

Przemysław Dyrła¹, Jerzy Gil¹, Brygida Kwiatkowska²

Odpowiedzi gastroenterologa i reumatologa na pytania lekarzy POZ dotyczące stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych

A gastroenterologist and a rheumatologist answer the questions on the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs raised by primary care physicians

¹ Klinika Gastroenterologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Obrony Narodowej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jerzy Gil

² Klinika Wczesnego Zapalenia Stawów, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, Warszawa, Polska.

Kierownik Kliniki: prof. nadzw. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Przemysław Dyrła, Klinika Gastroenterologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Obrony Narodowej, Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 128,

04-141 Warszawa, Polska, tel.: +48 22 681 80 61, e-mail: pdyrła@wim.mil.pl; Prof. nadzw. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska, Klinika Wczesnego Zapalenia Stawów, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, Polska, tel.: 22 844 41 42 w. 432, e-mail: brygida.kwiatkowska@ir.ids.pl

Wkład pracy wszystkich Autorów jest równoważny.

¹ Department of Gastroenterology, Central Clinical Hospital of the Ministry of Defence, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland. Head of the Department: Professor Jerzy Gil, MD, PhD

² Early Arthritis Clinic, Eleonora Reicher National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation, Warsaw, Poland. Head of the Clinic: Associate Professor Brygida Kwiatkowska, MD, PhD

Correspondence: Przemysław Dyrła, MD, PhD, Department of Gastroenterology, Central Clinical Hospital of the Ministry of National Defence, Military Medical Institute,

Szaserów 128, 04-141 Warsaw, Poland, tel.: +48 22 681 80 61, e-mail: pdyrła@wim.mil.pl; Associate Professor Brygida Kwiatkowska, MD, PhD, Early Arthritis Clinic, Eleonora Reicher National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation, Spartańska 1, 02-637 Warsaw, Poland, tel.: +48 22 844 41 42 (extension 432), e-mail: brygida.kwiatkowska@ir.ids.pl

The authors have made equal contributions to this work.

Streszczenie

Niesteroidowe leki przeciwzapalne są lekami z wyboru w leczeniu bólu przewlekłego, który najczęściej występuje w chorobach przewlekłych, a zwłaszcza reumatycznych. Zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami leki te powinny być stosowane w sposób ciągły lub z przerwami, a ich dobór powinien być indywidualny dla każdego pacjenta. Niestety, wywołują one szereg działań niepożądanych – od najbardziej błahych dyspepsji do ciężkiego krwotoku z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Wobec powyższego w przypadku planowanego długotrwałego leczenia tymi lekami wskazane jest wykonanie gastroskopii, a w razie potwierdzenia infekcji *Helicobacter pylori* – eradykacji. W chorobach reumatycznych przy przewlekłym przyjmowaniu nieselektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych zaleca się stosowanie przewlekle inhibitora pompy protonowej, a u chorych z wysokim ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego – celekoksybu (selektywny inhibitor COX-2) wraz z inhibitorem pompy protonowej. W chorobie reumatycznej niesteroidowy lek przeciwzapalny oraz jego droga podania powinny być dobierane indywidualnie dla każdego pacjenta pod kątem siły i czasu działania leku, rodzaju choroby oraz schorzeń współistniejących i ewentualnych przeciwwskazań. Objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego są wynikiem mechanizmu działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, a te są niezależne od drogi ich podania. Stosowanie inhibitora pompy protonowej przy zażywaniu tylko kardioprotekcyjnych dawek aspiryny powinno być ograniczone do chorych, u których występują czynniki ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Stosowanie dużych dawek niesteroidowych leków przeciwzapalnych jest ograniczone do przerwania ataku dny moczanowej, ostrego bólu oraz spondyloartropatii osiowej o dużej aktywności klinicznej. W pozostałych przypadkach zaleca się najmniejszą skuteczną dawkę niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Z wiekiem dochodzi do upośledzenia funkcji wszystkich narządów w ustroju, w związku z czym u osób w wieku podeszłym stosowane dawki niesteroidowych leków przeciwzapalnych powinny być niższe. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania dwóch lub więcej niesteroidowych leków przeciwzapalnych w chorobach reumatycznych. Według najnowszej rekomendacji leki te można łączyć z paracetamolem i z lekami o innym mechanizmie działania.

Słowa kluczowe: choroba zwyrodnieniowa, spondyloartropatie, inhibitory pompy protonowej, nieselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne, powikłania

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs are drugs of choice for chronic pain, which is most common in chronic conditions, rheumatism in particular. According to current recommendations, these medications should be used continuously or intermittently, and their choice should be tailored to each patient. Unfortunately, non-steroidal anti-inflammatory drugs have multiple adverse effects ranging from the most insignificant dyspepsia to severe upper gastrointestinal bleeding. Therefore, gastroscopy and, in the case of confirmed *Helicobacter pylori* infection, eradication is advisable for planned long-term treatment with these agents. Long-term use of proton pump inhibitors is recommended in rheumatic patients chronically receiving non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs, while celecoxib (a selective COX-2 inhibitor) combined with proton pump inhibitor should be administered in patients at high risk of gastrointestinal complications. In rheumatic patients, the type of non-steroidal anti-inflammatory drug and the route of its administration should be tailored to each patient in terms of strength and duration of drug action, the type of disease and comorbidities as well as contraindications. Adverse gastrointestinal effects are due to the mechanism of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs, and therefore independent of the route of administration. The use of proton pump inhibitors with cardioprotective doses of aspirin should be limited to patients with risk factors for gastrointestinal complications. High non-steroidal anti-inflammatory drug doses are limited to gout attack, acute pain and axial spondyloarthritis showing high clinical activity. In other cases, the lowest effective non-steroidal anti-inflammatory drug dose is recommended. Advancing age is characterised by impairment in the function of all organs, therefore elderly patients should receive lower non-steroidal anti-inflammatory drug doses. Concomitant use of two or more non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic diseases is not recommended. According to the latest recommendations, non-steroidal anti-inflammatory drugs can be combined with paracetamol and medicinal products with different mechanisms of action.

Key words: osteoarthritis, spondyloarthropathies, proton pump inhibitors, non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs, complications

WSTĘP

Gastroenterolog

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należą wraz z antybiotykami do grupy najczęściej stosowanych leków. Główny mechanizm ich działania polega na zahamowaniu syntezy prostaglandyn przez blokowanie aktywności cyklooksygenazy, przez co osiągnięty jest efekt przeciwbólowy i przeciwzapalny. Niestety, NLPZ wywołują szereg działań niepożądanych – od najbardziej błahych dyspepsji do ciężkiego krwotoku z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Bezpośrednio uszkadzają błonę śluzową przewodu pokarmowego, powodując wzrost przepuszczalności błon komórkowych, hamują produkcję prostaglandyn, upośledzają podśluzówkowy przepływ krwi. Jeśli planowane jest długotrwałe leczenie NLPZ, należy wykonać gastroskopię, a w razie potwierdzenia infekcji *Helicobacter pylori* – eradykację. Chorzy z grupy wysokiego ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego wymagają leczenia profilaktycznego inhibitorami pompy protonowej (IPP). Wyniki metaanalizy Cochrane wykazały, że leki te zmniejszają ryzyko pojawienia się endoskopowo potwierdzonych owrzodzeń u chorych leczonych NLPZ o 60%. Codziennie ponad 30 milionów ludzi na świecie (40% po 60. roku życia) stosuje NLPZ w leczeniu bólu. U chorych powyżej 75. roku życia Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (*American College of Rheumatology*, ACR) zaleca przede wszystkim NLPZ podawane miejscowo, a tylko w wyjątkowych przypadkach doustnie. Z wiekiem dochodzi do upośledzenia funkcji wszystkich narządów w ustroju, w związku z czym u osób w wieku podeszłym stosowane dawki NLPZ powinny być niższe. Wytyczne polskiej Grupy Roboczej powołanej przez konsultantów z dziedziny chorób wewnętrznych,

INTRODUCTION

Gastroenterologist

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and antibiotics belong to the group of the most commonly used drugs. The main mechanism underlying their analgesic and anti-inflammatory effects involves the inhibition of prostaglandin synthesis by blocking cyclooxygenase activity. Unfortunately, NSAIDs have multiple adverse effects ranging from the most insignificant dyspepsia to severe upper gastrointestinal bleeding. They directly damage the intestinal mucosa, thus increasing the permeability of cell membranes, they inhibit prostaglandin synthesis and impair submucosal blood flow. Therefore, gastroscopy and, in the case of confirmed *Helicobacter pylori* infection, eradication is advisable for planned long-term treatment with these agents. Patients at high risk of gastrointestinal complications require prophylactic treatment with proton pump inhibitors (PPIs). Cochrane meta-analysis showed that these drugs lead to a 60% reduction in endoscopically-confirmed ulceration in NSAID-treated patients. Each day, more than 30 million people worldwide (40% above 60 years of age) use NSAIDs for pain. The American College of Rheumatology (ACR) recommends local NSAID administration in patients over 75 years old with only exceptional cases of oral administration. Advancing age is characterised by impairment in the function of all organs, therefore elderly patients should receive lower NSAID doses. Guidelines of the Polish Working Group appointed by internal medicine, cardiology and gastroenterology consultants recommend the use of PPIs in patients chronically receiving aspirin (acetylsalicylic acid, ASA) in the following cases: previous history of ulcer disease, previous gastrointestinal

kardiologii i gastroenterologii zalecają stosowanie IPP u pacjentów przyjmujących stale aspirynę (kwas acetylosalicylowy, ASA) w przypadku: wcześniejszego wywiadu choroby wrzodowej, przebytego krwawienia z przewodu pokarmowego, konieczności przyjmowania podwójnej terapii przeciwplateletowej, konieczności przyjmowania skojarzonej terapii z antykoagulantem, współistnienia co najmniej dwóch czynników ryzyka (wiek ≥ 60 lat, leczenie glikokortykosteroidami, obecność objawów dyspepsji lub choroby refluksowej przełyku).

Reumatolog

Choroby reumatyczne należą do schorzeń przewlekłych, w których bardzo często występuje ból przewlekły. Lekami z wyboru w jego leczeniu (poza paracetamolem, który jest traktowany jako lek pierwszego rzutu, zwłaszcza w chorobie zwyrodnieniowej) są NLPZ. Zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami powinny być one stosowane w sposób ciągły lub z przerwami, a ich dobór powinien być indywidualny dla każdego chorego. Szczególną ostrożność należy zachować przy stosowaniu tych leków u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową, która dotyczy z reguły osób powyżej 65. roku życia, oraz z zapalnymi chorobami reumatycznymi, którzy dodatkowo przyjmują leki zwiększające możliwość powikłań po NLPZ, takie jak glikokortykosteroidy. W maksymalnych zarejestrowanych lub tolerowanych przez pacjenta dawkach NLPZ wpływają na przebieg spondyloartropatii, powodując zahamowanie jej postępu. Z tego też powodu stanowią leki pierwszego rzutu w leczeniu tzw. osiowych spondyloartropatii. Wykazano, że przewlekłe przyjmowanie NLPZ w tej grupie chorych zwiększa możliwość utrzymania się remisji choroby przy zastosowaniu leku biologicznego z grupy inhibitorów TNF- α (po jego odstawieniu). Leki te przy przewlekłym ich stosowaniu zmniejszają również ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na spondyloartropatie.

NLPZ są także rekomendowane w leczeniu ostrej dny moczaniowej, a ich skuteczność jest porównywalna do bardziej toksycznej kolchicyny i dużych dawek glikokortykosteroidów. Zgodnie z międzynarodowymi zaleceniami w chorobach reumatycznych przy przewlekłym przyjmowaniu NLPZ zaleca się przewlekłe stosowanie IPP w przypadku nieselektywnych NLPZ, a u chorych z wysokim ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego – celekoksybu (selektywny inhibitor COX-2) wraz z IPP.

PYTANIE 1.: CZY INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ POWINNO SIĘ PRZYJMOWAĆ JUŻ OD PIERWSZEGO DNIA STOSOWANIA LEKÓW Z GRUPY NLPZ?

Gastroenterolog

Główny mechanizm działania NLPZ polega na zahamowaniu syntezy prostaglandyn przez blokowanie aktywności izoform enzymu cyklooksygenazy (COX-1 i COX-2)⁽¹⁾.

bleeding, the need for dual antiplatelet therapy, the need for combined anticoagulant therapy, coexistence of at least two risk factors (age ≥ 60 years, glucocorticosteroid therapy, sings of dyspepsia or gastroesophageal reflux disease).

Rheumatologist

Rheumatic diseases are chronic conditions frequently accompanied by chronic pain. NSAIDs are medications of choice in the treatment of rheumatism (apart from paracetamol, which is considered first-line therapy, especially in degenerative disease). According to current recommendations, these medications should be used continuously or intermittently, and their choice should be tailored to each patient. Special caution is needed when administering NSAIDs in patients with degenerative disease, which usually affects individuals over 65 years of age, as well as in patients with rheumatic inflammatory diseases who additionally receive medications increasing the risk of NSAID complications, such as glucocorticosteroids.

Maximum registered or tolerable NSAID doses affect the course of the spondyloarthropathy, resulting in the inhibition of its progress. Therefore, these medications are first-line treatment in axial spondyloarthropathies. It was shown that chronic NSAID administration in this patient population increases the possibility of remission maintenance with the use of biological agents in the group of TNF- α inhibitors (after its discontinuation). Furthermore, the long-term use of these drugs reduces the risk of cardiovascular complications in spondyloarthropathic patients.

NSAIDs are also recommended for the treatment of acute gout, and their efficacy is comparable to that of more toxic colchicine and high doses of glucocorticosteroids.

According to international recommendations for rheumatic diseases, long-term use of PPIs is recommended in rheumatic patients chronically receiving NSAIDs, while celecoxib (a selective COX-2 inhibitor) combined with PPI should be administered in patients at high risk of gastrointestinal complications.

QUESTION 1: SHOULD PROTON PUMP INHIBITOR THERAPY START ALREADY ON THE FIRST DAY OF NSAID TREATMENT?

Gastroenterologist

The primary mechanism of action of NSAIDs involves an inhibition of prostaglandin synthesis by blocking the activity of cyclooxygenase isoforms (COX-1 and COX-2)⁽¹⁾. Since most of these medicines are weak acids, they can directly damage the intestinal mucosa, thus increasing the permeability of cell membranes. Furthermore, by inhibiting prostaglandin production they damage the natural protective barriers, which leads to impaired submucosal blood flow and, consequently, the development of mucosal erosions

Leki te są w większości słabymi kwasami i mogą bezpośrednio uszkadzać śluzówkę żołądka, powodując wzrost przepuszczalności błon komórkowych. Ponadto poprzez zahamowanie produkcji prostaglandyn uszkadzają naturalną barierę ochronną, upośledzając podśluzówkowy przepływ krwi, co powoduje powstanie nadżerek i owrzodzeń w błonie śluzowej. Proces ten jest nasilany przez zmniejszone wydzielanie śluzu i wodorowęglanów⁽²⁾.

NLPZ należą wraz z antybiotykami do grupy najczęściej stosowanych leków. Dowodem ich popularności są podawane w miliardach ilości sprzedawanych i przepisywanych tabletek – każdego roku w USA sprzedaje się 30 miliardów tabletek NLPZ, a około 70 miliardów jest przepisywanych przez lekarzy⁽³⁾. Poza swoimi dobroczynnymi właściwościami NLPZ mają niestety również szereg działań niepożądanych. Rocznie 100 tysięcy hospitalizacji w USA związanych jest z występowaniem powikłań po zastosowaniu tych leków. Powikłania te stanowią przyczynę ponad 20 tysięcy zgonów rocznie⁽⁴⁾. W Polsce na podstawie danych szacuje się około 3 tysięcy zgonów rocznie z tego powodu. W większości są to krwawienia z przewodu pokarmowego i objawy pogorszenia czynności nerek. Dotyczy to głównie osób po 65. roku życia przewlekle przyjmujących NLPZ⁽⁵⁾. Objawy niepożądane związane z przewlekłym leczeniem NLPZ mogą przybierać różną formę i różną intensywność: od najbardziej błahych dyspepsji po ciężki krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Bóle w nadbrzuszu, dyskomfort, zgaga, nudności, odbijania pojawiają się u 10–40% chorych stosujących NLPZ⁽⁶⁾. U 10–30% przewlekle leczonych lekami z tej grupy występuje wrzód, przeważnie żołądka⁽⁷⁾. Potencjalnie zagrażające życiu powikłania wrzodu żołądka, takie jak krwawienie i perforacja, pojawiają się u 1–4% przewlekle leczonych klasycznymi NLPZ⁽⁸⁾. Groźne powikłania zdarzają się u 1–2% chorych po 3-miesięcznym stosowaniu tych leków i u 2–5% po stosowaniu przez rok⁽⁹⁾. Wykazano, że przyjmowanie klasycznych NLPZ 14-krotnie zwiększa ryzyko owrzodzenia błony śluzowej jelita cienkiego, natomiast u 71% pacjentów leczonych NLPZ potwierdzono badaniem endoskopowym występowanie takich owrzodzeń^(10,11). Badania prowadzone w 18 szpitalach w Hiszpanii i Włoszech wykazały, że krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, będące przyczyną hospitalizacji, są w 38% spowodowane zażywaniem NLPZ⁽¹²⁾. Śmiertelność na skutek krwotoku po zastosowaniu tych leków wynosi 5–10%, a wskaźnik procentowy śmiertelności w wyniku krwotoku wywołanego NLPZ – 0,22% na rok⁽⁸⁾. Owrzodzenia po NLPZ często nie dają objawów klinicznych. U 40–60% chorych dopiero groźne powikłania, takie jak krwotok i perforacja, są pierwszym sygnałem uszkodzenia przewodu pokarmowego. Aż u 81% chorych, którzy mieli groźne powikłanie, nie występowały wcześniejsze objawy prodromalne⁽⁸⁾.

Z uwagi na przytoczone dane, jeśli planowane jest długotrwałe leczenie NLPZ, należy wykonać gastroskopię, a w razie potwierdzenia infekcji *Helicobacter pylori* – eradykację. Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego wymagają leczenia profilaktycznego.

and ulcers. The process can be further increased by reduced mucous and carbohydrate production⁽²⁾.

NSAIDs and antibiotics belong to the group of the most commonly used drugs, as reflected by billions of prescribed and sold doses. Each year 30 billion NSAIDs are sold in the US, and about 70 billion doses are prescribed by doctors⁽³⁾. Apart from beneficial effects, NSAIDs also cause a number of adverse effects. About 100,000 hospitalisations are reported annually in the US due to NSAID complications. These complications account for more than 20,000 deaths each year⁽⁴⁾. Data show that approximately 3,000 deaths are estimated to occur annually in Poland. Most of these cases are due to gastrointestinal bleeding and impaired renal function and are mainly reported in patients over 65 years of age receiving long-term NSAID treatment⁽⁵⁾. Adverse effects related to long-term NSAID use can vary in form and severity: from insignificant dyspepsia to severe upper gastrointestinal bleeding. Upper abdominal pain, discomfort, heartburn, nausea and belching occur in 10–40% of patients receiving NSAIDs⁽⁶⁾. Ulcers, usually gastric ulcers, occur in 10–30% of patients receiving long-term NSAID therapy⁽⁷⁾. Potentially life-threatening gastric ulcer complications, such as bleeding and perforation, affect 1–4% of patients receiving long-term treatment with classical NSAIDs⁽⁸⁾. Serious complications occur in 1–2% of patients after 3-month use and in 2–5% of patients after 12-month therapy⁽⁹⁾. It was demonstrated that the use of classical NSAIDs results in a 14-fold increase in the risk of small intestine ulceration, which was endoscopically confirmed in 71% of NSAID-treated patients^(10,11). Research conducted in 18 hospitals in Spain and Italy showed that 38% of upper gastrointestinal bleeding episodes leading to hospitalisation are due to NSAID use⁽¹²⁾. Mortality due to NSAID-induced bleeding is 5–10%, and the percentage mortality rate for NSAID-induced bleeding is 0.22% per year⁽⁸⁾. Ulcerations caused by NSAIDs frequently produce no clinical symptoms. Serious complications, such as haemorrhage and perforation, are the first sign of gastrointestinal damage in 40–60% of patients. Up to 81% of patients affected by serious complication did not show any prodromes⁽⁸⁾.

Therefore, gastroscopy and, in the case of confirmed *Helicobacter pylori* infection, eradication is advisable for planned long-term NSAID treatment. Patients at high risk of gastrointestinal complications require prophylactic treatment. Only PPIs are of practical importance; H₂-blockers and alkalis do not prevent ulcer formation. Therefore, it seems inappropriate to use H₂-blockers, as a protective factor, in NSAID-treated patients as these agents can mask the symptoms of gastrointestinal damage⁽¹³⁾. Misoprostol is disqualified due to common adverse effects, such as diarrhoea and abdominal pain, as well as inferior prophylactic efficacy compared to PPIs. The concomitant use of NSAIDs and PPIs allows to achieve gastrointestinal mucosal protection. However, an increase in pH levels can reduce NSAID absorption, and thus lead to poorer analgesic and anti-inflammatory effects. These agents, when administered with

Praktyczne znaczenie mają wyłącznie IPP; H₂-blokery i alkaalia nie zapobiegają powstawaniu wrzodów. Wobec tego błędem jest stosowanie u pacjentów przyjmujących NLPZ H₂-blokerów jako czynnika protekcyjnego, ponieważ mogą one maskować objawy uszkodzenia przewodu pokarmowego⁽¹³⁾. Z kolei mizoprostol dyskwalifikują często występujące dokuczliwe objawy niepożądane, takie jak biegunka i bóle brzucha, oraz mniejsza od IPP skuteczność w profilaktyce. Podczas jednoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ i IPP osiągana jest protekcja błony śluzowej przewodu pokarmowego. Jednak z uwagi na wzrost pH może zmniejszać się wchłanianie NLPZ, co w konsekwencji może powodować mniejszy efekt przeciwbólowy i przeciwzapalny. Leki te podawane wraz z tzw. klasycznymi NLPZ zmniejszają ryzyko owrzodzenia 10-krotnie⁽¹⁴⁾. Ten sposób postępowania jest skuteczniejszy niż zastosowanie samego selektywnie działającego NLPZ. Wyniki metaanalizy Cochrane opublikowanej w 2002 roku wykazały, że IPP zmniejszają ryzyko pojawienia się endoskopowo potwierdzonych owrzodzeń u chorych leczonych NLPZ o 60%⁽¹⁵⁾. Z terapią lekami z tej grupy wiąże się również zwiększone ryzyko powikłań dotyczących dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Istotnymi problemami są diagnostyka, profilaktyka i leczenie uszkodzeń błony śluzowej jelita cienkiego. W badaniach, w których wykorzystano kapsułkę endoskopową, wykazano, że małe dawki NLPZ powodują nadżerki i owrzodzenia jelita cienkiego. Po 2 tygodniach stosowania tych leków w dawkach 75 mg i 500 mg stwierdzono obecność ubytków w błonie śluzowej jelita cienkiego odpowiednio u 55% i 68% badanych^(16,17). W innym badaniu u osób przyjmujących 75 mg ASA wykazano jeszcze większy odsetek nadżerek i owrzodzeń jelita cienkiego, sięgający nawet 90%⁽¹⁸⁾. Niestety, dodanie do kuracji NLPZ leku z grupy IPP nie zapobiega wystąpieniu nadżerek i owrzodzeń w jelicie cienkim. Odsetek osób z uszkodzeniem błony śluzowej jelita cienkiego w trakcie leczenia (NLPZ + IPP) jest wyższy niż w grupie przyjmującej tylko leki z grupy NLPZ⁽¹⁹⁾. Połączenie tych leków powoduje uszkodzenie jelita cienkiego w mechanizmie dysbiozy. Dlatego probiotyki mogą stanowić cenne uzupełnienie terapii IPP, korygując to zjawisko.

Reumatolog

W ciągu ostatnich kilku lat ukazało się kilka zaleceń europejskich i międzynarodowych dotyczących leczenia bólu i stosowania NLPZ w chorobach reumatycznych. Przyjmowanie IPP od pierwszego dnia stosowania NLPZ jest uzależnione od typu NLPZ, czasu ich zażywania i występowania czynników ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego. W 2011 roku pojawiły się rekomendacje dotyczące terapii NLPZ w chorobach reumatycznych, w których można stosować niselektywne NLPZ bez IPP przy małym ryzyku powikłań ze strony przewodu pokarmowego i układu sercowo-naczyniowego. We wszystkich innych przypadkach niselektywne NLPZ powinny być łączone z IPP. U chorych z niskim ryzykiem powikłań ze strony układu

classical NSAIDs, can cause a 10-fold reduction in the risk of ulceration⁽¹⁴⁾. Such management is more effective than the use of selective NSAIDs alone. Cochrane meta-analysis (2002) showed that PPIs reduce the risk of endoscopically-confirmed ulceration in NSAID-treated patients by 60%⁽¹⁵⁾. The use of these agents is also associated with an increased risk of lower gastrointestinal complications. Diagnosis, prevention and treatment of small intestinal lesions are serious problems. Studies using endoscopic capsule showed that even low NSAID doses can cause small bowel erosions and ulcerations. Small bowel mucosal lesions were detected in 55% and 68% of patients after a 2-week therapy using NSAID doses of 75 mg and 500 mg, respectively^(16,17). Another study in patients receiving ASA at a dose of 75 mg showed even higher percentage of small bowel erosions and ulcerations of up to 90%⁽¹⁸⁾. Unfortunately, combining NSAID therapy with PPIs does not prevent the formation of small bowel erosions and ulcerations. The percentage of patients with treatment-induced small bowel mucosal damage (NSAIDs + PPIs) is higher compared to patients receiving NSAID monotherapy⁽¹⁹⁾. Combination of both these agents causes small bowel damage as a result of dysbiosis. Therefore, probiotics can be a valuable addition to PPI therapy and eliminate this phenomenon.

Rheumatologist

Several European and international recommendations on pain management and the use of NSAIDs in rheumatic diseases have been released in the last few years. PPI therapy initiation on the first day of NSAID treatment depends on the type of NSAIDs, therapy duration and gastrointestinal risk factors. According to 2011 recommendations for the use of NSAIDs in rheumatic diseases, non-selective NSAIDs can be administered without PPIs in the case of low gastrointestinal and cardiovascular risk. In all other cases, non-selective NSAIDs should be combined with PPIs. Selective COX-2 inhibitors, such as celecoxib, which can be administered also at high risk of gastrointestinal complications and low risk of cardiovascular complications if combined with PPIs, may be used alone in patients with low risk of cardiovascular complications and medium risk of gastrointestinal complications. The following were considered risk factors for gastrointestinal complications: previous upper gastrointestinal incidents, age ≥ 65 years, chronic use of NSAIDs and concomitant use of aspirin/anticoagulant/glucocorticoids⁽²⁰⁾. The 2012 European recommendations for the treatment of pain in rheumatic diseases recommend the use of paracetamol as first-line therapy in rheumatic diseases and, in the absence of efficacy, inclusion of NSAIDs. If NSAID use is necessary, they should be combined with PPIs⁽²¹⁾. It should be emphasised that the use of NSAIDs in a number of rheumatic diseases proves an efficacious form of treatment, and not only pain management. Such diseases include axial spondyloarthropathies, where NSAIDs are recommended for first-line therapy

sercowo-naczyniowego i średnim ryzykiem ze strony przewodu pokarmowego można stosować bez IPP selektywne inhibitory COX-2, takie jak celekoksyb, który można przyjmować również w przypadku wysokiego ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego i niskiego ryzyka powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, ale w połączeniu z IPP. Za czynniki ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego uznano: wcześniejsze incydenty z górnego odcinka przewodu pokarmowego, wiek ≥ 65 lat, przewlekłe przyjmowanie NLPZ oraz jednoczesne stosowanie aspiryny/antykoagulantu/glikokortykosteroidów⁽²⁰⁾. W 2012 roku ukazały się europejskie rekomendacje dotyczące leczenia bólu w chorobach reumatycznych, w których zaleca się stosowanie paracetamolu jako leku pierwszego rzutu w leczeniu bólu w chorobach reumatycznych, a w przypadku braku jego skuteczności dołączenie NLPZ. W razie konieczności przyjmowania NLPZ zaleca się je łączyć z IPP⁽²¹⁾. Należy podkreślić, że w wielu schorzeniach reumatycznych stosowanie NLPZ jest skuteczną formą leczenia choroby, a nie tylko leczeniem bólu występującego w chorobie. Do takich schorzeń zaliczają się spondyloartropatie osiowe, w których zaleca się przyjmowanie w pierwszym rzucie NLPZ jako leków modyfikujących przebieg choroby⁽²²⁾. Wykazano podobną skuteczność w hamowaniu progresji zmian radiologicznych różnych leków z grupy NLPZ, m.in. celekoksybu w dawce 200 mg i 400 mg dziennie, diklofenaku w dawce 150 mg dziennie i ketoprofenu w dawce 200 mg dziennie⁽²³⁾. NLPZ w spondyloartropatiach powinny być stosowane w sposób ciągły, gdyż zwiększa to ich skuteczność^(24,25). Wykazano również, że terapia NLPZ powinna być kontynuowana w tych chorobach po włączeniu leczenia biologicznego inhibitorami TNF- α , gdyż daje to większą szansę na utrzymanie remisji wolnej od leków biologicznych⁽²⁶⁾. Ciekawą są także wyniki badania populacyjnego, w którym udokumentowano zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa przyjmujących NLPZ przez ponad 12 miesięcy⁽²⁷⁾. NLPZ zalecane są też w leczeniu ostrego zapalenia stawów w przebiegu dny moczanowej i innych krystalopatii. Według najnowszych zaleceń dotyczących leczenia ostrego ataku dny moczanowej NLPZ są lekami pierwszego rzutu, a ich skuteczność porównywalna jest do glikokortykosteroidów i kolchicyny, przy znacznie mniejszej toksyczności. Skuteczność naproksenu w dawce 2×500 mg dziennie przez 5 dni w przerwaniu ataku dny moczanowej porównywalna jest do skuteczności prednizolonu w dawce 35 mg dziennie przez 5 dni⁽²⁸⁾.

PYTANIE 2.: CZY FORMA PODANIA NLPZ MA ZNACZENIE DLA USZKODZENIA BŁONY ŚLIZOWEJ PRZEWODU POKARMOWEGO?

Gastroenterolog

Codziennie ponad 30 milionów ludzi na świecie (40% po 60. roku życia) stosuje NLPZ w leczeniu bólu oraz w przypadku

as disease-modifying drugs⁽²²⁾. Similar efficacy in inhibiting progression of radiological lesions was shown for different NSAIDs, such as celecoxib 200 mg and 400 mg/day, diclofenac 150 mg/day and ketoprofen 200 mg/day⁽²³⁾. Spondyloarthropathies require continuous NSAID administration as this increases their efficacy^(24,25). It was also shown that NSAID therapy should be continued after the inclusion of biological therapy with TNF- α inhibitors as this increases the probability of maintaining remission without the use of biological agents⁽²⁶⁾. Interestingly, a population study showed reduced risk of cardiovascular complications in patients with ankylosing spondylitis who received NSAIDs for more than 12 months⁽²⁷⁾.

NSAIDs are also recommended for the treatment of acute gouty arthritis and other crystalopathies. According to the latest recommendations for the treatment of acute gout attacks, NSAIDs are first-line therapy, and their efficacy is comparable to that of glucocorticosteroids and colchicines, with significantly lower toxicity. The efficacy of naproxen at a dose 2×500 mg/day for 5 days in the treatment of gout attack was comparable to the efficacy of prednisone at a dose of 35 mg/day for 5 days⁽²⁸⁾.

QUESTION 2: IS GASTROINTESTINAL MUCOSAL DAMAGE DEPENDENT ON THE METHOD OF NSAID ADMINISTRATION?

Gastroenterologist

Every day, more than 30 million people worldwide (40% over 60 years of age) use NSAIDs to manage pain and raised temperature⁽²⁹⁾. High availability of these drugs as well as insufficient knowledge regarding their limitations, dosage, duration of use and the form of administration, represent a serious threat to patients. Therefore, doctors of various specialities have to make very prudent therapeutic decisions regarding the use of NSAIDs. On the one hand, the risk of gastrointestinal complications is independent of the dosage form (it does not matter whether a patient receives conventional tablets, enteral therapy or suppositories) as the damaging effects of NSAIDs on the gastrointestinal tract are due to their systemic, rather than local, effects. On the other hand, rectal or parenteral (intramuscular, intravenous) use of NSAIDs does not improve the quality of analgesia, but it reduces the incidence of adverse effects compared to the same NSAID administered orally. According to European experts' recommendations on rheumatic diseases, NSAIDs and their route of administration should be tailored to each patient in terms of strength, duration of action, the type of disease and concomitant diseases as well as contraindications⁽²⁰⁾. Similar recommendations apply to the treatment of inflammatory joint diseases, i.e. NSAIDs should be used with particular caution⁽²¹⁾. According to ACR, oral acetaminophen and topical (not systemic) NSAIDs are first-line therapy for the treatment of knee and hand osteoarthritis.

wystąpienia stanów podgorączkowych⁽²⁹⁾. Duża dostępność tych leków oraz brak wystarczającej wiedzy dotyczącej ich ograniczeń, wielkości dawek, czasu stosowania i formy przyjmowania stanowią poważne zagrożenie dla pacjentów. Skłania to lekarzy różnych specjalności do podejmowania bardzo rozważnych decyzji terapeutycznych w zakresie stosowania NLPZ. Z jednej strony niebezpieczeństwo powikłań ze strony przewodu pokarmowego nie zależy od formy leku (nie ma znaczenia, czy pacjent przyjmuje tabletki zwykłe, dojelitowe czy czopki), ponieważ uszkadzający wpływ NLPZ na przewód pokarmowy wynika z ich systemowego, a nie miejscowego działania. Z drugiej strony stosowanie NLPZ doodbytniczo lub drogą parenteralną (domięśniowo, dożylnie) nie powoduje poprawy jakości analgezji, ale zmniejsza częstość występowania objawów niepożądanych w porównaniu z tym samym NLPZ podawanym doustnie. Zgodnie z zaleceniami europejskich ekspertów w chorobie reumatycznej NLPZ oraz jego droga podania powinny być dobierane indywidualnie dla każdego pacjenta pod kątem siły i czasu działania leku, rodzaju choroby oraz schorzeń współistniejących i ewentualnych przeciwwskazań⁽²⁰⁾. Podobne zalecenia dotyczą leczenia w chorobach zapalnych stawów, tzn. NLPZ powinny być stosowane z rozwagą i wyjątkową ostrożnością⁽²¹⁾. Według ACR lekami pierwszego rzutu w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów rąk i kolanowych są acetaminofen w postaci doustnej i NLPZ stosowane miejscowo, a nie ogólnie. U chorych powyżej 75. roku życia ACR zaleca przede wszystkim NLPZ podawane miejscowo, a tylko w wyjątkowych przypadkach doustnie⁽³⁰⁾.

Reumatolog

W chorobach reumatycznych najczęściej występuje ból przewlekły, dlatego w większości z nich zaleca się stosowanie doustnej postaci NLPZ, których stężenie terapeutyczne, a zatem efekt przeciwbólowy, utrzymuje się przez całą dobę. Inne formy stosowania NLPZ zalecane są głównie u pacjentów z ostrym bólem, kiedy trzeba go szybko przerwać, np. w bólach pooperacyjnych, a w chorobach reumatycznych tylko w przypadku ostrego bólu występującego w rwie kulszowej czy w złamaniu osteoporotycznym. Natomiast objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego są wynikiem mechanizmu działania NLPZ i nie zależą od drogi ich podania. NLPZ powodują hamowanie cyklooksygenazy, co prowadzi do zmniejszenia syntezy prostaglandyn. Prostaglandyny wykazują w przewodzie pokarmowym działanie cytoprotekcyjne, polegające na poprawie przepływu krwi przez błonę śluzową żołądka, stabilizacji błon lizosomalnych, pobudzeniu odnowy nabłonka powierzchniowego, stymulowaniu uwalniania dwuwęglanów oraz zwiększeniu wydzielania śluzu. Dodatkowo dochodzi do wzrostu śluzówkowej syntezy leukotrienów (głównie leukotrienu B4 w środowisku okołonaczyniowym, co może wpływać na adhezję leukocytów do śródbłonka), zmniejszenia wydzielania śliniankowego EGF, wzrostu syntezy histaminy oraz bezpośredniego uszkodzenia naczyń

In patients over 75 years of age, ACR primarily recommends topical NSAIDs, whereas oral NSAIDs are acceptable only in exceptional cases⁽³⁰⁾.

Rheumatologist

Rheumatic patients usually experience chronic pain, therefore most of them are recommended oral NSAIDs with therapeutic levels, and thus the analgesic effects, maintained for 24 hours. Other NSAID dosage forms are mainly recommended in patients with acute pain, which needs to be immediately managed, e.g. in postoperative pain; in rheumatic diseases, but only in the case of acute pain associated with sciatic neuralgia or in osteoporotic fracture. The gastrointestinal adverse effects result from the mechanism of action of NSAIDs and are independent of the route of administration. NSAIDs inhibit cyclooxygenase, and thus reduce prostaglandin synthesis. Prostaglandins exhibit gastric cytoprotection by enhancing blood flow through the gastric mucosa, stabilising lysosomal membrane, stimulating surface epithelial regeneration and bicarbonate release as well as increasing mucous production. Additionally, increased mucosal synthesis of leukotrienes (mainly leukotriene B4 in the perivascular environment, which may affect leukocyte adherence to endothelium), reduced EGF secretion from the salivary glands, increased histamine synthesis and direct vascular damage in the mucosa occur⁽³¹⁾. NSAIDs reduce mucosal blood flow via formation of 'white thrombi' in the mucosal microcirculation, which leads to cellular ischaemia. Due to safety concerns, drugs with longer plasma half-life, such as piroxicam, are not recommended in patients over 65 years of age as they can increase the incidence of adverse effects, which may persist after treatment discontinuation. In 2008, recommendations for the medical management of osteoarthritis were developed by the American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS)⁽³²⁾, and the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)⁽³³⁾ in Europe. They were later confirmed in 2012 ACR recommendations⁽³⁰⁾. According to these guidelines, acetaminophen and NSAIDs given by the topical (not systemic) route are first-line therapy in knee and hand osteoarthritis. Adverse effects following topical use of NSAIDs are usually very mild, observed in about 10–15% of patients, and these primarily include skin reactions (rash and pruritus at the site of administration); gastrointestinal symptoms are very rare, which is typical for a large safety profile of this type of treatment⁽³⁴⁾.

A meta-analysis of 14 clinical trials using NSAIDs in 1500 patients with chronic musculoskeletal diseases showed high efficacy of topical NSAIDs in reducing pain by nearly 50% after a 2-week therapy, with statistically significant improvement compared to placebo. No statistically significant efficacy differences were shown in 764 patients receiving topical NSAIDs compared to oral NSAIDs⁽³⁵⁾. Safety and efficacy of topical NSAIDs in acute pain were also assessed in clinical trials. A meta-analysis of 26 studies in 2853 patients

blony śluzowej⁽³¹⁾. NLPZ powodują zmniejszenie przepływu śluzówkowego przez powstawanie tzw. białych skrzepów w mikrokrążeniu śluzówkowym, w wyniku czego dochodzi do niedokrwienia komórek. U osób starszych, powyżej 65. roku życia, ze względów bezpieczeństwa nie zaleca się stosowania leków o długim okresie półtrwania, np. piroksykamu, z uwagi na możliwość częstszego występowania objawów niepożądanych i utrzymywania się ich po odstawieniu leku. W 2008 roku American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS)⁽³²⁾, a w Europie National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)⁽³³⁾ opracowały zalecenia dotyczące farmakologicznego leczenia choroby zwyrodnieniowej. Zostały one potwierdzone w rekomendacjach ACR w 2012 roku⁽³⁰⁾. Zgodnie z tymi wytycznymi lekami pierwszego rzutu (pierwszej linii) w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów rąk i kolanowych jest acetaminofen doustnie i NLPZ stosowane miejscowo, a nie ogólnie. Objawy niepożądane po zastosowaniu miejscowym NLPZ, zwykle bardzo łagodne, obserwuje się u około 10–15% chorych i są to przede wszystkim objawy skórne (wysypka i świąd w miejscu zastosowania), natomiast bardzo rzadko występują objawy ze strony przewodu pokarmowego, co cechuje duży profil bezpieczeństwa takiego leczenia⁽³⁴⁾. Metaanaliza 14 badań klinicznych z użyciem NLPZ w przewlekłych chorobach układu mięśniowo-szkieletowego z udziałem 1500 pacjentów wykazała wysoką skuteczność miejscowo stosowanych NLPZ w redukcji odczuwanego bólu o blisko 50% po 2 tygodniach leczenia ze znamienne statystyczną poprawą w porównaniu z placebo. U 764 chorych, u których stosowano miejscowe NLPZ, w porównaniu z doustnymi NLPZ nie zaobserwowano różnic znamienne statystycznych pod względem skuteczności⁽³⁵⁾. W badaniach klinicznych oceniano również bezpieczeństwo i skuteczność stosowania miejscowego NLPZ w ostrym bólu. Metaanaliza wyników 26 badań z 2853 chorymi wykazała 50-procentowe zmniejszenie odczuwanego bólu po 7 dniach stosowania tych leków i były to różnice znamienne statystycznie w porównaniu z placebo. W trzech badaniach z udziałem 433 chorych stosujących doustne NLPZ w porównaniu ze stosującymi miejscowo NLPZ nie wykazano różnic w skuteczności między grupami. Natomiast miejscowe zdarzenia niepożądane, ogólne objawy niepożądane, jak również wyłączenia z badania z powodu przyjmowanych leków w grupie chorych stosujących NLPZ miejscowo były porównywalne z placebo⁽³⁶⁾.

PYTANIE 3.: CZY OSŁONA INHIBITORAMI POMPY PROTONOWEJ POWINNA BYĆ STOSOWANA W PRZYPADKU PRZEWLEKŁEGO PRZYJMOWANIA ASPIRYNY?

Gastroenterolog

Aspiryna jest skuteczna w większości typów bólu o natężeniu łagodnym do umiarkowanego. W odróżnieniu od

showed a 50% reduction in pain after a 7-day NSAID therapy, with statistically significant differences compared to placebo. Three trials involving 433 patients receiving oral NSAIDs showed no efficacy differences compared to topical NSAIDs. Local adverse events, general adverse reactions as well as exclusion from the study due to the received medications in the group of patients using topical NSAIDs were comparable to placebo⁽³⁶⁾.

QUESTION 3: SHOULD WE USE PROTON PUMP INHIBITOR COVER IN CHRONIC ASPIRIN THERAPY?

Gastroenterologist

Aspirin is effective for most types of mild to moderate pain. Unlike other NSAIDs, single doses of aspirin irreversibly inhibit both forms of cyclooxygenase (COX-1 and COX-2), and thus, reduce platelet aggregation. New platelets must be resynthesised in order to restore normal time of blood clotting. High doses or chronic use of aspirin can cause gastrointestinal adverse effects. Antiplatelet monotherapy causes an approximately two-fold increase in the incidence of upper gastrointestinal bleeding. The increased risk of upper gastrointestinal bleeding is mainly due to an impaired platelet involvement in gastric mucosal haemostasis in the first place, whereas the inhibited production of gastroprotective prostaglandins by antiplatelet agents, such as ASA, is a secondary cause⁽³⁷⁾. Upper gastrointestinal bleeding can be prevented by an inclusion of PPIs in antiplatelet monotherapy or dual therapy. Guidelines of the Polish Working Group appointed by internal medicine, cardiology and gastroenterology consultants recommend the use of PPIs in patients chronically receiving aspirin in the following cases:

1. previous history of ulcer disease;
2. previous gastrointestinal bleeding;
3. the need for dual antiplatelet therapy;
4. the need for combined anticoagulant therapy;
5. coexistence of at least two risk factors (age ≥ 60 years, glucocorticosteroid therapy, signs of dyspepsia or gastroesophageal reflux disease). Other risk factors, which were not included in the US consensus, such as chronic kidney disease, female gender and chronic use of NSAIDs, are also taken into account in Polish recommendations⁽³⁸⁾.

Rheumatologist

Aspirin is not recommended for the treatment of most rheumatic diseases due to short duration of action and low efficacy with high risk of gastrointestinal complications. Rheumatic fever and post-streptococcal arthritis in children are the only indications for aspirin. However, recent studies have shown that similar therapeutic effects in this group of diseases can be achieved using naproxen with a more convenient dosage form and a greater gastrointestinal safety profile⁽³⁹⁾.

innych NLPZ pojedyncze dawki aspiryny nieodwracalnie hamują obie formy cyklooksigenazy (COX-1 i COX-2), a co za tym idzie – zmniejszają agregację płytek krwi. Nowe płytki muszą zostać ponownie zsyntetyzowane, aby czas krzepnięcia krwi powrócił do normy. Wysokie dawki lub przewlekłe stosowanie aspiryny mogą być przyczyną wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Leczenie przeciwplatek tylko jednym lekiem powoduje około dwukrotny wzrost częstości krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego (GOPP). Wzrost ryzyka krwawienia z GOPP wynika przede wszystkim z upośledzonego udziału płytek w hemostazie na terenie błony śluzowej żołądka, a dopiero w drugiej kolejności z hamowania produkcji gastroprotekcyjnych prostaglandyn przez leki przeciwplatekowe, takie jak ASA⁽³⁷⁾. Krwawieniu z GOPP można zapobiegać, dołączając do leczenia przeciwplatekowego w monoterapii lub terapii podwójnej IPP. Aktualne wytyczne polskiej Grupy Roboczej powołanej przez konsultantów z dziedziny chorób wewnętrznych, kardiologii i gastroenterologii zalecają stosowanie IPP u pacjentów przyjmujących stale aspirynę w przypadku:

1. wcześniejszej choroby wrzodowej w wywiadzie;
2. przebytego krwawienia z przewodu pokarmowego;
3. konieczności przyjmowania podwójnej terapii przeciwplatekowej;
4. konieczności przyjmowania skojarzonej terapii z antykoagulantem;
5. współistnienia co najmniej dwóch spośród następujących czynników ryzyka: wiek ≥ 60 lat, leczenie glikokortykosteroidami, obecność objawów dyspepsji lub choroby refluksowej przełyku. Zalecenia polskie uwzględniają także inne czynniki ryzyka, nieujęte w konsensusie amerykańskim, takie jak: przewlekła choroba nerek, płęć żeńska, przewlekłe stosowanie NLPZ⁽³⁸⁾.

Reumatolog

Aspiryna nie jest zalecana w leczeniu większości chorób reumatycznych ze względu na krótki czas działania i małą skuteczność przy wysokim ryzyku powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Jedynym zaleceniem do stosowania aspiryny jest gorączka reumatyczna i postreptokokowe zapalenie stawów u dzieci. Niemniej ostatnie badania wykazały, że podobne efekty terapeutyczne w tej grupie schorzeń można uzyskać przez zastosowanie naproksenu, który ma wygodniejszą formę dawkowania i większy profil bezpieczeństwa w stosunku do przewodu pokarmowego⁽³⁹⁾.

W zapalnych chorobach reumatycznych występują wcześniejsze zmiany miażdżycowe, będące wskazaniem do stosowania kardioprotekcyjnych dawek aspiryny, a w niektórych chorobach częściej współistnieje zespół metaboliczny, np. dna moczanowa czy łuszczykowe zapalenie stawów. Z kolei choroba zwyrodnieniowa dotyczy w większości populacji osób powyżej 65. roku życia ze współistniejącymi schorzeniami układu

Previous atherosclerotic lesions occur in inflammatory rheumatic diseases, which are an indication for the use of cardioprotective aspirin doses, while metabolic syndrome such as gout or psoriatic arthritis more often coexist in some diseases. Osteoarthritis mostly affects population over 65 years of age with concomitant cardiovascular diseases requiring chronic administration of low aspirin doses. According to recent studies chronic use of cardioprotective aspirin doses increases the risk of gastrointestinal complications. International recommendations suggest PPI inclusion in all patients receiving long-term NSAID therapy, whereas PPI use with cardioprotective aspirin doses should be limited to patients with risk factors of gastrointestinal complications. This is due to the fact that PPIs reduce the cardioprotective efficacy of aspirin^(40–42).

QUESTION 4: WHAT IS HIGH NSAID DOSE AND WHEN TO USE IT?

Gastroenterologist

There is no better way to prevent NSAID-induced gastrointestinal complications, but to avoid these drugs, if possible. If NSAID inclusion is necessary, the lowest effective dose should be used.

Rheumatologist

In rheumatic diseases, the use of high NSAID doses should be limited to several indications:

- short-term therapy to treat acute gout attack;
- short-term treatment of acute pain, e.g. osteoporotic bone fractures, in sciatic neuralgia;
- long-term therapy in the case of diagnosed axial spondyloarthritis of high clinical activity, with increased erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP). According to ASAS (Assessment of SpondyloArthritis) recommendations, high NSAID doses used in axial spondyloarthropathies should be equivalent to daily diclofenac doses (150 mg, up to 200 mg) (Tab. 1).

The lowest effective NSAID doses are recommended in other cases.

QUESTION 5: IS PATIENT'S AGE IMPORTANT FOR NSAID USE?

Gastroenterologist

General NSAID therapeutic principles in the elderly are based on American Geriatrics Society (AGS) recommendations, which are based on the available publications. Elderly patients are more prone to adverse effects and drug complications. The use of NSAIDs can be considered only in

NLPZ NSAID	Dawka równoważna 150 mg diklofenaku Dose equivalent to 150 mg of diclofenac	Maksymalna dawka stosowana w osiowych spondyloartropatiach (mg) Maximum dose used in axial spondyloarthropathies (mg)	Dawka optymalna (mg) Optimal dose (mg)
Diklofenak <i>Diclofenac</i>	–	150–200	150
Naproksen <i>Naproxen</i>	1000	1000–1500	1000
Aceklofenak <i>Aceclofenac</i>	200	200	200
Celekoksyb <i>Celecoxib</i>	400	400	400
Etodolak <i>Etodolac</i>	600	600	600
Etorikoksyb <i>Etoricoxib</i>	90	90–120	90
Flurbiprofen <i>Flurbiprofen</i>	200	200–300	200
Ibuprofen <i>Ibuprofen</i>	2400	2400	2400
Indometacyna <i>Indomethacin</i>	150	150–200	150
Ketoprofen <i>Ketoprofen</i>	200	200	200
Meloksykam <i>Meloxicam</i>	15	15	15
Nimesulid <i>Nimesulide</i>	200	200	200
Fenylbutazon <i>Phenylbutazone</i>	400	400	400
Piroksyjam <i>Piroxicam</i>	20	20	20
Tenoksyjam <i>Tenoxicam</i>	20	25	20

Tab. 1. Zalecane dawki NLPZ w leczeniu osiowych spondyloartropatii⁽⁴³⁾

Tab. 1. Recommended NSAID doses for the treatment of axial spondyloarthropathies⁽⁴³⁾

sercowo-naczyniowego wymagającymi przewlekłego przyjmowania małych dawek aspiryny. Według najnowszych badań przewlekłe stosowanie kardiooprotekcyjnych dawek aspiryny zwiększa ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Rekomendacje międzynarodowe zalecają dołączenie IPP u wszystkich chorych przyjmujących przewlekłe NLPZ. Natomiast stosowanie IPP przy przyjmowaniu tylko kardiooprotekcyjnych dawek aspiryny powinno być ograniczone do chorych, u których występują czynniki ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Wynika to z faktu, że IPP zmniejszają kardiooprotekcyjną skuteczność aspiryny^(40–42).

PYTANIE 4.: CO TO JEST DUŻA DAWKA NLPZ I KIEDY NALEŻY JĄ STOSOWAĆ?

Gastroenterolog

Nie ma lepszego sposobu zapobiegania powikłaniom żołądkowo-jelitowym wywołanym przez NLPZ niż unikanie tych leków, o ile to możliwe. Jeśli wprowadzenie NLPZ jest konieczne, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

properly selected elderly patients. NSAIDs are indicated when other treatment methods are ineffective, and the benefit risk ratio is positive for the patient. Elderly patients should always receive PPIs to minimise the risk of gastrointestinal complications and be regularly assessed for adverse reactions, such as gastrointestinal damage⁽⁴⁴⁾. NSAIDs are used by 40% of patients over 60 years of age. Unpleasant gastrointestinal symptoms, such as discomfort, abdominal pain, nausea and vomiting, are reported by up to 50% of patients. Submucosal blood extravasation can be endoscopically identified in nearly all, erosions in half and ulcerations in one-fifth of NSAID-treated patients. Advancing age is characterised by impairment in the function of all organs, therefore elderly patients should receive lower NSAID doses⁽⁴⁵⁾.

Rheumatologist

According to the generally applicable principles for rheumatic diseases, the use of NSAIDs in rheumatic patients over 65 years of age requires special caution. Elderly patients are at increased risk of renal complications due to reduced glomerular filtration as well as gastrointestinal and

Reumatolog

W przypadku chorób reumatycznych stosowanie dużych dawek NLPZ jest ograniczone do kilku wskazań:

- krótkotrwała terapia w celu przerwania ataku dny moczanowej;
- krótkotrwała terapia w przypadku wystąpienia bólu ostrego, np. przy złamaniu kości w przebiegu osteoporozy, w tzw. rwie kulszowej;
- długotrwała terapia w przypadku rozpoznania spondyloartropatii osiowej o dużej aktywności klinicznej z podwyższonymi wartościami odczynu opadania krwinek (OB) i stężenia białka ostrej fazy (CRP). Zgodnie z rekomendacjami ASAS (Assessment of SpondyloArthritis) duże dawki NLPZ stosowane w osiowych spondyloartropatiach powinny odpowiadać dawce dobowej diklofenaku (150 mg, maksymalnie 200 mg) (tab. 1).

W pozostałych przypadkach zaleca się stosowanie u pacjenta najmniejszej skutecznej dawki NLPZ.

PYTANIE 5.: CZY WIEK PACJENTA MA ZNACZENIE W PRZYPADKU STOSOWANIA NLPZ?

Gastroenterolog

Ogólne zasady leczenia NLPZ u osób w wieku podeszłym opierają się na zaleceniach American Geriatrics Society (AGS), opracowanych na podstawie dostępnych publikacji. Osoby w wieku podeszłym są częściej narażone na występowanie objawów niepożądanych, a także powikłań związanych z lekami. NLPZ mogą być rozważane jedynie u ściśle wybranych pacjentów w wieku podeszłym. Wskazaniem do ich stosowania jest sytuacja, gdy inne metody lecznicze są nieskuteczne, a ocena ryzyka w stosunku do zysków jest korzystna dla pacjenta. Chorzy w wieku podeszłym powinni zawsze przyjmować IPP w celu minimalizowania ryzyka powikłań z przewodu pokarmowego i być regularnie oceniani pod kątem objawów niepożądanych, takich jak objawy uszkodzenia przewodu pokarmowego⁽⁴⁴⁾. NLPZ stosuje 40% osób po 60. roku życia. Aż do 50% leczonych tymi lekami zgłasza przykre objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak dyskomfort i bóle w jamie brzusznej, zgaga, nudności i wymioty. Endoskopowo prawie u wszystkich przyjmujących NLPZ można stwierdzić podśluzówkowe wynacznienie krwi, u około połowy nadżerki, a u jednej piątej owrzodzenia. Z wiekiem dochodzi do upośledzenia funkcji wszystkich narządów w ustroju, w związku z czym u osób w wieku podeszłym stosowane dawki NLPZ powinny być niższe⁽⁴⁵⁾.

Reumatolog

Zgodnie z ogólnie obowiązującymi zasadami w chorobach reumatycznych stosowanie NLPZ u pacjentów z chorobami reumatycznymi w wieku powyżej 65 lat wymaga szczególnej ostrożności. U starszych chorych wzrasta ryzyko

cardiovascular complications. NSAIDs should be always combined with PPIs in order to reduce the risk of gastrointestinal complications. Cardioprotective aspirin doses also increase the risk of gastrointestinal complications. Possible interactions with medications received due to comorbidities are an additional factor increasing NSAID toxicity in elderly patients. It should also be noted that the use of PPIs reduces the antiplatelet efficacy of clopidogrel. Furthermore, the elderly can make errors in NSAID dosing, which limits the control over patients' safety. Basic principles limiting the risk of cardiovascular complications in the elderly include:

- administration of cardioprotective aspirin doses ≥ 2 hours prior to NSAID dose;
- avoiding NSAIDs for 3–6 weeks after acute cardiovascular incident or procedure;
- constant blood pressure monitoring;
- administration of low doses of NSAIDs with short half-life and avoiding sustained-release preparations⁽⁴⁶⁾.

QUESTION 6: CAN WE COMBINE NSAIDS WITH ACETYLSALICYLIC ACID AND PROTON PUMP INHIBITOR?

Gastroenterologist

It should be emphasised that combining two NSAIDs is not advised due to a doubtful increase in the therapeutic efficacy and a certain increase in the risk of adverse effects. Combining aspirin and NSAIDs increases the risk of gastrointestinal adverse effects, such as ulcerations, which justifies the use of an antiulcerous agent during NSAID therapy. Furthermore, the use of ibuprofen in patients receiving aspirin is likely to reduce its antiplatelet activity. PPI-induced increase in pH can decrease ASA bioavailability. The risk of myocardial infarction and stroke, regardless of age, gender, diabetes and heart failure, was higher in the PPI-treated group. Such effects were not found for H₂-blockers. Previous studies were inconclusive; the largest study showed decreased antiplatelet effects of ASA. Inclusion of PPIs in patients receiving ASA (75 mg/day) due to first myocardial infarction increased the risk of cardiovascular events⁽⁴⁷⁾. As for other NSAIDs, the Food and Drug Administration (FDA) recommends, due to insufficient data, the use of analgesics which do not reduce the efficacy of aspirin and cardiovascular prevention⁽⁴⁸⁾. Ibuprofen is considered the safest NSAID, while piroxicam has the highest risk of complications. A meta-analysis assessing the relative risk of gastrointestinal complications confirmed that these are four times less common in the case of ibuprofen compared to ketoprofen and up to 9 times less common compared to azapropazone. Concomitant treatment with steroids or anticoagulants reduces the safety of NSAID therapy. Upper gastrointestinal bleeding can

powikłań ze strony nerek w związku ze zmniejszoną filtracją nerkową, układu pokarmowego i sercowo-naczyniowego. W celu zmniejszenia ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego NLPZ należy zawsze przyjmować wraz z IPP. Stosowanie kardioprotekcyjnych dawek aspiryny również zwiększa ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Dodatkowym czynnikiem zwiększającym toksyczność NLPZ u osób w podeszłym wieku jest możliwość interakcji z lekami przyjmowanymi z powodu innych schorzeń współistniejących. Należy także pamiętać, że stosowanie IPP zmniejsza skuteczność przeciwplateletową klopidogrelu. Ponadto osoby starsze mogą popełniać błędy w dawkowaniu NLPZ, co ogranicza kontrolę nad bezpieczeństwem pacjenta. Do podstawowych zasad ograniczających możliwość wystąpienia powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego w starszym wieku należą:

- przyjmowanie kardioprotekcyjnych dawek aspiryny ≥ 2 godziny przed przyjęciem NLPZ;
- nieprzyjmowanie NLPZ w ciągu 3–6 miesięcy od ostrego incydentu lub procedury sercowo-naczyniowej;
- stałe monitorowanie i kontrola ciśnienia tętniczego;
- stosowanie małych dawek NLPZ o krótkim okresie półtrwania i unikanie preparatów o przedłużonym uwalnianiu⁽⁴⁶⁾.

PYTANIE 6.: CZY MOŻNA ŁĄCZYĆ NLPZ Z KWASEM ACETYLOSALICYLOWYM I INHIBITORAMI POMPY PROTONOWEJ?

Gastroenterolog

Trzeba podkreślić, że łączne podawanie dwóch NLPZ jest błędem, gdyż wątpliwe jest uzyskanie dzięki temu większej skuteczności terapeutycznej, natomiast na pewno zwiększa to ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych. Łączenie aspiryny z NLPZ nasila ryzyko działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Pacjent należy wówczas do grupy zwiększonego ryzyka powstania wrzodów, co uzasadnia przepisanie mu leku przeciwwrzdodowego na okres przyjmowania NLPZ. Ponadto stosowanie ibuprofenu u pacjentów leczonych aspiryną prawdopodobnie zmniejsza jej działanie antyagregacyjne. Wzrost pH pod wpływem IPP może zmniejszać biodostępność ASA. Ryzyko zawałów i udarów mózgu – niezależnie od wieku, płci, istnienia cukrzycy oraz niewydolności serca – było większe w grupie leczonej IPP. Nie stwierdzono tego efektu dla H₂-blokerów. Dotychczasowe badania są niejednoznaczne; największe z nich wykazało osłabienie przeciwplateletowego działania ASA. U leczonych ASA (75 mg/dobę) z powodu pierwszego zawału serca dołączenie IPP zwiększało ryzyko zdarzeń naczyniowo-sercowych⁽⁴⁷⁾. Jeżeli chodzi o inne NLPZ, to w obliczu braku wystarczających danych Amerykańska Agencja ds. Leków (FDA) zaleca stosowanie środków przeciwbólowych niezmniejszających skuteczności aspiryny zażywanej w prewencji sercowo-naczyniowej⁽⁴⁸⁾. Za najbezpieczniejszy

be prevented using PPI gastroprotection. Absolute indications are used when ASA or other NSAID is combined with clopidogrel, when ASA or other NSAID is administered in a patient with risk factors or clopidogrel is used in a patient with concomitant risk factors⁽⁴⁹⁾.

Rheumatologist

According to current recommendations, concomitant use of two or more NSAIDs in rheumatic diseases is not recommended. The latest recommendations allow to combine NSAIDs with paracetamol and medicinal products with different mechanism of action. For chronic pain, these may include tricyclic antidepressant analgesics.

In 2015, recommendations on the use of NSAIDs in patients with degenerative disease were developed by an international panel of experts in the fields of rheumatology, gastroenterology and cardiology. According to these recommendations, cardioprotective ASA doses combined with PPIs can be included in patients at high risk of gastrointestinal and cardiovascular complications intended to receive NSAIDs. Celecoxib is a recommended NSAID⁽⁵⁰⁾. According to current knowledge, the use of non-selective NSAID in combination with cardioprotective aspirin doses leads to a 2-fold increase in the risk of gastrointestinal bleeding⁽⁵¹⁾. Importantly, the risk of cardiovascular complications with celecoxib in patients with degenerative diseases is comparable to that in patients receiving non-selective NSAIDs⁽⁵²⁾. All non-selective NSAIDs, apart from diclofenac⁽⁵³⁾ and meloxicam⁽⁵⁴⁾, abolish the antiplatelet effects of aspirin. Therefore, celecoxib seems the safest NSAID in patients with degenerative diseases receiving cardioprotective aspirin doses, who are at high risk of gastrointestinal and cardiovascular complications.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication or claim authorship rights to this publication.

uchodzi ibuprofen, a największym ryzykiem powikłań charakteryzuje się piroksydam. Metaanaliza oceniająca względne ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego potwierdziła, że ibuprofen powoduje je czterokrotnie rzadziej niż ketoprofen i aż dziewięciokrotnie rzadziej niż azapropazon. Jednoczesne leczenie steroidami lub antykoagulantami zmniejsza bezpieczeństwo terapii NLPZ. Krwawieniu z GOPP można zapobiegać, stosując gastroprotekcję za pomocą IPP. Bezwzględne wskazania istnieją zawsze, gdy podaje się ASA lub inny NLPZ i klopidogrel, ponadto gdy stosujemy ASA lub inny NLPZ i obecne są czynniki ryzyka oraz przy stosowaniu klopidogrelu ze współistniejącymi czynnikami ryzyka⁽⁴⁹⁾.

Reumatolog

Zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami nie zaleca się jednoczesnego stosowania dwóch lub więcej NLPZ w chorobach reumatycznych. Według najnowszych zaleceń NLPZ można łączyć z paracetamolem i z lekami o innym mechanizmie działania. W przypadku bólu przewlekłego mogą być to trójcykliczne leki antydepresyjne o działaniu przeciwbólowym.

W 2015 roku ukazały się rekomendacje dotyczące stosowania NLPZ u chorych na chorobę zwyrodnieniową opracowane przez międzynarodową grupę ekspertów z dziedziny reumatologii, gastroenterologii i kardiologii. Zgodnie z tymi rekomendacjami u chorych, u których istnieje duże ryzyko wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego i układu sercowo-naczyniowego, a u których chcemy zastosować NLPZ, można łączyć kardioprotekcyjne dawki aspiryny z IPP. Zalecanym lekiem z grupy NLPZ jest celekoksyb⁽⁵⁰⁾. Zgodnie z aktualną wiedzą stosowanie niselektywnego NLPZ razem z kardioprotekcyjnymi dawkami aspiryny zwiększa ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego ponad dwukrotnie⁽⁵¹⁾. Co istotne, ryzyko powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego przy stosowaniu celekoksybu u chorych na chorobę zwyrodnieniową jest porównywalne do ryzyka występującego przy stosowaniu niselektywnych NLPZ⁽⁵²⁾. Z kolei wszystkie niselektywne NLPZ z wyjątkiem diklofenaku⁽⁵³⁾ i meloksykamu⁽⁵⁴⁾ znoszą antyagregacyjne działanie aspiryny. Celekoksyb wydaje się zatem najbezpieczniejszym NLPZ u chorych na chorobę zwyrodnieniową stosujących kardioprotekcyjne dawki aspiryny z wysokim ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego i układu sercowo-naczyniowego.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo / References

- Vane J: Towards a better aspirin. *Nature* 1994; 367: 215–216.
- Vane JR, Botting RM: Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998; 104: 2S–8S.
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G: Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888–1899.
- Singh G, Triadafilopoulos G: Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol Suppl* 1999; 56: 18–24.
- Tamblyn R, Berkson L, Dauphinee WD *et al.*: Unnecessary prescribing of NSAIDs and the management of NSAID-related gastropathy in medical practice. *Ann Intern Med* 1997; 127: 429–438.
- Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ *et al.*: Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999; 282: 1929–1933.
- Laine L: Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastrotest Endosc Clin N Am* 1996; 6: 489–504.
- Singh G: Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 1998; 105: 31S–38S.
- Raskin JB: Gastrointestinal effects of nonsteroidal anti-inflammatory therapy. *Am J Med* 1999; 106: 3S–12S.
- Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ *et al.*: Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1992; 327: 749–754.
- Graham DY, Opekun AR, Willingham FF *et al.*: Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 55–59.
- Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X *et al.*: Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf* 2004; 27: 411–420.
- Woroń J, Wordliczek J, Filipczak-Bryniarska I *et al.*: Powikłania farmakoterapii bólu. *Anestezjol Ratow* 2008; 2: 177–184.
- Brown TJ, Hooper L, Elliott RA *et al.*: A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modelling. *Health Technol Assess* 2006; 10: iii–iv, xi–xiii, 1–183.
- Rostom A, Dube C, Wells G *et al.*: Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD002296.
- Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B *et al.*: Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 133–141.
- Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A *et al.*: A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology* 2005; 128: 1172–1178.
- Shiotani A, Haruma K, Nishi R *et al.*: Randomized, double-blind, pilot study of geranylgeranylacetone versus placebo in patients taking low-dose enteric-coated aspirin. Low-dose aspirin-induced small bowel damage. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 292–298.
- Hawkey CJ, Ell C, Simon B *et al.*: Less small-bowel injury with lumiracoxib compared with naproxen plus omeprazole. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 536–544.
- Burmester G, Lanasa A, Biasucci L *et al.*: The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 818–822.
- Whittle SL, Colebatch AN, Buchbinder R *et al.*: Multinational evidence-based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e Initiative. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 1416–1425.
- Braun J, van der Berg R, Baraliakos X *et al.*: 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 896–904.

23. van der Berg R, Baraliakos X, Braun J *et al.*: First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Rheumatology* (Oxford) 2012; 51: 1388–1396.
24. Wanders A, van der Heijde D, Landewé R *et al.*: Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1756–1765.
25. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S *et al.*: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 7: CD010952.
26. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J *et al.*: All INFAST: Maintenance of biologic-free remission with naproxen or no treatment in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from a 6-month, randomised, open-label follow-up study, INFAST Part 2. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 108–113.
27. Tsai WC, Ou TT, Yen JH *et al.*: Long-term frequent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs might protect patients with ankylosing spondylitis from cardiovascular diseases: a nationwide case-control study. *PLoS One* 2015; 10: e0126347.
28. Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH *et al.*: Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet* 2008; 371: 1854–1860.
29. Wolfe MM, Lichteinstein DR, Singh G: Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888–1899.
30. Hochberg MC, Altman RD, April KT *et al.*: American College of Rheumatology: American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res* (Hoboken) 2012; 64: 465–474.
31. Hudson N, Balsitis M, Everitt S *et al.*: Enhanced gastric mucosal leukotriene B₄ synthesis in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 1993; 34: 742–747.
32. American Academy of Orthopaedic Surgeons: Treatment of Osteoarthritis of the Knee (Non-Arthroplasty). American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, IL 2008.
33. National Collaborating Centre for Chronic Conditions: Osteoarthritis: National Clinical Guideline for Care and Management in Adults. Royal College of Physicians, London 2008.
34. Heyneman CA, Lawless-Liday C, Wall GC: Oral versus topical NSAIDs in rheumatic diseases: a comparison. *Drugs* 2000; 60: 555–574.
35. Mason L, Moore RA, Edwards JE *et al.*: Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2004; 5: 28.
36. Mason L, Moore RA, Edwards JE *et al.*: Topical NSAIDs for acute pain: a meta-analysis. *BMC Fam Pract* 2004; 5: 10.
37. Patrono C, Bachmann F, Baigent C *et al.*: European Society of Cardiology: Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 166–181.
38. Imiela J, Opolski G, Ryzewska G *et al.*: Konsensus Grupy Roboczej powołanej przez konsultantów krajowych w dziedzinach chorób wewnętrznych, gastroenterologii i kardiologii w sprawie zasad prewencji powikłań żołądkowo-jelitowych z przewodu pokarmowego w trakcie leczenia przeciwpłytkowego. *Prz Gastroenterol* 2009; 4: 111–113.
39. Hashkes PJ, Tauber T, Somekh E *et al.*: Pediatric Rheumatology Study Group of Israel: Naproxen as an alternative to aspirin for the treatment of arthritis of rheumatic fever: a randomized trial. *J Pediatr* 2003; 143: 399–401.
40. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS *et al.*: American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents: ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1502–1517.
41. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP *et al.*: ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy and ESC Working Group on Thrombosis: Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J* 2013; 34: 1708–1715.
42. Yasuda H, Matsuo Y, Sato Y *et al.*: Treatment and prevention of gastrointestinal bleeding in patients receiving antiplatelet therapy. *World J Crit Care Med* 2015; 4: 40–46.
43. Dougados M, Paternotte S, Braun J *et al.*: ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 249–251.
44. Stanos S: Osteoarthritis guidelines: a progressive role for topical NSAIDs. *J Am Osteopath Assoc* 2013; 113: 123–127.
45. Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM *et al.*: NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1108–1112.
46. Crofford LJ: Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15 Suppl 3: S2.
47. Würtz M, Grove EL, Kristensen SD *et al.*: The antiplatelet effect of aspirin is reduced by proton pump inhibitors in patients with coronary artery disease. *Heart* 2010; 96: 368–371.
48. Concomitant Ibuprofen and acetylsalicylic acid. WHO Drug Information 2006; 20: 188–189.
49. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS *et al.*: American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents: ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008; 118: 1894–1909.
50. Scarpignato C, Lanás A, Blandizzi C *et al.*: International NSAID Consensus Group: Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med* 2015; 13: 55.
51. Lanás A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT *et al.*: Asociación Española de Gastroenterología: Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006; 55: 1731–1738.
52. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S *et al.*: Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: c7086.
53. Schuijt MP, Huntjens-Fleuren HW, de Metz M *et al.*: The interaction of ibuprofen and diclofenac with aspirin in healthy volunteers. *Br J Pharmacol* 2009; 157: 931–934.
54. Meek IL, Vonkeman HE, Kasemier J *et al.*: Interference of NSAIDs with the thrombocyte inhibitory effect of aspirin: a placebo-controlled, ex vivo, serial placebo-controlled serial crossover study. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 365–371.