzapalne, NLPZ, stosowanie NLPZ, ból, leczenie przeciwbólowe

STRESZCZENIE

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są powszechnie stosowane przez pacjentów na całym świecie. Przyczyniają się do tego ich ogólnodostępność oraz szerokie spektrum działania. Pacjenci bez trudu mogą dostać je w aptece czy drogerii, gdzie w tej ostatniej rzadko znajdzie się osoba z kwalifikacjami do udzielania rad dotyczących dawkowania leków. NLPZ najczęściej stosuje się w przypadku wystąpienia bólu, gorączki lub zapalenia. Wykorzystuje się je w takich schorzeniach, jak: reumatoidalne zapalenie stawów, stany zapalne w jamie ustno-gardłowej czy podczas leczenia przewlekłego bólu. Jednak najczęściej wykorzystuje się je do domowego leczenia popularnych schorzeń, np. przeziębień.

Z drugiej strony NLPZ mogą wywołać wiele skutków niepożądanych. Niekorzystnie wpływają na układ pokarmowy, przyczyniają się do wystąpienia nadciśnienia tętniczego krwi, wykazują właściwości hepatotoksyczne, zaostrzają choroby dróg oddechowych, wywołują reakcje alergiczne, powodują powikłania hematologiczne. Do zdarzeń niepożądanych dochodzi zarówno wskutek przedawkowania leku, jak również niezależnie od przyjętej dawki. Celem przeglądu jest przedstawienie skutków ubocznych stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, jak również przedstawienie stanu świadomości Polaków na temat ich przyjmowania oraz jakie działania należy podjąć, aby zmniejszyć niekorzystne efekty zdrowotne związane z ich przyjmowaniem.

KEYWORDS

nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs, the use of NSAIDs, pain, analgesic treatment

SUMMARY

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used throughout the world due to their wide availability and a broad range of effects. Patients have easy access to these drugs in pharmacies and cosmetic shops, with the latter ones rarely having personnel qualified to provide advice on dosage. NSAIDs are usually administered to manage pain, fever and inflammation. They are used for conditions such as rheumatoid arthritis, oropharyngeal inflammations or in the treatment of chronic pain. Nevertheless, they are most often used for home treatment of common conditions, such as cold.

However, NSAIDs can cause multiple adverse effects. They adversely affect the gastrointestinal tract, contribute to hypertension, show hepatotoxic properties, exacerbate respiratory diseases, induce allergies and haematological complications. Adverse effects may

occur both due to overdose, as well as independently of the dose. The aim of this review is to present adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, the awareness of Poles concerning the use of NSAIDs, as well as measures to be taken in order to limit the adverse health consequences of the use of these drugs.

WSTĘP

Praktycznie każda gospodyni domowa posiada w swojej apteczce takie leki, jak aspiryna czy ibuprofen. Podają je rodzinie w przypadku wystąpienia bólu głowy, gorączki czy bólu zęba. Czynią tak, ponieważ szybko przynoszą ulgę. Dodatkowo mogą zakupić je w markecie obok domu. Z tego względu niesteroidowe leki przeciwzapalne, bo o nich mowa, są najczęściej stosowanymi lekami na świecie. Udowodniono ich wysoką skuteczność w terapii przeciwbólowej i przeciwzapalnej. Dodatkowo część z nich jest dostępna bez recepty, co w dużej mierze przyczyniło się do ich popularności. Oszacowano, że dziennie na świecie korzysta z nich 30-50 milionów osób (1).

Zazwyczaj użytkownicy sami dobierają sobie częstotliwość i dawkę przyjęcia leków bez recepty. Ze względu na ich ogólnodostępność oraz przystępność brane są z różnych, często błahych powodów. Nadużywanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może powodować wiele skutków niepożądanych. Celem pracy jest przedstawienie tego zagadnienia i ocena możliwości redukcji szkód na podstawie przeprowadzonego przeglądu literatury specjalistycznej.

MECHANIZM DZIAŁANIA NIESTEROIDOWYCH LEKÓW PRZECIWPALNYCH (NLPZ)

Mechanizm działania NLPZ opiera się na blokowaniu cyklooksygenaz (COX). Odpowiadają one za syntezę prostanoidów z kwasu arachidonowego. Z kolei ten związek uwalniany jest przez fosfolipazę A_2 z fosfolipidów błon komórkowych. Wyróżniono dwa rodzaje tego enzymu: zawsze występującą konstytutywną COX-1 oraz indukowaną COX-2. Pierwsza z nich syntetyzuje prostaglandyny, które pełnią funkcje fizjologiczne. COX-2 odpowiada za syntezę prostaglandyn pozapalnych w miejscu zapalenia. Działanie przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i przeciwzapalne standardowych niesteroidowych leków przeciwzapalnych wynika właśnie z blokowania COX-2. Z kolei za działania niepożądane (np. zaburzenie przepływu krwi, uszkodzenie błony śluzowej żołądka, deregulację funkcjonowania trombocytów) odpowiada hamowanie fizjologii COX-1. Większość klasycznych NLPZ w podobny sposób blokuje aktywność COX-1 i COX-2 (2). To właśnie one są w ogólnodostępnej sprzedaży. Preferencyjne inhibitory, które w różny sposób oddziałują na powyższe enzymy, należą do środków specjalistycznych, przepisywanych na receptę.

RODZAJE NLPZ

Niesteroidowe leki przeciwzapalne to grupa specyfików o zróżnicowanej budowie chemicznej oraz niejednorodnym zastosowaniu. Pomimo tego wiążą je co najmniej trzy istotne cechy wspólne:

INTRODUCTION

Drugs such as aspirin or ibuprofen may be found in first aid kit in nearly every household. They are commonly used to manage headache, fever or dental pain as their relieving effects begin quickly. Additionally, these drugs are available next door in a grocery shop. For these reasons, nonsteroidal anti-inflammatory drugs are the most commonly used drugs worldwide. They have a proven analgesic and anti-inflammatory efficacy. Furthermore, some of these drugs are available without a prescription, which has largely contributed to their popularity. It was estimated that more than 30-50 million people use NSAIDs every day (1).

Usually, the frequency and doses of OTC drugs are determined by the users themselves. Due to their wide availability and affordability, NSAIDs are used for various and often trivial reasons. The overuse of non-steroidal anti-inflammatory drugs may cause multiple adverse effects. The aim of this paper is to present the issue in question and assess the possibilities of harm reduction based on a review of specialist literature.

THE MECHANISM OF ACTION OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (NSAIDs)

The mechanism of action of NSAIDs is based on the suppression of cyclooxygenases (COXs), which are responsible for the synthesis of prostanoids from arachidonic acid. This compound, in turn, is released by phospholipase A_2 from phospholipids of cell membranes. Two types of the enzyme have been distinguished: constitutive cyclooxygenase (COX-1) and inducible cyclooxygenase (COX-2). COX-1 synthesizes prostaglandins, which have physiological functions. COX-2 is responsible for the synthesis of pro-inflammatory prostaglandins at the site of inflammation. The analgesic, antipyretic and anti-inflammatory effects of standard nonsteroidal anti-inflammatory drugs are due to blocking COX-2. Adverse effects (e.g. impaired flow disorder, damage to gastric mucosa, deregulation of platelet function) are caused by the inhibition of COX-1. Most of classical NSAIDs block the activity of COX-1 and COX-2 in a similar manner (2). These are the drugs that are widely available for purchase. Preferential inhibitors, which show different effects on the above enzymes, belong to specialist drugs sold with a prescription.

TYPES OF NSAIDs

NSAIDs are a group of medications with heterogeneous chemical structure and use. However, they all have at least three common features:

- identyczne właściwości farmakologiczne,
- bliźniaczy podstawowy mechanizm działania,
- podobne skutki uboczne.

Ze względu na ich rozległość, NLPZ dzieli się na mniejsze podgrupy. Podział ze względu na budowę chemiczną przedstawia tabela 1.

- identical pharmacological properties,
- the same basic mechanism of action,
- similar adverse effects.

Since NSAIDs are a large group of drugs, they have been divided into smaller subclasses. Classification of NSAIDs according to chemical structure is shown in table 1.

Tab. 1. Podział NLPZ ze względu na budowę chemiczną (1)

Grupa NLPZ	Substancje czynne	Przykłady preparatów
salicylany	kwasy acetylosalicylowy, salicylamid	<i>Aspirin, Acard, Polocard, Polopiryna, Acesan, Aspifox, Cardio 81, Salpirin, Lecardi, Cholinex, Sachol, Scorbolamid, Reumosol</i>
pochodne kwasu indolooctowego	indometacyna, acematacyna, tolmetyna	<i>Metinodol, Indocollyre</i>
pochodne kwasu fenyllooctowego	aceklofenak, diklofenak, fenklofenak	<i>Diclac, Akis, Majamil, Dicloziaja, Itami, Biofenac</i>
pochodne kwasu fenylpropionowego	ibuprofen, naproksen, fenbufen, fenoprofen, ketoprofen	<i>Ibum, Ibufen, Nurofen, Modafen, Kidofen, Busofem, Abfen, Emochol, Neoxen, Ketonal, Profenid, Fastum, Ultrafastin</i>
pochodne kwasu fenamowego	kwasy mefenamowy, kwas meklofenamowy	<i>Mefacit</i>
pochodne kwasów enolowych	oksykamy (piroksydam, izoksydam, tenoksydam), pirazolidynodiony (fenylbutazon, oksyfenbutazon)	<i>Piroxicam, Jelfa, Celomix, Aglan, Butapirazol</i>

Tab. 1. Classification of NSAIDs according to chemical structure (1)

NSAID class	Active substances	Exemplary products
salicylates	acetylsalicylic acid, salicylamide	<i>Aspirin, Acard, Polocard, Polopiryna, Acesan, Aspifox, Cardio 81, Salpirin, Lecardi, Cholinex, Sachol, Scorbolamid, Reumosol</i>
indole acetic acid derivatives	indomethacin, acemethacin, tolmethin	<i>Metinodol, Indocollyre</i>
phenylacetic acid derivatives	aceclofenac, diclofenac, fenclufenac	<i>Diclac, Akis, Majamil, Dicloziaja, Itami, Biofenac</i>
phenylpropionic acid derivatives	ibuprofen, naproxen, fenbufen, fenoprofen, ketoprofen	<i>Ibum, Ibufen, Nurofen, Modafen, Kidofen, Busofem, Abfen, Emochol, Neoxen, Ketonal, Profenid, Fastum, Ultrafastin</i>
fenamic acid derivatives	mefenamic acid, meclofenamic acid	<i>Mefacit</i>
enolic acid derivatives	oxicams (piroxicam, isoxicam, tenoxicam), pyrazolidinediones (phenylbutazone, xyphenbutazone)	<i>Piroxicam, Jelfa, Celomix, Aglan, Butapirazol</i>

Kolejnym podziałem, istotnym dla klinicystów, jest ten ze względu na zdolność do blokowania danych izoenzymów COX. Przedstawia się następująco (3):

- nieselektywne COX-1 (czyli klasyczne NLPZ) – wykazują większe powinowactwo do COX-1, a zarazem mniejsze do COX-2. Do tej grupy zaliczają się: ibuprofen (najwyższe powinowactwo do COX-2), ketoprofen, diklofenak, naproksen (pośrednie powinowactwo do COX-2), kwas acetylosalicylowy (ASA) w standardowej dawce, indometacynę (najmniejsze powinowactwo do COX-2) i piroksydam,
- selektywne COX-1 – kwas acetylosalicylowy w dawce kardiologicznej (75-150 mg),
- selektywne COX-2 (koksyby) – posiadają 200 lub więcej razy wyższe powinowactwo do COX-2 niż do COX-1. Są to rofekoksyb i celekoksyb,
- preferencyjne COX-2 – wykazują większe powinowactwo do COX-2 niż COX-1, np. meloksydam, nimesulid.

ZASTOSOWANIE NIESTEROIDOWYCH LEKÓW PRZECIWPALNYCH

NLPZ najczęściej stosuje się w przypadku wystąpienia bólu, gorączki lub zapalenia. Przeciwbólowo i przeciwzapalnie wykorzystuje się w reumatologii takie leki, jak: ibuprofen, nabumeton, koksyby czy diklofenak. Przepisuje się je pacjentom z chorobą zwyrodnieniową stawów, reumatoidalnym zapaleniem stawów, ostrym napadem dny moczanowej, gorączką reumatyczną, młodzieńczym przewlekłym zapaleniem stawów oraz z innymi seronegatywnymi spondyloartropatiami (4). Ich skuteczność jest szacowana na 50-70% (5). Przełomowym wydarzeniem w dziedzinie reumatologii było wprowadzenie indometacyny w 1963 roku, która wykazuje silne działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe. Była ona klinicznym standardem dla nowych leków przez ponad 20 lat. Wykorzystywano ją również w badaniach farmakologicznych i biochemicznych. Dodatkowo stosuje się ją w neonatologii, by zamknąć hemodynamicznie istotne przetwory przewody tętnicze u wcześniaków (4).

NLPZ wykorzystuje się również w miejscowym leczeniu zmian przeciążeniowych, urazowych, zapalnych tkanek okołostawowych i mięśni oraz podczas leczenia stanów zapalnych w jamie ustno-gardłowej. W tym celu wykorzystuje się m.in. benzydaminę (6).

Omawiane specyfiki bardzo często stosuje się jedynie przeciwbólowo. Dzieje się tak w przypadku bóli po ekstrakcji zębów, bólów pourazowych i mięśniowych, w zespołach korzeniowych, nerwobólach, kolce nerkowej i wątrobowej, dyskopatiach, bólach miesiączkowych oraz migrenowych. Niesteroidowe leki przeciwzapalne znalazły się też na pierwszym szczeblu drabiny analgetycznej uśmierzania bólu przewlekłego. Podczas stosowania NLPZ u chorych z bólem przewlekłym należy pamiętać o kilku wytycznych. Należy przyjmować je w możliwie najmniejszej dawce. Podczas podawania pacjentom tych środków trzeba pamiętać o możliwości zakupu przez nich leku bez recepty. O rodzaju stosowanych środków decydują obciążenia pacjenta, np. podczas ryzyka sercowo-

Another classification, which is also important for clinicians, is based on the ability to inhibit COX isoenzymes (3):

- non-selective COX-1 inhibitors (classical NSAIDs) – exhibit greater affinity for COX-1 than for COX-2. This group includes ibuprofen (the highest affinity for COX-2), ketoprofen, diclofenac, naproxen (moderate affinity for COX-2), acetylsalicylic acid (ASA) at a standard dose, indomethacin (the lowest affinity for COX-2) and piroxicam,
- selective COX-1 inhibitors – acetylsalicylic acid at cardiological doses (75-150 mg),
- selective COX-2 inhibitors (coxibs) – show at least 200-fold higher affinity for COX-2 than for COX-1. These include rofecoxib and celecoxib,
- preferential COX-2 inhibitors – show higher affinity for COX-2 than for COX-1, e.g. meloxicam, nimesulide.

THE USE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

NSAIDs are most often used to treat pain, fever and inflammation. Ibuprofen, nabumetone, coxibs and diclofenac are used as analgesic and anti-inflammatory agents in rheumatology. They are prescribed for patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, acute gouty attack, rheumatic fever, juvenile chronic arthritis, and other types of seronegative spondyloarthritis (4). Their efficacy is estimated at 50-70% (5). The introduction of indomethacin (1963), which exhibits strong anti-inflammatory and analgesic activity, was a breakthrough in rheumatology. The drug was a clinical standard for new agents for more than 20 years. It was also used in pharmacological and biochemical research. Additionally, indomethacin is used in neonatology to close a haemodynamically significant, patent ductus arteriosus in premature infants (4).

NSAIDs are also used for local treatment of overload-related conditions, injuries, periarticular tissue and muscle inflammation, as well as for the treatment of oropharyngeal inflammations. Among other things, benzydamine is used for this purpose (6).

The drugs in question are very often used only for pain relief. This is a common practice in the case of pain after tooth extraction, traumatic and muscular pain, radicular syndromes, neuralgia, renal and hepatic colic, discopathy, menstrual pain, and migraine. NSAIDs belong to the first level of the analgesic ladder in chronic pain. However, several guidelines should be considered when using NSAIDs in patients with chronic pain. They should be always used at the lowest possible dose. Also, the possibility to obtain these drugs without prescription should be considered when administering these agents in patients. The type of NSAID used depends on comorbidities, e.g. naproxen is the first-choice treatment in

-naczyniowego lekiem pierwszego wyboru jest naproksen (7). Dodatkowo w terapii skojarzonej opioidami lub paracetamolem pozwalają zredukować dawkę tych pierwszych o ok. 30-50%. Dzięki temu pacjenci unikają takich skutków ubocznych, jak: nudności, wymioty, senność, zawroty głowy, zaparcia (8).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne charakteryzują się innymi, pozacyklooksygenazowymi mechanizmami, które umożliwiają uśmierzanie bólu i łagodzenie stanów zapalnych (9):

- piroksydam, kwas acetylosalicylowy, meloksydam, diklofenak, kwas mefenamowy, ketoprofen, indometacyna – opóźnianie przechodzenia leukocytów przez ścianę naczynia do punktu zapalnego w tkankach,
- nimesulid – redukcja produkcji wolnych rodników oraz zmniejszanie przylegania neutrofilów do śródbłonna, obniżanie stężenia cytoplazmatycznych metaloprotein, modulowanie aktywności receptorów dla glikokortykosteroidów,
- ketoprofen, kwas acetylosalicylowy, naproksen – zmniejszanie aktywności elastazy produkowanej przez neutrofile w miejscu zapalenia,
- lornoksydam – blokowanie produkcji interleukiny 6 oraz 1, TNF-alfa i silne hamowanie iNOS.

SKUTKI NIEPOŻĄDANE

Niepożądanym działaniem leku jest każde niezamierzone i niekorzystne działanie, które ma miejsce podczas przyjmowania zalecanych dawek w celach diagnostycznych, profilaktycznych czy leczniczych (10). Za ciężkie niepożądane działania preparatów leczniczych uważa się wystąpienie bez względu na przyjętą dawkę: konieczności hospitalizacji lub jej przedłużenie, znacznego uszczerbku na zdrowiu, zagrożenia życia (np. krwotok śródmózgowy, wstrząs anafilaktyczny, zawał mięśnia sercowego) lub zgonu pacjenta. Do tej kategorii zalicza się również inne działania produktów leczniczych bądź choroby, które lekarz uznaje za ciężkie, uszkodzenie płodu oraz wadę wrodzoną. Specyficzną grupą są niespodziewane reakcje niepożądane. Według ogólnej przyjętej definicji to każde niepożądane działanie, którego stopień nasilenia czy charakter nie są określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego bądź innych specjalistycznych opracowaniach (11).

Powikłania polekowe można różnicować na subiektywne, które są odczuwalne przez pacjenta, ale problematyczne do zweryfikowania przez otoczenie, oraz obiektywne, które są łatwo wykrywalne. Inny podział obejmuje szeregowanie do odpowiednich typów, czyli 6 podstawowych grup oznaczonych literami alfabetu od A do F (12). Tę klasyfikację przedstawia tabela 2.

SKUTKI NIEPOŻĄDANE PRZYJMOWANIA NLPZ

Niesteroidowe leki przeciwzapalne oddziałują na większość funkcji organizmu. To w większości słabe kwasy, które mogą bezpośrednio nadwzględlić śluzówkę żołądka. Uszkodzają również naturalną barierę ochronną przewodu pokarmowego, ponieważ hamując produkcję prostaglandyn, powodują powstawanie owrzodzeń i nadżerek. Kolejnym niepożądanym działaniem jest zmniejszanie wydzielania kwasu w żołądku.

patients at cardiovascular risk (7). Additionally, NSAIDs combined with opioids or paracetamol allow for about 30-50% dose reduction of the two latter. This helps avoid adverse effects such as nausea, vomiting, somnolence, dizziness and constipation (8).

NSAIDs are characterized by other, cyclooxygenase-unrelated mechanisms that allow for pain relief and reduced inflammation (9):

- piroxicam, acetylsalicylic acid, meloxicam, diclofenac, mefenamic acid, ketoprofen, indomethacin – delaying leukocyte migration through vascular walls to the site of inflammation in the tissues,
- nimesulide – reducing free radical production and adhesion of neutrophils to the endothelium, reducing the levels of cytoplasmic metalloproteins, modulating corticosteroid receptor activity,
- ketoprofen, acetylsalicylic acid, naproxen – reducing the activity of elastase produced by neutrophils at the site of inflammation,
- lornoxicam – blocking the production of interleukins 6 and 1, TNF-alpha and strong inhibition of iNOS.

ADVERSE DRUG REACTIONS

Adverse drug reaction is defined as any unfavourable and unintended action that occurs during the administration of recommended doses for diagnostic, preventive or therapeutic purposes (10). Severe drug reactions are defined as the need for hospitalisation or prolonged hospitalisation, significant health damage, threat to life (e.g. intracerebral haemorrhage, anaphylactic shock, myocardial infarction), or death, regardless of the dose. This category further includes other actions of medicinal products or diseases considered severe by a physician, as well as foetal damage and congenital defects. Unexpected adverse reactions are a specific group. According to the generally accepted definition, unexpected adverse reaction is one, the severity or nature of which is not specified in the Summary of Product Characteristics or other specialist publications (11).

Drug-induced complications may be classified as subjective, i.e. experienced by the patient, but difficult to be verified by others, and objective, which are easily detectable. Another classification is based on distinguishing certain types, i.e. six basic groups (A-F) (12). This classification is shown in table 2.

ADVERSE CONSEQUENCES OF NSAID USE

NSAIDs affect most bodily functions. These are mostly weak acids capable of causing direct damage to gastric mucosa. Furthermore, by inhibiting prostaglandin synthesis, they cause ulceration and erosions, thereby causing damage to the natural protective barrier of the GI tract. Reduced production of gastric acid is another adverse effect. Despite its reduced volume, the concentration

Tab. 2. Typy działań niepożądanych (12)

Rodzaj działania niepożądanego	Charakterystyka	Przykłady
A – zależne od dawki	Najczęstsze powikłania polekowe, uzależnione od podanej dawki specyfiku. Charakteryzują się szybkim ustąpieniem objawów po odstawieniu preparatu. Za ich występowanie mogą odpowiadać wielokierunkowe działanie leku, mała selektywność lub omyłkowe przedawkowanie. Czasami przyczyną powstania zdarzeń niepożądanych są interakcje z innymi lekami lub żywnością bądź wtórne powikłania wynikające z działania leku.	Duszność, zaburzenia słuchu i równowagi, uszkodzenia narządów, odczyn Herxheimera
B – niezależne od dawki	Występują w 20-25% przypadków wszystkich powikłań polekowych. Najczęściej nieprzewidywalne, o immunologicznym charakterze, wymagają przerwania leczenia danym preparatem. Obejmują reakcje nadwrażliwości według podziału Gella i Coombsa, reakcje pseudoalergiczne czy reakcje wynikające z uwarunkowań genetycznych.	Wstrząs anafilaktyczny, niedokrwistość hemolityczna, pokrzywka
C – zależne od długotrwałego stosowania	Do tej grupy zalicza się leki, które są stosowane pomimo poznanych skutków ubocznych oraz tzw. choroby polekowe. To również uzależnienia od opioidowych leków przeciwbólowych oraz nadużywanie leków przeczyszczających. Uważa się, że występują z większą częstotliwością u osób przyjmujących daną substancję, przy czym nie można wykluczyć, że było to przyczyną niepożądanego objawu u danego pacjenta.	Osteoporoza wywołana długotrwałym przyjmowaniem glikokortykosteroidów, zakrzepica u kobiet przyjmujących środki antykoncepcyjne
D – opóźnione w czasie	Mogą wystąpić kilka lub kilkanaście miesięcy/lat po zakończeniu terapii.	Występowanie nowotworów dróg rodnych u córek kobiet leczonych podczas ciąży dietylostilbestrolem
E – wywołane odstawieniem leku	Są spowodowane nagłym przerwaniem przyjmowania niektórych leków stosowanych przewlekłe. Może wtedy dojść do nawrotu lub zaostrzenia choroby.	Nagle przerwanie terapii beta-adrenolitykiem może stanowić przyczynę wystąpienia objawów choroby wieńcowej o znacznym nasileniu
F – brak skuteczności terapii	Powikłania tego typu są zazwyczaj wywołane opornością na dany lek.	Narastająca oporność bakteryjna może powodować brak skuteczności działania leku przeciwbakteryjnego

Pomimo obniżającej się objętości, nie ulega zmianie stężenie w nim jonów wodorowych. Z tego względu ma on większą aktywność erozyjną. NLPZ mogą również przyczyniać się do powstawania krwawień z dolnego przewodu pokarmowego i enteropatii. Innymi skutkami ich przyjmowania są biegunki, nudności i niestrawność. Najbardziej niebezpieczne są jednak krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, zwłaszcza u osób po 65. roku życia, u pacjentów z przebytymi epizodami krwawienia z górnego odcinka dróg pokarmowych bądź z dodatnim wywiadem w kierunku choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy. Szacuje się, że 30% pacjentów przyjmujących NLPZ doświadcza skutków ubocznych ze strony przewodu pokarmowego (9). Warto wspomnieć, że kojarzenie dwóch i więcej NLPZ znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia gastropatii i enteropatii polekowej, przy jednoczesnym braku zwiększenia skuteczności leków.

of hydrogen ions remains unchanged, thereby increasing its erosive properties. NSAIDs can also contribute to lower gastrointestinal bleeding and enteropathies. Other adverse effects include diarrhoea, nausea and dyspepsia. However, upper gastrointestinal bleeding is the most dangerous, especially in patients over 65 years of age, as well as patients with a history of upper gastrointestinal bleeding or gastric and duodenal ulcer disease. It is estimated that 30% of patients on NSAIDs experience gastrointestinal adverse effects (9). It should be mentioned that the combined use of two or more NSAIDs increases the risk of drug-induced gastropathy and enteropathy, with no increase in the efficacy of these drugs.

In 2017, the results of the PRECISION-ABPM trial, which assessed the effects of NSAIDs on the risk of hypertension, were presented during the Congress of

Tab. 2. Types of adverse effects (12)

Type of adverse effect	Characteristics	Examples
A – augmented, drug action	The most common drug-induced complications, dose-dependent. Rapid symptom resolution after treatment discontinuation. They may be due to multidirectional action, poor selectivity or accidental overdose of the drug. Adverse effects may be due to interactions with other drugs or food products or secondary complications resulting from the action of the drug.	Dyspnoea, impaired hearing and balance, organ damage, the Herxheimer reaction
B – bizarre, patient reactions	Account for 20-25% of all drug-induced complications. Most often unpredictable, immunological in nature. They require drug discontinuation. They include hypersensitivity reactions according to Gell and Coombs, pseudoallergic reactions and genetically-determined reactions.	Anaphylactic shock, haemolytic anaemia, urticaria
C – chronic use	This group includes drugs that are used despite their known adverse effects and the so-called drug-induced diseases. This group also includes opioid analgesic dependence and abuse of laxatives. They are believed to be more common in patients receiving a given substance, however, it is impossible to show that this was the cause of an adverse effect in a given patient.	Osteoporosis due to long-term corticosteroid therapy, thrombosis in women using oral contraceptives
D – delayed	May occur a few or several months/years after therapy completion.	Female reproductive tract cancers in the daughters of women treated with diethylstilbestrol during pregnancy
E – end of use	Caused by abrupt discontinuation of certain chronically used medications, which may lead to disease recurrence or exacerbation.	Abrupt discontinuation of beta-blocker therapy may cause severe coronary artery disease
F – failure of therapy	This type of complications are usually caused by resistance to a given drug.	Increasing bacterial resistance may be the reason of the lack of efficacy of an antimicrobial

W 2017 roku podczas kongresu European Society of Cardiology przedstawiono wyniki badania PRECISION-ABPM, które miało na celu ocenę wpływu NLPZ na ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego. Uwagę poświęcono trzem substancjom: selektywnemu inhibitorowi COX-2 (celekoksycybinowi), ibuprofenowi i naproksenowi. Badano ich wpływ na ciśnienie tętnicze po 4 miesiącach terapii. Włączono pacjentów z dolegliwościami reumatycznymi, którzy przez ostatnie 6 miesięcy losowo przyjmowali te środki w celu zmniejszenia dolegliwości bólowych. Wyniki pokazały, iż u pacjentów w grupie ibuprofenu skurczowe ciśnienie tętnicze wzrosło o 3 mmHg. Stanowiło to znaczącą różnicę w stosunku do osób spożywających celekoksycybin. Grupą o pośrednim ryzyku byli badani przyjmujący naproksen. Zauważono również, że pacjenci, u których nadciśnienie tętnicze rozwinęło się dopiero podczas terapii, dwukrotnie częściej przyjmowali ibuprofen niż celekoksycybin. Grupa z ibuprofenem była również bardziej narażona na konieczność hospitalizacji z powodu nadciśnienia tętniczego. Podsumowując, największy wpływ na wzrost ciśnienia tętniczego ma ibuprofen, a najmniejszy celekoksycybin (13). Z kolei metaanaliza przeprowadzona przez Włoch-Kopeć (14), dotycząca ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych podczas stosowania NLPZ, wykazała, iż niektóre

the European Society of Cardiology. Three substances were evaluated: a selective COX-2 inhibitor (celecoxib), ibuprofen and naproxen. Their effects on hypertension after 4 months of therapy were assessed. The study included rheumatic patients who randomly received these agents for 6 months to reduce pain. An increase in blood pressure by 3 mm Hg was shown in the group of patients receiving ibuprofen. This was a significant difference compared to patients receiving celecoxib. Moderate risk was reported for patients on naproxen. It was also noted that patients who did not develop hypertension until the therapy were twice more likely to receive ibuprofen than celecoxib. The ibuprofen group was also at an increased risk of hospitalisation due to hypertension. It may be therefore concluded that ibuprofen has the greatest impact on increased blood pressure, whereas celecoxib causes the smallest increase in this parameter (13). A meta-analysis conducted by Włoch-Kopeć (14) and concerning the risk of CV events during NSAID therapy showed that some of these agents may have significant effects on the cardiovascular system. Rofecoxib increases the risk of myocardial infarction, while diclofenac,

środki w nich zawarte mogą znacząco wpływać na ten układ. Rofekoksyb zwiększa ryzyko wystąpienia zawału serca, a udaru mózgu – diklofenak, lumirakosyb i ibuprofen. Diklofenak i etorykoksyb powodują również wzrost prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (14).

Podawanie NLPZ dla pacjentów w sytuacji zmniejszonego przepływu krwi (np. u chorych z wieku podeszłym, podczas stresu) zwiększa ryzyko uszkodzenia nerek. Dzieje się tak, ponieważ prostaglandyny regulują nerkowy przepływ krwi i filtrację. Omawiane leki przeciwbólowe poprzez interakcje z COX-1 blokują tworzenie PGE₂ i PGI₂ w nerkach. To z kolei obniża perfuzję nerkową, co może spowodować ostrą niewydolność nerek.

NLPZ wykazują również właściwości hepatotoksyczne. Ich duże stężenie w wątrobie i drogach żółciowych może spowodować znaczne uszkodzenia tych narządów. Jednym z ich mechanizmów działania jest penetracja przez błony hepatocytów, która przyczynia się do uszkodzenia mitochondriów. Z kolei diklofenak może bezpośrednio uszkadzać hepatocyty. Udowodniono też, że kojarzenie dwóch i więcej leków może sześciokrotnie zwiększyć ryzyko hepatotoksyczności (9).

Czasami zdarza się, że stosowanie NLPZ powoduje powikłania hematologiczne. Polekową niedokrwistość hemolityczną mogą wywołać ibuprofen i kwas paraaminosalicylowy. Częstotliwości wystąpienia tej choroby nie determinują ilość czy częstotliwość dawki. Występuje zarówno u osób przyjmujących standardową porcję leku, jak i po przypadkowym czy rozmyślnym przedawkowaniu. Wpływ może mieć osobnicza podatność na preparat. Innymi ryzykownymi środkami są kwas aminosalicylowy i kwas acetylosalicylowy, które mogą wywołać wybiórczą aplazję układu czerwonych krwinek. Kwas p-aminosalicylowy stosowany w leczeniu jako środek przeciwbólowy i przeciwgorączkowy może również wywołać methemoglobinemię. NLPZ mogą być również odpowiedzialne za występowanie polekowej granulocytopenii, która stanowi ok. 40% wszystkich polekowych powikłań hematologicznych. NLPZ mogą powodować polekowe zaburzenia hemostazy pod postacią: zwiększonej kruchości naczyń krwionośnych, małopłytkowości, potęgownia lub hamowania działania jednocześnie stosowanych antykoagulantów, zmienionej czynności krwinek płytkowych i powikłań zakrzepowo-zatorowych (2).

Do innych powikłań wywołanych przyjmowaniem NPZL należą poniższe stany (15):

- choroba dróg oddechowych zaostrzona przez NLPZ – rozwija się na podłożu przewlekłego nieżyty nosa lub astmy oskrzelowej. Objawia się napadami duszności obturacyjnej, kaszlem, świsłami, wyciekami z nosa. Należy do reakcji ostrych, ponieważ rozwija się od kilku minut do kilku godzin po przyjęciu leku,
- choroba skóry zaostrzona przez NLPZ – powstaje na podłożu przewlekłej pokrzywki, a uwidacznia się za pomocą obrzęku i pojawienia się pokrzywki. To również reakcja ostra,
- anafilaksja/obrzęk/pokrzywka wywołane przez pojedynczy NLPZ – ich podłożem są alergia na lek, alergia pokarmowa i atopia. Mają charakter reakcji ostrej,

lumiracoxib and ibuprofen increase the risk of stroke. Furthermore, diclofenac and etoricoxib increase the risk of cardiovascular death (14).

The use of NSAIDs in patients with reduced blood flow (e.g. elderly patients, patients experiencing stress) increases the risk of renal damage. This results from prostaglandin-mediated regulation of renal blood flow and filtration. The discussed analgesics inhibit the production of PGE₂ and PGI₂ in the kidneys by interacting with COX-1. This in turn results in reduced renal perfusion, which may cause acute renal failure.

NSAIDs are also associated with hepatotoxicity. High NSAID levels in the liver and biliary ducts may cause significant damage to these organs. Penetration across hepatocyte membranes, which contributes to mitochondrial damage, is one of their mechanisms of action. Diclofenac can cause direct damage to hepatocytes. It was demonstrated that a combination of two or more drugs may lead to a 6-fold increase in the risk of hepatotoxicity (9).

The use of NSAIDs may also lead to haematological complications. Ibuprofen and para-aminosalicylic acid may cause drug-induced haemolytic anaemia. The incidence of this disease is independent of dosage amount or frequency. It develops both in patients receiving standard doses, as well as in patients after accidental or deliberate overdose. Individual susceptibility to the drug may also contribute to this condition. Other risky agents include aminosalicylic acid and acetylsalicylic acid, which may induce selective aplasia of red cell precursors. The p-aminosalicylic acid used as an analgesic and antipyretic agent may also cause methemoglobinemia. NSAIDs may be also responsible for drug-induced granulocytopenia, which accounts for about 40% of all drug-induced haematological disorders. NSAIDs may cause drug-induced haemostasis disorders in the form of increased vascular fragility, thrombocytopenia, increase/inhibition of the action of co-administered anticoagulants, altered platelet function and thromboembolic complications (2).

Other NSAID-induced complications include (15):

- NSAID-exacerbated respiratory disease (NERD) – develops from chronic rhinitis or asthma. It is manifested by attacks of obstructive dyspnea, cough, wheezing, and nasal discharge. NERD belongs to acute reactions as the symptoms develop within several minutes to several hours after taking the drug,
- NSAID-exacerbated cutaneous disease (NECD) – contingent on preexisting chronic urticaria, manifests in the form of oedema and urticaria. This is also an acute reaction,
- single NSAID induced urticaria/angioedema or anaphylaxis – may be caused by drug/food allergy and atopy. These are acute reactions,
- single NSAID-induced delayed reactions (SNIDR) – manifested as Stevens-Johnson syndrome,

- reakcje typu opóźnionego wyzwalane przez pojedynczy NLPZ – objawiają się zespołem Stevens/Johnsona, rumieniem trwałym, reakcjami fotoalergicznymi, wysypkami plamisto-grudkowymi, zapaleniem nerek, zapaleniem opon mózgowych.

permanent erythema, photoallergic reactions, maculopapular rashes, nephritis, and meningitis.

STOSOWANIE NLPZ W POLSCE

Przeprowadzono nieinterwencyjne, populacyjne i prospektowe badanie dotyczące leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. We współpracy z lekarzami pierwszego kontaktu uzyskano odpowiedzi na 15 rozbudowanych pytań wśród 38 928 pacjentów, które następnie przekazano do automatycznego odczytu przez firmę HealthQuest (16).

Pierwsza część badania polegała na uzyskaniu odpowiedzi na pytanie, czy pacjenci POZ przyjmują lub przyjmowali NLPZ. Odpowiedź twierdzącą uzyskano od 41% badanych, czyli 275 405 osób. Zgodę na wypełnienie szczegółowej ankiety uzyskano od 39 058 chorych, z czego zaakceptowanych do badania było 38 928. Według wyników badania najczęściej przyjmowanymi substancjami były diklofenak (35%) oraz ketoprofen (35%). Na kolejnych miejscach znalazły się kwas acetylosalicylowy (23%) i ibuprofen (21%). Stosowano je najczęściej z powodu choroby zwyrodnieniowej stawów (33%), zespołów bólowych nieokreślonego pochodzenia (30%), bólów pourazowych (18%), prewencji pierwotnej i wtórnej choroby wieńcowej (18%) oraz bólów określanych jako reumatyczne (18%). Z kolei do najczęściej wymienianych skutków ubocznych zaliczano: bóle brzucha (45%), zgagę (42%), nudności (31%), biegunkę (9%), wymioty (7,3%) oraz inne (9%). U 943 chorych (2,4%) wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego. Chorzy, którzy wymienili choć jeden objaw uboczny, zostali zapytani, czy wiążą wymienione objawy ze stosowaniem NLPZ – 40% stwierdziło, że nie.

Kwestionariusz badał również świadomość zagrożenia stosowania tych środków. 71% ankietowanych zostało poinformowanych przez swojego lekarza o skutkach niepożądanych stosowania NLPZ. 46% pacjentów uważało, że te leki mogą wywołać wrzody żołądka, a 39%, że ogólnie mogą spowodować zdarzenia niepożądane. 16% ankietowanych uważało, że omawiane preparaty nie mają skutków ubocznych. Z 54% ankietowanych stwierdziło, że długotrwałe stosowanie NLPZ jest pożądane ze względu na dużą skuteczność. Leczenie osłonowe mające za zadanie zapobieganie wystąpieniu objawów ubocznych zostało zalecone 59% badanej grupy. Jednak aż 4039 chorych (18% z tych, którym zalecono i 10% z całej badanej grupy) nie przyjmowało leku osłonowego.

Badanie na zdecydowanie mniejszą skalę przeprowadzono w 2014 roku (17). Dotyczyło ono stosowania leków dostępnych bez recepty i suplementów diety przez osoby pełnoletnie. Obejmowało swoim zasięgiem 277 osób z województwa świętokrzyskiego. Badanie wykazało, że znaczna część respondentów stosowała preparaty częściej niż raz w tygodniu, a głównym miejscem ich zakupu była apteka. Według ich deklaracji główną pobudką do nabycia danego preparatu była reklama, pomimo świadomości, że informacje w nich zawarte nie są rzetelne. Badani pacjenci

THE USE OF NSAIDS IN POLAND

A non-interventional, population-based, prospective study on the use of NSAIDs was conducted. A cooperation with primary care physicians allowed for obtaining answers to 15 extended questions from 38,928 patients, which were subsequently forwarded to HealthQuest for automated reading (16).

The first part of the study attempted to answer the question on whether primary care patients used or are currently using NSAIDs. An affirmative answer was obtained from 41% of respondents, i.e. 275,405 patients. Consent to complete a detailed questionnaire was obtained from 39,058 patients, of whom 38,928 were included in the study. The study showed that diclofenac (35%) and ketoprofen (35%) were the most commonly used agents, followed by acetylsalicylic acid (23%) and ibuprofen (21). They were most often used for osteoarthritis (33%), indeterminate pain syndrome (30%), traumatic pain (18%), primary and secondary prevention of coronary artery disease (18%) and rheumatic pains (18%). The most common adverse effects included abdominal pain (45%), heartburn (42%), nausea (31%), diarrhea (9%), vomiting (7.3%) and other (9%). Gastrointestinal bleeding occurred in 943 patients (2.4%). Patients who experienced at least one adverse effect were asked whether they believed that the symptoms were caused by NSAIDs; a negative answer was provided by 40%.

The questionnaire also investigated patients' awareness of the risks associated with the use of these agents. A total of 71% of respondents were informed about NSAID-induced adverse effects by their doctors. A total of 46% of patients believed that these drugs may cause gastric ulcer, and 39% of patients were aware of their general potential to induce adverse effects, whereas 16% of respondents were convinced that NSAIDs cause no adverse effects. According to 54% respondents, long-term use of NSAIDs is beneficial due to their high efficacy. Gastroprotective treatment to prevent adverse effects was recommended for 59% of the study group. However, up to 4,039 patients (including 18% of respondents with recommended gastroprotection and 10% of the total study group) did not use gastroprotective agents.

A much smaller study was conducted in 2014 (17). The study assessed the use of OTC drugs and dietary supplements among adults. A total of 277 respondents from the Świętokrzyskie Province (Poland) were included in the research. The study showed that a large proportion of respondents used these preparations more often than once a week, with a pharmacy being the primary source of purchase. As declared by respondents, an advertisement was the main encouragement to purchase a given product despite the awareness that the information provided

nie informowali lekarzy o przyjmowanych środkach i często łączyli swoje wybory z przepisowanymi receptami.

WNIOSKI

Niesteroidowe leki przeciwzapalne są rozpowszechnione ze względu na szeroki aspekt działania. Dzięki temu są uważane za względnie bezpieczne. Pacjenci bez trudu mogą dostać je w aptece czy drogerii, gdzie w tej ostatniej rzadko znajdzie się osoba z kwalifikacjami do udzielania rad dotyczących dawkowania leków. Konsumenci praktycznie bez kontroli mogą je przyjmować, a często nie są świadomi skutków ubocznych przyjmowania NLPZ. Z tego względu konieczna jest szeroko zakrojona edukacja zdrowotna w zakresie właściwego przyjmowania leków dostępnych bez recepty oraz zagrożeń wynikających z ich stosowania. Jest to najtańszy, a zarazem najbardziej efektywny sposób zmniejszenia szkód wywołanych stosowaniem leków bez recepty.

in advertisements is not reliable. The patients did not inform their doctors about medicinal products they used and often combined these agents with those prescribed by their doctors.

CONCLUSIONS

The widespread use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs is due to their wide range of action. As a result, they are considered relatively safe. They are easily available from a pharmacy or a cosmetic shop, with the latter one rarely having personnel qualified to provide advice on dosage. Consumers may use NSAIDs in an uncontrollable way, often being unaware of their adverse effects. Therefore, extensive health education on the use of OTC drugs and the risk associated with their use is needed. It is the least costly and the most effective method to reduce harm caused by the use of OTC drugs.

KONFLIKT INTERESÓW CONFLICT OF INTEREST

Brak konfliktu interesów
None

ADRES DO KORESPONDENCJI CORRESPONDENCE

Joanna Synowec
ul. Koralowa 1/48, 80-031 Gdańsk
tel.: +48 798-530-927
j.synowec@gumed.edu.pl

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

1. Samborski W, Filipiak K, Kaczmarczyk J, Tykarski A: Niesteroidowe leki przeciwzapalne a powikłania sercowo-naczyniowe i gastroenterologiczne – algorytm wyboru. *Chor Serca Naczyń* 2016; 13(4): 257-264.
2. Gadomski A: Niesteroidowe leki przeciwzapalne w domowej apteczce. *Med Rodz* 2006; 2: 37-40.
3. Kostka-Trąbka E, Woron J: Interakcje leków w praktyce klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006.
4. Międzybrodzki R: Kierunki poszukiwań i zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych. *Post Hig* 2004; 58: 438-448.
5. Wisłowska M: Przewlekłe stosowanie NLPZ – zagrożenia, potencjalne powikłania. *Med Rodz* 2004, 1: 22-26.
6. Gumułka W: Podręczny leksykon leków. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004.
7. Gajewski P: Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych u chorych z przewlekłymi zespołami bólowymi. *Pol Arch Med Wew* 2013; 123: 433-435.
8. Dobrogowski J, Wordliczek J: Medycyna bólu. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004.
9. Woron J: Racjonalne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych w terapii bólu; <https://www.mp.pl/bol/wytyczne/90989,racjonalne-stosowanie-niesteroidowych-h-lekow-przeciwzapalnych-w-terapii-bolu> (dostęp z dnia: 26.07.2018).
10. Masełbas W: Działania niepożądane leków: definicje, przyczyny, podział. [W:] Łagocka I, Maciejczyk A (red.): Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii. *Pharmacovigilance*, Warszawa 2008: 67-86.
11. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne. *Dz. U.* 2001, nr 126, poz. 1381 z późn. zm.
12. Wieja-Hojeńska A, Łapiński Ł: Niepożądane działania leków – rodzaje, podział, przyczyny i skutki ekonomiczne. *Farm Pol* 2010; 66(4): 275-288.
13. Jonas K: W jaki sposób niesteroidowe leki przeciwzapalne wpływają na ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego? <https://kardiologia.mp.pl/publikacje/nowe-wyniki-badan/172177,w-jaki-sposob-niesteroidowe-leki-przeciwzapalne-wplywaja-na-ryzyko-rozwoju-nadcisnienia-tetniczego> (dostęp z dnia: 26.07.2018).
14. Włoch-Kopeć D: Czy niesteroidowe leki przeciwzapalne są bezpieczne dla układu sercowo-naczyniowego? <https://www.mp.pl/artykuly/74133,czy-niesteroidowe-leki-przeciwzapalne-sa-bezpieczne-dla-ukladu-sercowo-naczyniowego> (dostęp z dnia: 27.07.2018).

15. Makowska J, Brzezińska-Pawłowska O: Nadwrażliwość na leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych; <https://www.mp.pl/reumatologia/smr-ptr/artykuly/137708-nadwrazliwosc-na-leki-z-grupy-niesteroidowych-lekow-przeciwzapalnych> (dostęp z dnia: 27.07.2018).
16. Reguła J, Wocial T, Kraszevska E, Butruk E: Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych w Polsce – badanie ankietowe u 38 tysięcy chorych. *Gastroenterol Klin* 2011; 3(2): 72-78.
17. Szpringer M, Olędzka M, Kosecka J et al.: Stosowanie leków dostępnych bez recepty i suplementów diety przez osoby dorosłe z województwa świętokrzyskiego. *Med Og Nauk Zdr* 2015; 12(2): 163-167.

nadesłano: 17.07.2018

zaakceptowano do druku: 7.08.2018