

Zróznicowane ryzyko sercowo-naczyniowe i nowe zalecenia dotyczące bezpieczeństwa w terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi

Various cardio-vascular risk and new safety recommendations in the treatment of non-steroidal anti-inflammatory drugs

**Anna Staniszevska,
Małgorzata Zaremba**

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należą do najczęściej przepisywanych leków na świecie. Na podstawie systematycznych przeglądów i metaanaliz ostatnich lat stwierdzono, że terapia NLPZ wiąże się ze zróznicowanym poziomem ryzyka sercowo-naczyniowego (np. zawałem serca, niewydolnością serca lub udarem niedokrwiennym) odnotowywanego zarówno u osób z chorobami układu krążenia, jak i bez nich, leczonych NLPZ. Z badań wynika, że stosowanie diklofenaku może być przyczyną wysokiego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Zróznicowanie klasycznych NLPZ pod względem profilu ryzyka sercowo-naczyniowego mogą wyjaśniać różnice w powinowactwie do cyklooksygenaz COX-1 i COX-2 oraz wpływ na równowagę pomiędzy syntezą prostacykliny PGI₂ a tromboksanem A₂. Ponadto poziom ryzyka zależy od stosowanej dawki, czasu trwania leczenia i formulacji leku. Dlatego nowe zalecenia bezpieczeństwa dla diklofenaku, które mają zminimalizować zagrożenia ze strony układu krążenia, rekomendują stosowanie leku w najniższej skutecznej dawce dziennej (< 150 mg) przez możliwie najkrótszy okres wymagany do opanowania objawów. Względnie niskie ryzyko sercowo-naczyniowe potwierdzono jedynie dla naproksenu, dlatego lek może stanowić alternatywę dla pacjentów, których leczenie NLPZ jest wskazane. Lekarze zlecający terapię lekami z grupy NLPZ powinni brać pod uwagę indywidualny profil ryzyka sercowo-naczyniowego pacjenta oraz starannie rozważyć stosunek korzyści do zagrożeń, jakie mogą wystąpić w wyniku leczenia.

Forum Medycyny Rodzinnej 2013, tom 7, nr 5, 263–270

słowa kluczowe: NLPZ, diklofenak, naproksen, kardiotoxyczność

Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna Staniszevska
Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny
e-mail: anna.staniszevska@wum.edu.pl

SUMMARY

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have become some of the most frequently used drugs throughout the world. Several recent systematic reviews and meta-analyses indicates, that NSAIDs are associated with variable levels of cardiovascular risk (CV) (myocardial infarction, heart failure or ischemic stroke), observed both in people with high risk of cardiovascular disease and in healthy individuals. Diclofenac is the agent most associated with an increased risk among others members of the class. Research suggests it could be related to the inhibition of COX-2, coupled with an incomplete inhibition of COX-1 and altering the prostaglandin PGI₂- thromboxane TxA₂ balance. The CV risk is also dose-, time- and formulation-dependent. Therefore, short duration of treatment, safe and effective daily dose (< 150 mg) of diclofenac are recommend according to new safety recommendations, which are intended to minimize the CV risk. Naproxen because of the safest cardiovascular risk profile could be an alternative, when NSAID treatment can't be avoided.

Physicians initiating any NSAIDs treatment should consider the patient's risk profile and make an individual assessment of cardiovascular risk and carefully consider the balance between benefit and CV risk.

Forum Medycyny Rodzinnej 2013, vol 7, no 5, 263–270

key words: NSAIDs, diclofenac, naproxen, cardiotoxicity

WSTĘP

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są szeroko stosowane jako leki przeciwbólowe w terapii bólu o łagodnym i umiarkowanym nasileniu. Dodatkowo są wskazane w terapii skojarzonej z opioidowymi lekami przeciwbólowymi w celu uśmierzaniu bólu o cięższym natężeniu. Ich szerokie spektrum działania obejmuje także leczenie stanów zapalnych i gorączki, a niektóre NLPZ wykazują również działanie antyagregacyjne. Leki te mogą być podawane są doustnie, domięśniowo, transdermalnie, a także doodbytniczo. Badania wykazały, że NLPZ od lat należą do najlepiej sprzedającej się grupy leków, stanowią 3–9% wszystkich przepisywanych leków (rocznie 500 mln recept), przyjmuje je 15% pacjentów w podeszłym wieku. Każdego dnia około 30 milionów ludzi zażywa przynajmniej jeden lek z grupy NLPZ [1]. Produkcja substancji o działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym obejmuje rocznie około 40 tys. ton [2]. Uwarunkowane jest to zapewne zarówno częstością występowania

schorzeń, w terapii których NLPZ mają zastosowanie, jak i szeroką dostępnością (sprzedaż odłączna, bez recepty jako tzw. leki OTC — *over the counter drug*). Nie dziwi więc fakt, że liczba odnotowywanych działań niepożądanych, w tym także przypadków śmiertelnych po zastosowaniu NLPZ, ciągle wzrasta.

RYZIKO SERCOWO-NACZYNIOWE W TERAPII KLASYCZNYMI NIESTEROIDOWYMI LEKAMI PRZECIWPALNYMI

Wydawać by się mogło, że po wycofaniu z rynku farmaceutycznego wybiórczych inhibitorów cyklooksygenazy COX-2 (rofekoksyb, waldekoksyb, lumirakoksyb, etorykoksyb) obarczonych wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych problem występowania działań niepożądanych zagrażających zdrowiu i życiu pacjentów został zażegnany. Ryzyko dotyczyło zwłaszcza pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca [klasa II–IV według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, *New York Heart Association*)], zaburzeniami czynności lewej

komory, chorobą niedokrwinną serca i/lub naczyń obwodowych, chorobą naczyń mózgowych, jak również pacjentów, u których stwierdzano obecność obrzęków, nadciśnienia tętniczego, niewydolność nerek. Wyniki analiz bezpieczeństwa NLPZ przeprowadzane w ostatnich latach wskazują jednak, że problem ryzyka sercowo-naczyniowego dotyczy nie tylko wybiórczych inhibitorów COX-2, ale także odnosi się do obecnych na rynku NLPZ [3–6].

Bezpieczeństwo NLPZ było dokładnie monitorowane przez organy regulacyjne Unii Europejskiej. Przeprowadzone w latach 2005, 2006 i 2012 analizy tych leków potwierdziły, że z klasą NLPZ wiąże się niewielkie zwiększenie ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, co w niektórych przypadkach doprowadziło do zawału lub udaru mózgu, w szczególności przy stosowaniu leków w wysokich dawkach i przez dłuższy czas. Prawdopodobnie jest to wspólna cecha wszystkich NLPZ (tzw. efekt klasy) z wyjątkiem kwasu acetylosalicylowego, podstawowego leku zalecanego w profilaktyce zdarzeń sercowo-naczyniowych i jedyne na rynku nieodwracalnego inhibitora cyklooksygenazy COX-1, skutecznie hamującego czynności płytek krwi. W związku z tym *Food and Drug Administration* (FDA) oraz europejskie agencje regulacyjne już w 2005 roku dodały do charakterystyk wszystkich produktów leczniczych z NLPZ (zarówno selektywnych, jak i klasycznych) ostrzeżenie o zwiększonym ryzyku zakrzepicy sercowo-naczyniowej, w których informują o możliwości wystąpienia zawału serca, nagłego zgonu sercowego lub udaru mózgu, szczególnie u chorych ze stwierdzoną wcześniej chorobą układu krążenia lub czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, oraz w przypadku dłuższego stosowania leków z tej grupy — NLPZ powinny być stosowane w przypadku wymienionych pacjentów tylko w obliczu braku innej alternatywy leczenia, w najmniejszych skutecznych dawkach i możliwie jak najkrócej.

Okazuje się, że stopień ryzyka nie jest jednakowy dla wszystkich preparatów z grupy NLPZ, czyli nie można mówić o wspomnianym wcześniej efekcie klasy, gdyż pojęcie to dotyczy wyłącznie leków mających podobną strukturę chemiczną, mechanizm działania, efekt farmakologiczny i profil działań niepożądanych [7]. Duża różnorodność w obrębie grupy NLPZ nasuwa adekwatne przypuszczenie, że w zakresie stopnia ryzyka sercowo-naczyniowego leki te nie są identyczne.

CZynniki wpływające na rozwój ryzyka sercowo-naczyniowego a zróźnicowany profil bezpieczeństwa niesteroidowych leków przeciwzapalnych

Różnice w parametrach farmakokinetycznych NLPZ mogą mieć odzwierciedlenie w zróźnicowanym profilu bezpieczeństwa [8]. Wpływ na ryzyko występowania działań niepożądanych może mieć okres półtrwania. Na przykład preparaty o długim okresie półtrwania podawane raz na dobę oraz leki o krótszym okresie półtrwania, ale dawkowane częściej (np. diklofenak) mogą znacznie dłużej blokować centrum aktywne enzymów COX niż leki o krótkim okresie półtrwania stosowane raz dziennie. Ponadto NLPZ o długim okresie półtrwania zwiększają ryzyko zaostrzenia niewydolności serca (w tym także hospitalizacji z tego powodu), szczególnie w pierwszych dniach ich stosowania oraz u chorych w starszym wieku [9–10].

Ryzyko sercowo-naczyniowe może wzrastać wraz ze stopniem powinowactwa i dawką leku. Większość tradycyjnych NLPZ w terapeutycznych dawkach wykazuje powinowactwo również do COX-2, w przypadku niektórych leków nawet wyższe niż do COX-1 (ryc. 1). Natomiast dawka leku koreluje ze stopniem inhibicji enzymu, im wyższa dawka tym wyższy stopień inhibicji [11–13]. Badania kliniczne i dane epidemiologiczne potwierdzają, że ryzyko wystąpienia powikłań zatorowych (np. zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu) ma związek z dawką

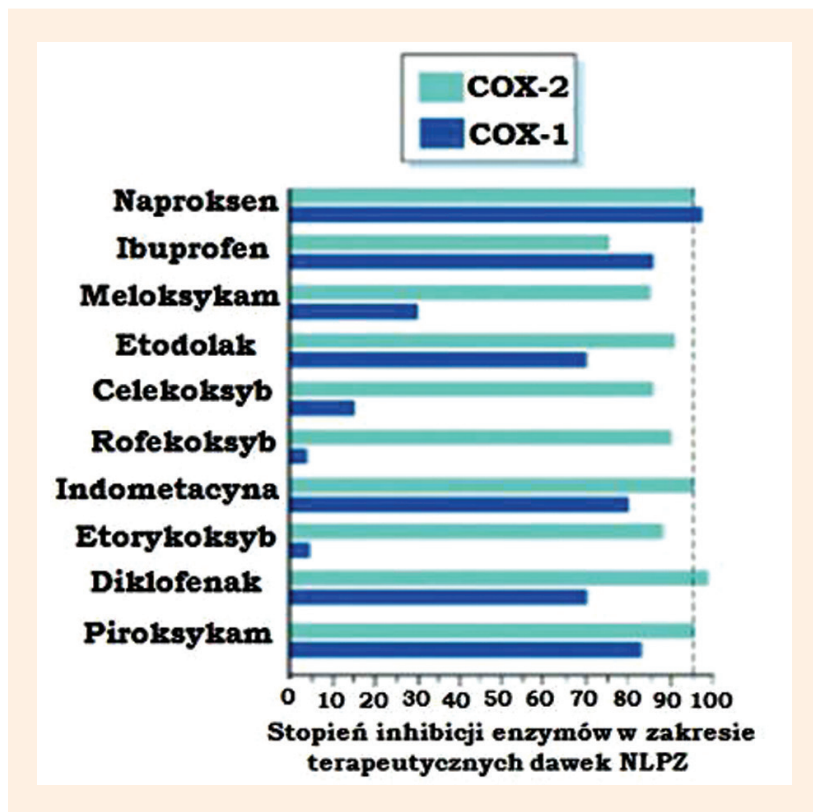
leku. Stopień ryzyka ulegał zwiększeniu, gdy diklofenak był stosowany w wysokich dawkach (150 mg dziennie) i przez dłuższy czas. Jednak nie można wykluczyć ryzyka dla wszystkich dawek diklofenaku, w szczególności u pacjentów z dodatkowymi schorzeniami, należących do tak zwanej grupy podwyższonego ryzyka [14]. W związku z tym zaleca się stosowanie leku w najniższej skutecznej dawce dziennej przez możliwie najkrótszy okres, jaki jest konieczny dla opanowania objawów. Jedynym lekiem z grupy NLPZ, który wiąże się ze znacznie mniejszym ryzykiem sercowo-naczyniowym niezależnie od dawki, jest naproksen, ale odbywa się to kosztem wzrostu ryzyka gastrotoksyczności, wówczas należy podawać naproksen wraz z preparatem osłaniającym, na przykład inhibitorem pompy protonowej [15].

Zmienności w profilach ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie NLPZ mogą wyja-

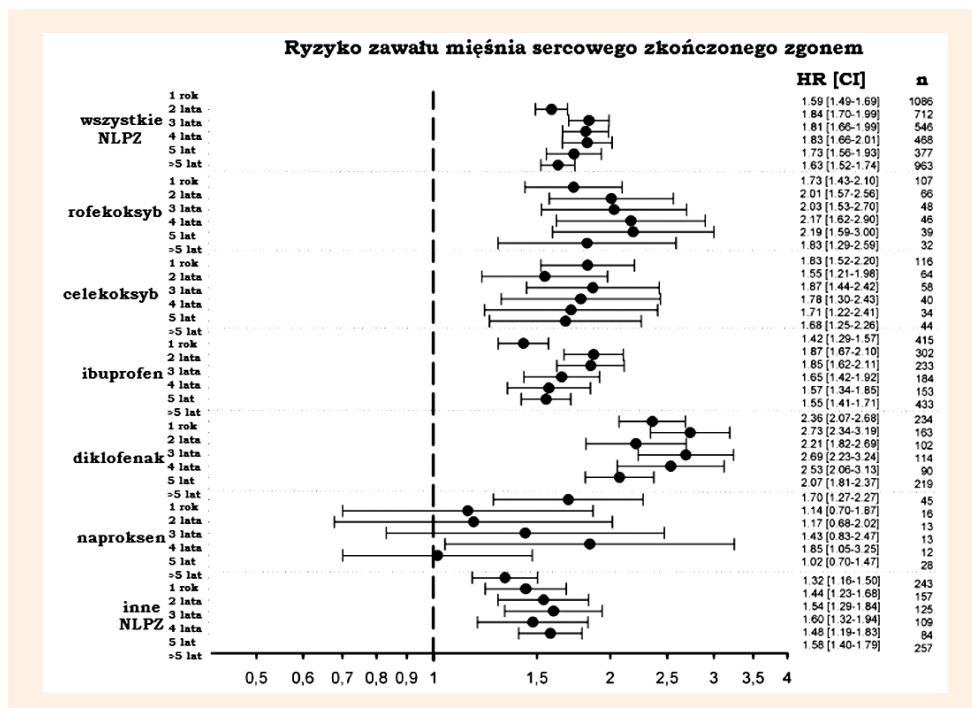
śniać przede wszystkim różnice w powinowactwie do COX-1 i COX-2 oraz zaburzona równowaga pomiędzy syntezą prostacykliny PGI₂ a tromboksanu A₂ (TxA₂). Podejrzewa się, że w przypadku diklofenaku większe ryzyko udaru mózgu i zawału po dłuższym czasie stosowania leku może wynikać z tego, że silnie hamuje on COX-2, ale nie blokuje całkowicie COX-1 (ryc. 1). Niepełna inhibicja COX-1 (95%) nasila działanie prozakrzepowe, gdyż promuje syntezę TxA₂. Skutkuje to większą skłonnością do tworzenia skrzepliny w naczyniach, co może z kolei przekładać się na ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Ten fakt wyjaśnia również niskie ryzyko sercowo-naczyniowe dla naproksenu, którego działaniem jest z kolei bardziej zrównoważone, gdyż całkowicie blokuje COX-1 i tym samym wywiera wpływ przeciwplatek (ryc. 1). Ponadto hamowanie COX-2 w przypadku diklofenaku zmniejsza wytwarzanie PGI₂, która chroni naczynia przed trombozę, zmianami miażdżycowymi oraz nadciśnieniem tętniczym.

Wpływ na rozwój ryzyka sercowo-naczyniowego może mieć także czas trwania terapii. Naproksen jako jedyny ze wszystkich badanych NLPZ nie zwiększał ryzyka zgonu w wyniku ponownego zawału serca u pacjentów leczonych przez wiele lat. Natomiast ryzyko obserwowane dla diklofenaku było nawet większe niż dla wycofanego z rynku rofekoksybu (ryc. 2) [17].

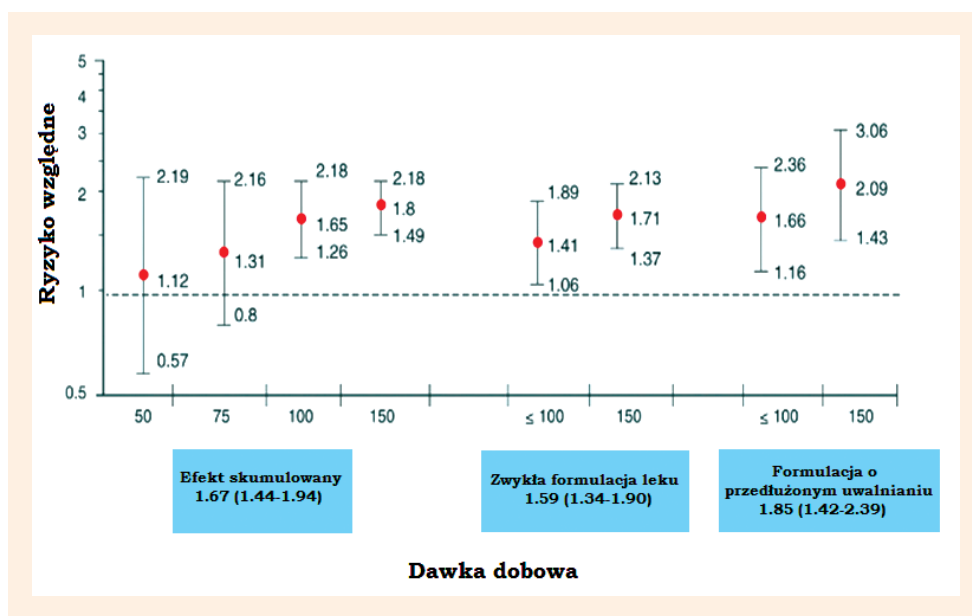
Ponadto w przypadku diklofenaku odnotowano istotny wpływ samej formuacji leku na poziom ryzyka sercowo-naczyniowego. Okazuje się, że stosowanie preparatów o przedłużonym uwalnianiu, zarówno w niskiej (≤ 100 mg), jak i wysokiej dawce dobowej (150 mg), wiązało się z większym ryzykiem zawału mięśnia sercowego niż w przypadku stosowania zwykłej formuacji tego leku w tych samych dawkach dobowych (ryc. 3) [16]. Poza tym częstość występowania zawału mięśnia sercowego była wyższa w grupie pacjentów po przebytej chorobie wieńcowej niż w grupie osób nieobciążonych chorobą.



Rycina 1. Wpływ niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w zakresie dawek terapeutycznych na stopień hamowania aktywności enzymu COX-1, głównie w płytkach krwi, oraz COX-2, głównie w monocytach w warunkach *in vitro* (na podstawie [16])



Rycina 2. Analiza ryzyka wystąpienia zgonu w zależności od czasu stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u pacjentów z przebyłym zawałem serca (na podstawie [17]). HR (*hazard ratio*) — względne prawdopodobieństwo zajścia zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; n — liczba zdarzeń



Rycina 3. Wpływ dobowej dawki oraz formuacji diklofenaku na poziom ryzyka wystąpienia zawału serca (na podstawie [16])

WYNIKI METAANALIZ I PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH

W związku z powyższą analizą czynników oraz doniesieniami innych autorów można zaryzyko-

wać stwierdzenie, że stopień hamowania syntezy prostacyklin zależnych od COX-2 oraz brak wpływu na aktywność COX-1 w płytkach krwi może stanowić istotny wskaźnik poziomu ryzy-

ka sercowo-naczyniowego dla NLPZ [18, 19]. Wyniki licznych metaanaliz potwierdzają tę hipotezę, wskazując między innymi na zwiększone ryzyko zawału serca w przypadku stosowania inhibitorów COX-2, ale także diklofenaku, ibuprofenu i piroksykamu (szczególnie w dużych dawkach) [6, 20]. Podobnie zwiększone ryzyko udaru niedokrwiennego przypisywano terapii rofekoksybem i diklofenakiem [21].

W dwóch badaniach obserwacyjnych diklofenak zwiększał ryzyko zawału mięśnia sercowego odpowiednio o 38% i 39%, zaś ryzyko rozwoju chorób układu krążenia oscylowało na granicy 40%. W innym badaniu z randomizacją terapia diklofenakiem wiązała się z 63-procentowym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym [3].

Wyniki metaanaliz sieciowej sugerują nawet wyższe ryzyko udaru mózgu czy zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w terapii diklofenakiem niż rofekoksybem (Vioxx, Merck), który, jak wiadomo, z tego powodu został wycofany z rynku farmaceutycznego już 9 lat temu [20, 22]. Niższe ryzyko zawału odnotowywano jedynie w przypadku terapii naproksenem, który jako nieliczny wśród NLPZ w podobnym stopniu hamuje COX-2 i COX-1 (ryc. 1) [6].

W ostatnim czasie Komitet do spraw Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) w celu oceny stosunku korzyści i ryzyka dla diklofenaku działającego ogólnoustrojowo dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych dotyczących nowych badań kliniczno-kontrolnych i kohortowych, analizy *post hoc* danych z programu MEDAL (*Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term*) oraz projektu obejmującego metaanalizę ponad 600 badań klinicznych dla inhibitorów COX-2 i tradycyjnych NLPZ [15, 23]. Metaanaliza wykazała, że w porównaniu z placebo ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań naczyniowych wzrosło o jedną trzecią przy przyjmowaniu inhibitora COX-2 [ryzyko względne (RR, *relative risk*) 1,37; 95% CI 1,14–1,66;

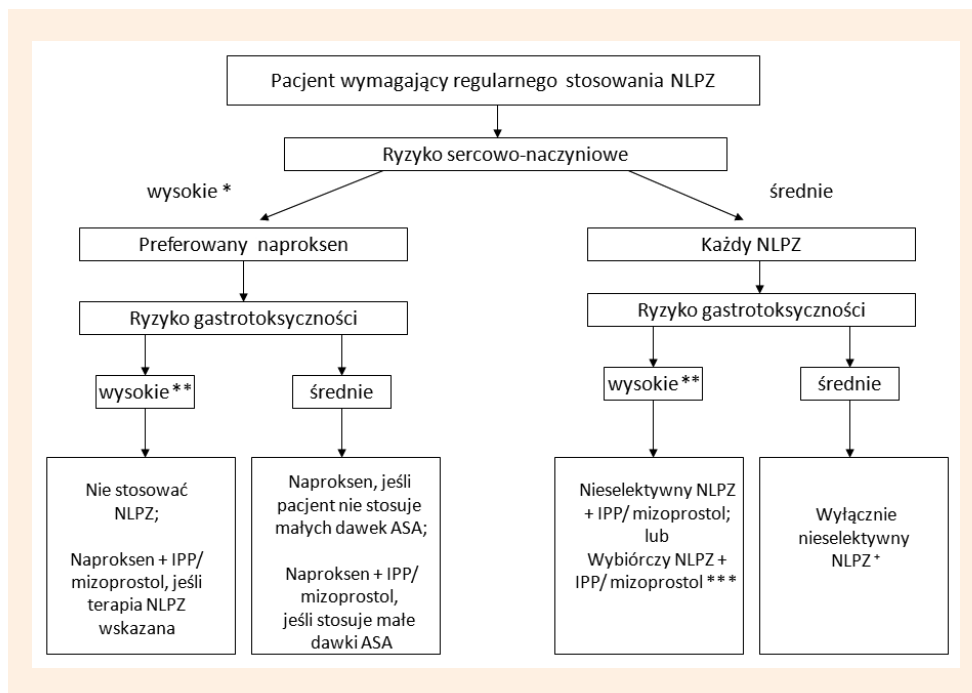
$p = 0,0009$] lub diklofenaku (RR 1,41; 95% CI 1,12–1,78; $p = 0,0036$), głównie były to ciężkie zdarzenia wieńcowe (inhibitory COX-2: 1,76; 95% CI 1,31–2,37; $p = 0,0001$; diklofenak: 1,70; 95% CI 1,19–2,41; $p = 0,0032$). Ponadto, w porównaniu z placebo, wśród przyjmujących diklofenak lub inhibitory COX-2 wystąpiły trzy dodatkowe ciężkie zdarzenia naczyniowe na każdy 1000 uczestników rocznie, przy czym jeden z takich przypadków zakończył się śmiercią pacjenta. Wśród osób z grupy ryzyka u około 8 wystąpiłyby ciężkie zdarzenia naczyniowe, z czego 2 również miałyby skuteczną śmiertelną [14].

Ocena diklofenaku przez PRAC, zainicjowana przez brytyjską agencję farmaceutyczną *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, ma doprowadzić do zmiany w informacjach o produkcie. Zalecenia PRAC zostały obecnie przekazane do Grupy Koordynacyjnej do spraw Procedur Wzajemnego Uznanie i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh, *Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures — Human*) [14].

Pozytywnie na tle innych NLPZ wypada naproksen. Najnowszy konsensus opublikowany w „*American Journal of Gastroenterology*”, dotyczący powikłań po terapii NLPZ, wskazuje, iż dokonując wyboru leku z grupy NLPZ, w pierwszej kolejności należy rozważyć profil bezpieczeństwa preparatu, ze szczególnym uwzględnieniem ryzyka sercowo-naczyniowego. W przypadku pacjenta obciążonego takim ryzykiem preferowanym lekiem w grupie klasycznych NLPZ jest naproksen (ryc. 4) [24].

PODSUMOWANIE

Znajomość różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy lekami z grupy NLPZ jest ważna, gdyż pozwala lekarzowi na dokonywanie świadomego i racjonalnego wyboru preparatu skutecznego i względnie bezpiecznego, co zapobiega narażaniu pacjenta na niepotrzebne ryzyko i redukuje koszty hospitaliza-



Rycina 4. Algorytm postępowania u pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym i ryzykiem gastroenterologicznym, stosujących NLPZ (na podstawie [24]). NLPZ — niesteroidowy lek przeciwzapalny; PPI (*proton pump inhibitor*) — inhibitor pompy protonowej, ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy. *Wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe zostało zdefiniowane jako niestabilna choroba wieńcowa, jakakolwiek choroba układu sercowo-naczyniowego, która wymagała stosowania profilaktycznie niskiej dawki ASA, lub ryzyko kardiotoksyczności oszacowane w ciągu 10 lat na nie większe niż 20%. + niselektywny NLPZ (tzn. naproksen lub inny klasyczny NLPZ). **Wysokie ryzyko gastrotoksyczności zostało zdefiniowane jako: wiek ≥ 70 lat, wcześniejsze incydenty gastrotoksyczności, dodatkowe stosowanie ASA, kortykosteroidów lub leków przeciwzakrzepowych. ***Wybiórczy inhibitor COX + PPI/mizoprostol zalecane u pacjentów z wcześniejszymi incydentami gastrotoksyczności albo licznymi czynnikami ryzyka gastrotoksyczności.

cji wynikające z niepożądanych działań polekowych. Szczególnie w przypadku pacjentów ze stwierdzonym wcześniej podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, możliwe są dwa rozwiązania: albo odradzenie stosowania NLPZ, albo polecenie preparatu, który ma stosunkowo niskie ryzyko sercowo-naczyniowe i może stanowić jedyną słuszną alternatywę, zwłaszcza gdy chodzi o podtrzymanie działania przeciwzapalnego. Z informacji zawartych w powyższym artykule wynika, że istotne znaczenie w przypadku oceny ryzyka sercowo-naczyniowego w terapii danym NLPZ ma wiedza na temat bezpiecznej daw-

ki, dopuszczalnego czasu podawania, a nawet dostępnych formacji leku i tempa jego uwalniania po podaniu doustnym. Zalecając terapię lekami z grupy NLPZ, zawsze należy brać pod uwagę indywidualny profil ryzyka sercowo-naczyniowego pacjenta oraz starannie rozważać stosunek korzyści do zagrożeń, jakie mogą ujawnić się w wyniku leczenia. Mimo że korzyści wynikające z przyjmowania diklofenaku nadal przeważają nad ryzykiem, to należy pamiętać, że jest ono podobne do tego raportowanego przed laty dla wycofanych z rynku, selektywnych inhibitorów COX-2.

PIŚMIENICTWO

- Singh G., Ramey D.R., Morfeld D., Shi H., Hatum H.T., Fries J.F. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 1530–1536.
- Świerkot J., Matuszewska A. Bezpieczeństwo stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych. *Lekarz Rodzinny* 2012, 17: 536–542.
- McGettigan P., Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS Med.* 2013, 10: 1001388.
- Singh S., Wu O., Langhorne P., Madhok R. Risk of acute myocardial infarction with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Arthritis Res. Ther.* 2006; 8: 153.
- McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclo-oxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and non-selective inhibitors of cyclo-oxygenase. *JAMA* 2006; 296: 1633–1644.
- Kearney P., Baigent C., Goodwin J., Halls H., Emberson J., Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332: 1302–1308.
- McAlister F.A., Laupacis A., Wells G.A., Sackett D.L. Users' Guides to the Medical Literature: XIX. Applying clinical trial results B. Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect. *JAMA* 1999; 282: 1371–1377.
- Hariforoosh S., Aghazadeh-Habashi A., Jamali F. Extent of renal effect of cyclo-oxygenase-2-selective inhibitors is pharmacokinetic dependent. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2006; 33: 917–924.
- Heerdink E.R., Leufkens H.G., Herings R.M., Ottervanger J.P., Stricker B.H., Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 1108–1112.
- Huerta C., Varas-Lorenzo C., Castellsague J., Garcia Rodriguez L.A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of first hospital admission for heart failure in the general population. *Heart* 2006; 92: 1610–1615.
- Brunton L.L., Lazo J.S., Parker K.L. Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th edition. McGraw-Hill, New York 2006.
- Huntjens D.R., Danhof M., Della Pasqua O.E. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlations and biomarkers in the development of COX-2 inhibitors. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 846–859.
- Brocks D.R., Jamali F. Etodolac clinical pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.* 1994; 26: 259–274.
- Nowe zalecenia bezpieczeństwa dla diklofenaku — CMDh przyjmuje zalecenia PRAC. EMA/380947/2013.
- Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382: 769–779.
- García Rodríguez L.A., Tacconelli S., Patrignani P. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1628–1636.
- Schjerning-Olsen A.M., Fosbøl E.L., Lindhardsen J. et al. Long-Term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction. A nationwide cohort study. *Circulation* 2012; 126: 1955–1963.
- Grosser T., Fries S., FitzGerald G.A. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J. Clin. Invest.* 2006; 116: 4–15.
- Capone M.L., Tacconelli S., Di Francesco L., Sacchetti A., Sciulli M.G., Patrignani P. Pharmacodynamic of cyclooxygenase inhibitors in humans. *Prostaglandin Other Lipid Mediat.* 2007; 82: 85–94.
- Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: 7086.
- Varas-Lorenzo C., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011; 20: 1225–1236.
- Merck announces voluntary worldwide withdrawal of Vioxx. http://www.merck.com/newsroom/vioxx/pdf/vioxx_press_release_final.pdf (data dostępu 12.09.2012).
- Krum H., Swergold G., Gammaitoni A. et al. Blood pressure and cardiovascular outcomes in patients taking nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Cardiovasc Ther.* 2012; 30: 342–450.
- Chan F.K.L., Abraham N.S., Scheiman J.M. Management of patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a clinical practice recommendation from the first international working party on gastrointestinal and cardiovascular effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and anti-platelet agents. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 2908–2918.