

Nežádoucí účinky a lékové interakce nesteroidních antiflogistik a jejich management pohledem farmaceuta

Martin Doseděl

Katedra sociální a klinické farmacie, FaF Hradec Králové

S nesteroidními antiflogistiky se farmaceut každodenně setkává ve své praxi. Tato léčiva však mají množství nežádoucích účinků a poměrně velký interakční potenciál. Z nežádoucích účinků je nejzávažnější poškození gastrointestinálního traktu, hepatopatie, nefropatie a zvýšené kardiovaskulární riziko. Lékové interakce většinou potencují tato rizika. V článku jsou rozebrány jednotlivé nežádoucí účinky nesteroidních antiflogistik a je popsán i kvantitativní rozdíl v míře těchto rizik mezi jednotlivými léčivy ze skupiny nesteroidních antiflogistik. Ve formě tabulky jsou zpracovány nejčastější klinicky významné lékové interakce nesteroidních antiflogistik. Na příkladu dvou kazuistik je uveden i management rizik nesteroidních antiflogistik.

Klíčová slova: nesteroidní protizánětlivá léčiva, nežádoucí účinky, lékové interakce, farmaceutická péče.

Adverse effects and drug interactions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their management as seen by a pharmacist

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are encountered by pharmacists in their practice on a daily basis. These drugs, however, have a number of adverse effects and a relatively large interaction potential. Gastrointestinal tract injury, hepatopathy, nephropathy, and increased cardiovascular risk are among the most serious adverse effects. Drug interactions usually potentiate these risks. The article deals with particular adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and also describes the quantitative difference in the rates of these risks among the individual agents from the class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The most common clinically significant drug interactions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs are presented in a table. Two case reports are included to demonstrate the management of the risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, adverse effects, drug interactions, pharmaceutical care.

Prakt. lékař. 2014; 10(3): 90–94

Úvod

Nesteroidní antiflogistika (NSAIDs) působí mechanismem účinku přes inhibici cyklooxygenázy a jsou rozsáhle používána ke zmírnění bolesti se zánětlivou složkou nebo i bez ní. V jednotlivé dávce mají NSAIDs analgetickou účinnost srovnatelnou s paracetamolem a mají též účinek antipyretický. V pravidelně užívaných vyšších dávkách mají účinek jak analgetický, tak protizánětlivý, což je činí obzvláště použitelnými k terapii chronické nebo pravidelné bolesti v souvislosti se zánětem. Tyto léky jsou vhodné k terapii bolesti u dysmenorey, bolesti zubů, některých bolestí hlavy a či bolestí muskuloskeletárního původu (1).

Na základě selektivity k jednotlivým izoenzymům cyklooxygenázy se NSAIDs dělí do tří hlavních skupin: neselektivní, cyklooxygenáza (COX) 2 preferenční a COX-2 selektivní (2). V ČR jsou dostupné z neselektivních NSAIDs přípravky obsahující kyselinu acetylsalicylovou, ibuprofen, diklofenak, ketoprofen, dexketoprofen, naproxen, piroxikam, lornoxikam, indometacin, aceklofenak a kyselinu tiaprofenovou. Z COX-2 preferenčních přípravků od účinných látek nimesulid a meloxicam a z COX-2 selektivních přípravků s obsahem celecoxibu, parecoxibu a etoricoxibu (3).

V roce 2012 bylo v ČR spotřebováno přes 16 milionů balení NSAIDs, za které bylo utraceno více jak 1,8 mld. Kč. V denních definovaných dávkách (DDD) to činí více jak 58 DDD na tisíc obyvatel a den. Nejvíce zastoupené NSAIDs byly léčivé přípravky obsahující ibuprofen, kterých bylo spotřebováno více jak 9 milionů balení, což představuje více než 32 DDD/t. o./den (4).

NSAIDs patří mezi léčiva, u nichž se můžeme často setkat s lékovými problémy. Relativně vysoká četnost výskytu lékových problémů u této skupiny jde dána spektrem a závažností vyskytujících se nežádoucích účinků (NÚ) a lékových interakcí (LI). Tyto NÚ a LI mohou pro pacienty představovat nemalé riziko a měly by být vždy brány do úvahy před preskripcí těchto léčiv či doporučením jejich užívání jako volně prodejných (OTC) léčiv.

Ze závažných NÚ NSAIDs je třeba především upozornit na účinky na gastrointestinální trakt, játra, ledviny a kardiovaskulární systém.

Nežádoucí účinky NSAIDs na gastrointestinální trakt

NSAIDs jsou léčiva známá tím, že mohou poškozovat trávicí trubici. V posledních desetiletích se v odborné literatuře české i zahraniční

objevuje větší množství přehledových článků i kazuistik, které popisují spektrum slizničních změn na celé trávicí trubici a rozebírají i možnosti prevence těchto komplikací. Užívání NSAIDs je spojeno s vysokým rizikem i závažných a potenciálně fatálních komplikací na gastrointestinálním traktu (GIT), z nichž nejzávažnější jsou NSAIDs indukované žaludeční či duodenální vředy (2, 5). Hlavním mechanismem tohoto NÚ je inhibice izoenzymu COX-1, který se podílí na cytoprotektivních pochodech na sliznici žaludku a duodena. Ukazuje se, že dalším mechanismem gastrointestinální toxicity nezávislým na COX-1 by mohla být možnost vazby NSAID na buněčnou membránu a její přímé poškození (6). Lze říci, že riziko poškození GIT klesá v řadě COX neselektivní – COX-2 preferenční – COX-2 selektivní NSAIDs. I když u COX-2 selektivních NSAID je riziko gastrointestinální toxicity redukováno asi o 50% v porovnání s COX neselektivními NSAIDs, přesto je stále významně větší než po podání placeba (7, 8). Větší riziko gastrointestinálních NÚ mají léčiva s dlouhým poločasem a lékové formy s postupným uvolňováním (6, 9). Relativní riziko (RR) gastrointestinálního krvácení nebo perforace horního GIT je pro tradiční NSAIDs asi

4x vyšší než při užívání placebo a je navíc závislé na podané dávce, kdy se zvyšující se dávkou toto riziko stoupá. Pro koxiby je toto riziko ve srovnání s placebem asi 2x vyšší (9). RR krvácení do GIT pro jednotlivá NSAIDs jsou uvedena v tabulce 1.

Hepatotoxicita indukovaná NSAIDs

Hraniční zvýšení jednoho nebo více funkčních jaterních testů bylo hlášeno v klinických studiích až u 15 % pacientů užívajících NSAIDs. Hepatotoxicita je vzácný, ale potenciálně závažný nežádoucí účinek NSAIDs a můžeme zde hovořit o tzv. skupinovém efektu („class effect“). Jedná se o idiosynkrastický typ hepatotoxicity. Symptomy jsou podobné jako u virové hepatitidy a zahrnují nauzeu, zvracení, anorexii, abdominální bolest v pravé horní části, únavu a žloutenku (10). Incidence hepatotoxicity při užívání NSAID je uváděna v klinických studiích v rozmezí od 0,29 případů/100 000 osob (95 % CI 0,17–0,51) do 9 případů/100 000 osob (95 % CI 6–15). Hepatopatie způsobená NSAIDs může mít různé formy od asymptomatických forem přes zvýšení jaterních transamináz až po fulminantní selhání jater. Některá NSAIDs byla z důvodu hepatotoxicity stažena z trhu (bromfenak, ibufenak a benoxaprofen). Některá další, jako například nimesulid, nebyla v některých státech nikdy povolena, v některých se stahovala z trhu (např. Argentina) anebo se omezovaly jejich indikace (Evropa). Například nimesulid je v současnosti v ČR schválen pouze pro léčbu akutní bolesti a primární dysmenorey vždy jako lék 2. linie, a to pouze po dobu 15 dní. Mezi NSAIDs s menší hepatotoxicitou patří ibuprofen a koxiby, mezi NSAIDs s více vyjádřenou hepatotoxicitou pak náleží nimesulid, sulindac, fluorbiprofen a i diklofenak (10, 11, 12, 13, 14).

Kardiovaskulární riziko nesteroidních antiflogistik

Z výsledků intervenčních i observačních studií se zdá, že zvýšení rizika koronárních příhod je skupinovým efektem NSAIDs. Zdá se též, že za zvýšenou incidenci kardiovaskulárních příhod není zodpovědná selektivita ke COX-2 jednotlivých léčiv, ale absolutní stupeň inhibice COX-2 (15). Přesto za nejvíce rizikové léky z hlediska zvýšeného rizika kardiovaskulárních a cerebrálních NÚ jsou dnes považovány koxiby (10), i když v některých metaanalýzách jejich riziko kardiovaskulárních onemocnění a úmrtí nebylo vyšší než u některých neselektivních NSAIDs. Jako nejbezpečnější analgetikum z pohledu kardiovaskulárních NÚ pro pacienty s os- teoartrózou se dle Trelleho analýzy jeví podání

Tabulka 1. Relativní riziko (RR) krvácení do GIT po podání NSAIDs (9)

NSAIDs	RR (95% CI – konfidenční interval)
celecoxib	1,42 (95% CI 0,85–2,37)
rofekoxib†	2,12 (95% CI 1,59–2,84)
ibuprofen	2,69 (95% CI 2,17–3,33)
diklofenak	3,98 (95% CI 3,36–4,72)
meloxicam	4,15 (95% CI 2,59–6,64)
indometacin	5,40 (95% CI 4,16–7,00)
ketoprofen	5,57 (95% CI 3,94–7,87)
naproxen	5,63 (95% CI 3,83–8,28)
piroxikam	9,94 (95% CI 5,99–16,50)
ketorolak*	14,54 (95% CI 5,87–36,04)

*v ČR není dostupný, tv roce 2004 celosvětově stažen z trhu
Pozn. RR v tabulce jsou uváděna pro systémové podání léčiva. Lokální podání (např. gely, krémy, masti, náplasti) má tato rizika velmi významně snížena. Z mechanismu navození těchto NÚ (inhibice COX-1) plyne, že pokud dojde k významnému systémovému vstřebání, zůstávají tato rizika zachována (například podání NSAIDs ve formě čípku).

naproxenu, jehož RR pro úmrtí na KV příčiny je 0,98 (95% CI 0,48–2,37). V této analýze měl největší RR úmrtí z KV příčin etorikoxib 4,07 (95% CI 1,23–15,70). Ostatní koxiby; celecoxib – RR 2,07 (95% CI 0,98–4,55); rofekoxib – RR 1,5 (95% CI 0,88–2,84); lumirakoxib – RR 1,89 (95% CI 0,64–7,09) nebyly horší než ibuprofen – RR 2,39 (95% CI 0,69–8,64) nebo diklofenak – RR 3,98 (95% CI 1,48–12,70) (16).

Nesteroidními antiflogistiky indukované nefropatie

Mechanismus tohoto nežádoucího účinku NSAIDs spočívá v inhibici obou izoform COX (COX-1, COX-2). Tyto obě izoformy jsou přítomny v ledvinách savců a přispívají k biosyntéze prostaglandinů. U pacientů užívajících NSAIDs se může vyvinout retence sodíku a vody, což může vést k mírným edémům a přibírání na váze (od 1 do 2 kg). U 1–5 % pacientů užívajících NSAIDs se rozvíjejí klinicky významné abnormality renálních funkcí. Akutní reverzibilní selhání ledvin se vyskytuje u 0,5–1 % pacientů, kteří mají navíc nějaké predispoziční faktory pro selhání ledvin, jako například městnavé srdeční selhání, závažné onemocnění jater, nefrotický syndrom, chronickou renální insuficienci či hypovolemii. Vzácným renálním NÚ při užívání NSAIDs je nefrotický syndrom s intestinální nefritidou a papilární nekróza. Všechna NSAIDs mohou způsobovat akutní renální postižení, přesto mezi nimi existují rozdíly. Z dostupných NSAIDs je největším inhibitorem ledvinových prostaglandinů indometacin, a tudíž je asociován s vyšším rizikem akutního selhání ledvin. Nejméně potentním inhibitorem renálních prostaglandinů je kyselina acetylsalicylová. Mezi

NSAIDs se středním potenciálem vyvolat akutní ledvinové selhání patří ibuprofen, diklofenak, naproxen a piroxikam. Koxiby se pak zdají být v tomto nežádoucím účinku kvalitativně podobné klasickým neselektivním NSAIDs (10, 17).

Klinicky závažné lékové interakce NSAIDs

LI NSAIDs s ostatními léčivy či doplňky stravy většinou potencují NÚ samotné skupiny NSAIDs. Největší interakční potenciál mají léky, které potencují riziko krvácení do GIT při užívání NSAIDs (např. antiagregancia, antikoagulancia, některá antidepresiva). Dále léky, potencující orgánovou toxicitu (nefrotoxicitu či hepatotoxicitu) NSAIDs (např. cyklosporin, takrolimus), léky, jejichž účinnost je snižována k vůli inhibici syntézy prostaglandinů v ledvinách při užívání NSAIDs (antihypertenziva, diuretika) a léky, jejichž účinnost a tím i toxicita je zvýšena z důvodu jejich snížené clearance způsobené LI s NSAIDs (lithium, methotrexát). Přehled vybraných klinicky závažných a středně závažných lékových interakcí NSAIDs dle databáze Thomson-Micromedex® uvádí tabulka 2.

Závažnost nežádoucích účinků a lékových interakcí je vždy nutno posuzovat u každého pacienta individuálně. Je třeba vždy rozvážit rizika pacienta k projevu NÚ či rizikosti LI. Tuto rozvahu si budeme demonstrovat na příkladu dvou kazuistik.

Kazuistika č. 1

Do lékárny přichází 70letá žena s recepty na kyselinu acetylsalicylovou 100 mg 1x denně, atorvastatin 10 mg 1x denně, ramipril 5 mg 1x denně, metoprolol SR 200 mg 1x denně a ci-

Tabulka 2. Léčiva klinicky významně interagující s NSAIDs (uvedeny LI hodnocené jako závažné a středně závažné) (10)

Interagující léčivo	Riziko interakce
Antiagregancia (ASA, klopido-rel, prasugrel, tiklopidin, dipyridamol)	Zvýšené riziko krvácení do GIT
Antikoagulancia (nízkomolekulární hepariny, heparin, fondaparinux, tirofiban, apixaban, rivaroxaban, warfarin)	Zvýšené riziko velkých krvácivých příhod (např. do GIT). U nízkomolekulárních heparinů popsáno i riziko epidurálního krvácení při provádění spinální punkce či neuraxiální anestezie.
Ginkgo	Krvácení do GIT, kazuistika fatálního intracerebrálního krvácení
Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRIs)	Zvýšené riziko krvácení (hlavně do GIT, ale popisovány i petechie, ekchymózy a epistaxe)
Venlafaxin, duloxetin, milnacipran	Zvýšené riziko krvácení. Krvácivé příhody zahrnovaly epistaxi, petechie, ekchymózy, hematomy i život ohrožující krvácení.
Cyklosporin	NSAIDs mohou potencovat nefrotoxicitu cyklosporinu, obzvláště u dehydratovaných pacientů.
Methotrexát (vysoké dávky, podávané v onkologii)	Zvýšené riziko methotrexátové toxicity (leukopenie, trombocytopenie, anemie, nefrotoxita, GIT ulcerace)
Takrolimus	Akutní selhání ledvin
Erlotinib	Riziko GIT krvácení a perforace
Pemetrexed	Zvýšené riziko pemetrexetové toxicity (myelosuprese, renální a GIT toxicita)
ACEI, ARB	Snížený antihypertenzní a natriuretický účinek
Betablokátory	Snížený antihypertenzní účinek
Kalciové blokátory	Snížený antihypertenzní účinek, zvýšené riziko GIT krvácení
Kličková a thiazidová diuretika	Snížený diuretický a antihypertenzní účinek
Kalium šetřící diuretika	Snížený diuretický efekt, hyperkalemie, nefrotoxita
Lithium	Zvýšené riziko toxicity lithia (slabost, tremor, nadměrná žízeň, zmatenost) – popisováno pro ibuprofen a indometacin
Deriváty sulfonfylmočoviny	Zvýšené riziko hypoglykemie
Fenytoin	Zvýšené riziko toxicity fenytoinu (ataxie, hyperreflexie, nystagmus, tremor), obzvláště u pacientů s poškozenou funkcí ledvin
Kyselina acetylsalicylová	Snížený antiagregační efekt kyseliny acetylsalicylové
Ofloxacin, levofloxacin, norfloxacin	Zvýšené riziko stimulace CNS a konvulzivních záchvatů

talopram 20 mg 1x denně. Tato léčiva již užívá dlouhou dobu a žádná jiná již pacientka neužívá. Nově má na receptu od praktického lékaře předepsán diklofenak SR 100 mg 1x denně. Jak by měl lékárník reagovat?

Lékárník by se měl v první řadě zaměřit na nově předepsaný lék, kterým je v tomto případě diklofenak a uvědomit si jeho rizika a potenciální lékové interakce. U této pacientky by se měl pozastavit nad třemi potenciálními riziky. Pacientka má více rizikových faktorů gastropatie při užívání NSAIDs. Mezi tyto rizikové faktory u pacientky patří její věk, užívání kyseliny acetylsalicylové a užívání antidepresiv ze skupiny SSRI (18). Dalším rizikem podání diklofenaku u této pacientky je ovlivnění předpokládaného kardiovaskulárního onemocnění (KVO) pacientky. Z chronické terapie pacientky bychom nejspíš usuzovali, že je v sekundární prevenci infarktu myokardu, popřípadě trpí anginou pectoris. Z výše uvedeného víme, že diklofenak zvyšuje mortalitu na KVO. Na zvýšení tohoto rizika by se u pacientky mohly podílet i LI mezi diklofenakem a antihypertenzivy (ramipril, metoprolol), které by mohly vést u pacientky k možné-

mu zvýšení krevního tlaku. Další rizika podání NSAIDs (nefropatie, hepatopatie) bychom u této pacientky nemuseli považovat za významná, protože z medikace pacientky bychom neusuzovali na závažné onemocnění jater či ledvin a v terapii pacientky se nevyskytují další významné nefro či hepatotoxická léčiva.

Výše jsme si rozebrali rizika podání diklofenaku této pacientce. Otázkou zůstává management těchto rizik. V první řadě by měl lékárník pátrat, z jakého důvodu byl diklofenak předepsán. Pacientka uvádí, že ji bolí v poslední době kolena a že když se zmínila svému praktickému lékaři, tak jí byl předepsán diklofenak na bolest. Lékárník by v tomto případě měl kontaktovat lékaře a konzultovat s ním vhodnost záměny diklofenaku za paracetamol, který je lékem 1. volby u osteoartrózy kolene (19). Pacientce lze též doporučit používání lokálních lékových forem NSAIDs, které se považují v této indikaci za účinné, a pokud by pacientka akceptovala vyšší cenu, tak by bylo možné pacientce doporučit přípravky ze skupiny SYSADOA (glukosamin sulfát, chondroitin sulfát, na lékařský předpis i diacerein či nezmýdelnitelný podíl olejů ze se-

men avokáda a sóji – ASU) (19). Pokud by lékař trval na předpisu NSAIDs (i když by mělo být až lék druhé volby při nedostatečném účinku paracetamolu), měla by pacientka vzhledem ke kumulaci rizik krvácení do horní části GIT užívat antisekreční léčbu, optimálně inhibitor protonové pumpy. Vzhledem k vyššímu riziku KVO by též bylo vhodné s lékařem diskutovat záměnu retardované formy diklofenaku za ibuprofen ve vhodném dávkovém schématu, popřípadě za naproxen při akceptaci jeho vyššího gastrointestinálního rizika (a jeho minimalizaci podáním inhibitoru protonové pumpy). V tomto případě by bylo vhodné pacientce doporučit častější monitoring krevního tlaku, a to obzvláště v začátku terapie NSAIDs.

Kazuistika č. 2

Do lékárny přichází 35letý muž s recepty na jedno dvacetitabletové balení piroxikamu 20 mg v dávkování 1x denně 1 tbl. a jedno balení mefenoxalonu 200 mg v dávkování 3x denně 1 tbl. Léky má předepsány z revmatologické ambulance. Na dotaz lékárníka pacient uvádí, že léky má předepsané z důvodu aktuální bolesti zad,

ještě je nikdy neužíval, žádná další onemocnění pacient nemá a neužívá žádnou další terapii. Přestože piroxikam patří k léčivům s nejvíce vyjádřenými NÚ na GIT, není v tomto případě nutná žádná intervence lékárníka, protože pacient nemá žádná další rizika užívání NSAIDs a tyto léky bude užívat pouze po omezeně dlouhou dobu několika dnů ke zvládnutí akutní bolesti zad. Pacienta lékárník pouze poučí o správném užívání NSAIDs ve vztahu k jídlu – užívat optimálně s jídlem či po jídle a dostatečně zapít (zde očekáváme pouze snížení lokálního dráždění) a případnou sedaci, jež by mohl navozovat mefenoxalon.

Závěr

NSAIDs jsou v praxi často používaná léčiva, která však mají množství nežádoucích účinků a lékových interakcí. Z nežádoucích účinků je třeba jmenovat nežádoucí účinky na GIT (hlavně gastrototoxicitu), hepatotoxicitu, nefrototoxicitu a zvýšení kardiovaskulární mortality. I když u všech těchto NÚ se jedná o tzv. skupinový efekt (class effect), jednotliví zástupci se mezi sebou kvantitativně liší. Lékové interakce ve většině případů potencují nežádoucí účinky samotné skupiny NSAIDs. Farmaceut by měl mít tato rizika na paměti a snažit se je v rámci své každodenní praxe minimalizovat. K tomu je třeba zapotřebí znalost těchto rizik, znalost faktorů, která mohou tato rizika potencovat,

i znalost možností jejich managementu. Vždy je třeba individuální přístup k pacientovi a analýza jeho konkrétních rizik užívání NSAIDs.

Literatura

1. Walker R, Whittlesea C. Clinical Pharmacy and Therapeutics. 4th ed. London (UK) Elsevier; 2007: 900 p.
2. Slíva J, Votava M. Farmakologie. Praha (CZ) Triton; 2011: 394 p.
3. Státní ústav pro kontrolu léčiv ČR. Databáze léků. [Internet]. Praha (CZ) [cited 2014 Apr 2]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
4. Aktualizovaný informační systém léčivých přípravků (AISLP), verze 2013.2 pro MS Windows.
5. Lukáš M. Gastropatie a enteropatie z nesteroidních anti-revmatik. Interní med. 2006; 11: 489–492.
6. Ng SC, Chan FK. NSAID-induced gastrointestinal and cardiovascular injury. Curr Opin Gastroenterol. 2010; 26(6): 611–617.
7. Rostom A, Muir K, Dube C, Lanis A, Jolicoeur E, Tugwell P. Prevention of NSAID-related upper gastrointestinal toxicity: a meta-analysis of traditional NSAIDs with gastroprotection and COX-2 inhibitors. Drug Healthc Patient Saf. 2009; 1: 47–71.
8. Rostom A, Muir K, Dubé C, Jolicoeur E, Boucher M, Joyce J, Tugwell P, Wells GW. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007; 5(7): 818–828.
9. Massó González EL, Patrignani P, Tacconelli S, García Rodríguez LA. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. Arthritis Rheum. 2010; 62(6): 1592–1601.
10. Micromedex® Healthcare Series. [Internet]. Thomson Reuters (Healthcare) Inc., Greenwood Village [cited 2013 May 29]. Available from: <http://www.thomsonhc.com>.
11. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, Abraha I, Menniti-Ippolito F, Venegoni M. Cohort study of hepatotoxicity associated with

nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. BMJ. 2003; 327(7405): 18–22.

12. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? World J Gastroenterol. 2010; 16(45): 5651–5661.
13. Aktualizovaný informační systém léčivých přípravků (AISLP), verze 2013.2, pro MS Windows. SPC Aulin®, Medicom International s.r.o., Brno, Česká republika.
14. Slíva J. Hepatotoxicita léčiv se zaměřením na paracetamol a NSA. Med. Praxi 2013; 10(1): 26–17.
15. Varga Z, Kristelová V, Křiška M. Kardiovaskulární riziko nesteroidových antiflogistik – klinický dopad a možné mechanismy. Klin Farmakol Farm. 2011; 25(3): 131–136.
16. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, Egger M, Juni P. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ. 2011; 342: c7086.
17. Brater DC. Anti-inflammatory agents and renal function. Semin Arthritis Rheum. 2002; 32(3 Suppl 1): 33–42.
18. Seifert B, Dítě P, Bureš J, et al. Dyspepsie horního typu. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné a praktické lékaře. [Internet]. [place unknown]: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP; 2008 [cited 2014 Apr 4]. 24 p. Available: http://www.svl.cz/Files/nastenka/page_4771/Version1/dyspepsie-horniho-typu.pdf.
19. Olejárová M. Léčba bolesti u osteoartrózy. Interní Med. 2009; 11(12): 552–557.

Článek přijat redakcí: 4. 4. 2014

Článek přijat k publikaci: 16. 4. 2014

Mgr. Martin Doseděl, Ph.D.

Katedra sociální a klinické farmacie,
FaF Hradec Králové
Heyrovského 1 203, 500 05 Hradec Králové
martin.dosedel@faf.cuni.cz

