

GASTROTOKSYCZNOŚĆ NIESTEROIDOWYCH LEKÓW PRZECIWPALNYCH

¹Katedra i Klinika Gastroenterologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

W praktyce codziennej coraz częściej spotykamy pacjentów wymagających zastosowania leków przeciwbólowych. Zgodnie z drabiną analgetyczną rekomendowaną przez Światową Organizację Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) pierwszą i jednocześnie najczęściej stosowaną grupą są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Duża dostępność i przystępna cena sprawiają, że pacjenci sami sięgają po nie jako panaceum na pojawiający się ból, rzadko zdając sobie sprawę z zagrożeń wynikających z ich przyjmowania. Również w leczeniu ambulatoryjnym leki z tej grupy są jednymi z częściej przepisywanych chorym zgłaszającym się z różnymi dolegliwościami. Wybierając konkretny preparat, prawdopodobnie nieczęsto zastanawiamy się nad jego spektrum działania oraz potencjalnymi zagrożeniami i korzyściami wynikającymi z jego stosowania dla pacjenta. Często jedynym wyznacznikiem wyboru jest łatwość zapamiętania nazwy preparatu ugruntowana marketingiem firm farmaceutycznych.

Czy jednak na pewno wszystkie NLPZ dostępne na rynku są jednakowe pod względem siły działania i bezpieczeństwa stosowania? Jak pokazują badania, nie jest to grupa leków o jednakowo toksycznym wpływie na przewód pokarmowy. Siła ich niepożądanego działania na śluzówkę żołądka jest odwrotnie proporcjonalna do powinowactwa wobec enzymów cyklooksygenazy 1 (COX-1) i cyklooksygenazy 2 (COX-2). Im bardziej lek selektywnie hamuje COX-2, tym mniej jest związanych z nim działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego [1].

Nie ulega wątpliwości, że najbardziej rozpowszechnione są tzw. leki OTC (*over-the-counter drugs*), dostępne w każdej aptece, na stacji benzynowej, w hipermarkecie, które nie wymagają recepty lekarskiej. Są one najczęściej wybierane przez chorych z dolegliwościami związanymi z infekcjami górnych dróg oddechowych oraz bólami różnego pochodzenia o nasileniu małym bądź umiarkowanym. Stanowią jednocześnie najbardziej niebezpieczną grupę pod względem potencjalnie bardzo groźnych powikłań związanych z przewodem pokarmowym. Ze względu na ich

słabe działanie przeciwzapalne i umiarkowane przeciwbólowe pacjenci często zwiększają liczbę przyjmowanych tabletek. Dostępność NLPZ z tej samej grupy występujących pod innymi nazwami sprawia, że chory może zażywać – często nieświadomie – leki działające w tym samym mechanizmie w zwiększonej ilości, nie osiągając pożądanego efektu przeciwbólowego. Znamienne zwiększa się jednak prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych wymagających zastosowania dodatkowych leków umożliwiających regenerację błony śluzowej żołądka, a w skrajnych przypadkach kończących się hospitalizacją lub pilnym zabiegiem chirurgicznym.

Czy jednak wśród leków dostępnych na receptę, których siła działania jest znacznie większa, mamy do wyboru tylko jedną bądź dwie substancje czynne? W tej grupie również są preparaty różniące się profilem bezpieczeństwa oraz wskazaniami do stosowania. Przed zaordynowaniem konkretnej substancji należy zwrócić uwagę na potencjalne zagrożenie dla chorego i tak dobrać lek, aby zapewnił skuteczność i jednocześnie zminimalizował ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Częstymi problemami zdrowotnymi, z jakimi pacjenci zgłaszają się do lekarza pierwszego kontaktu, są dolegliwości bólowe różnego pochodzenia. Niesterooidowe leki przeciwzapalne odgrywają istotną rolę w leczeniu chorób przebiegających z odczynem bólowym bądź mających komponent zapalny [2]. Część z nich rozwija się jako wyraz przeciążenia układu ruchu, część wiąże się z toczącym się procesem chorobowym w obrębie tkanek. Obok chorób wymagających doraźnego zastosowania leków przeciwzapalnych istnieją takie, w których lekarz zmuszony jest stosować NLPZ przewlekłe. Właśnie długotrwałe stosowanie tych leków w dużych dawkach jest szczególnie niebezpieczne dla chorych.

W chorobach reumatycznych najczęściej mamy do czynienia z bólem przewlekłym. Głównym jego źródłem jest proces zapalny z obrzękiem tkanek miękkich, destrukcją chrząstki stawowej, wtórnymi zaburzeniami funkcji stawu

prowadzącymi do napięć i naderwań struktur okołostawowych lub mikrozłamań kostnych. W toku procesu zapalnego powstają prostaglandyny uwrażliwiające nocycyptory, co obniża próg pobudliwości nerwowej. Niesteroidowe leki przeciwzapalne obniżają syntezę prostaglandyn, działając przeciwzapalnie i przeciwbólowo zarówno centralnie, jak i obwodowo. Korzystne dla chorego jest także ich działanie przeciwgorączkowe. Toczące się zapalenie odgrywa ważną rolę w powstawaniu bólu nie tylko w chorobach typowo zapalnych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów lub spondyloartropatie zapalne, lecz także w chorobie zwyrodnieniowej stawów kręgosłupa [3].

Obok chorób reumatycznych NLPZ znalazły zastosowanie w profilaktyce pierwotnej zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Stwierdzono jednak, że wśród osób przewlekle stosujących NLPZ u ok. 25% wystąpi choroba wrzodowa [4], a u 2–4% nastąpi krwawienie z przewodu pokarmowego lub jego perforacja [5].

Dużą grupę pacjentów stale przyjmujących NLPZ stanowią chorzy wymagający profilaktyki przeciwpltkowej z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych. Najczęściej stosują oni kwas acetylosalicylowy w małych dawkach (75–150 mg). Praktyka ta wiąże się ze zwiększeniem ryzyka występowania krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego i obecnie nie jest zalecana przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne jako profilaktyka pierwotna u osób bez rozpoznanej choroby serca [6]. U chorych, którzy wymagają stałego podawania kwasu acetylosalicylowego w ramach profilaktyki pierwotnej, można zastosować melatoninę. Jak pokazały badania doświadczalne, chroni ona śluzówkę żołądka przed niekorzystnym działaniem NLPZ. Przyjmowanie jej w dawce 5 mg/dobę lub jej prekursora, L-tryptofanu, w dawce 500 mg/dobę zapobiega rozwojowi zmian zapalnych oraz owrzodzeń w obrębie żołądka [7].

Niektóre NLPZ wykazują znacznie lepszy profil bezpieczeństwa w zakresie ryzyka krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego niż inne. Do tej grupy należą: ibuprofen, nabumeton, meloksykam. Takie substancje, jak piroksykam, ketorolak, sulindak, zwiększają ryzyko krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego [8, 9].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne nie są grupą homogeną. Znajdują się wśród nich związki o różnej sile działania i odmiennym profilu bezpieczeństwa. Istota ich działania polega na hamowaniu enzymów zwanych cyklooksygenazami.

W tkankach wykryto obecność dwóch izoenzymów cyklooksygenaz – COX-1 i COX-2, które rozpoczynają szlak przemian kwasu arachidonowego pod wpływem mediatorów stanu zapalnego. COX-1 jest obecna w większości tkanek organizmu na stałym poziomie w czasie całego cyklu komórkowego oraz odpowiada za wytwarzanie pochodnych kwasu arachidonowego niezbędnych do utrzymania homeostazy, natomiast COX-2 nie jest wykrywalna w większości tkanek, ale pojawia się dopiero w komórkach w odpowiedzi na bodźce zapalne lub stres fizjologiczny [10].

Ze względu na powinowactwo do cyklooksygenaz NLPZ podzielono na kilka grup:

- 1) leki jednocześnie blokujące COX-1 i COX-2,
- 2) leki wykazujące znacznie większe powinowactwo do COX-2, w niewielkim stopniu blokujące COX-1,
- 3) leki hamujący wybiórczo COX-2.

Hamowanie COX-1 wiąże się z obniżeniem produkcji prostaglandyn, co bezpośrednio wpływa na zmniejszenie produkcji śluzu oraz innych substancji chroniących błonę śluzową żołądka. Jest to jeden z czynników zaburzających równowagę pomiędzy mechanizmami uszkadzającymi a naprawczymi funkcjonującymi w obrębie błony śluzowej żołądka i w znacznym stopniu może się przyczynić do rozwoju zapalenia błony śluzowej, a następnie choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, powikłań krwotocznych lub indukcji procesu nowotworowego.

Izoenzym COX-2 katalizuje syntezę prostaglandyn uczestniczących w procesach zapalnych, co przyczynia się do powstania bólu i obrzęku [11]. Przedstawicielami grupy leków preferencyjnie blokujących COX-2 są meloksykam i nimesulid. Pomimo że ich powinowactwo do COX-2 jest mniejsze niż selektywnych COX-2, ich profil bezpieczeństwa kardiologicznego jest znacznie lepszy. W porównaniu z selektywnymi COX-2 w trakcie ich stosowania obserwowano znacznie mniej incydentów zatorowo-zakrzepowych. Jednocześnie stwierdzono lepszą tolerancję ze strony układu pokarmowego w porównaniu z tradycyjnymi nieselektywnymi NLPZ. Należy również pamiętać, że niewielka aktywność wobec COX-1 wpływa pozytywnie na proces zapalny, gdyż i ten izoenzym może być w niewielkim stopniu indukowany w miejscu zapalenia.

Chociaż meloksykam i nimesulid mają podobny profil działania, to jednak ograniczony czas stosowania nimesulidu – maksymalnie do 15 dni – eliminuje go jako lek w bólach przewlekłych [12]. Można zatem stwierdzić, że meloksykam jest obecnie najbezpieczniejszym dla przewodu pokarmowego NLPZ dostępnym na naszym rynku wskazanym w leczeniu bólu długiufalowego towarzyszącego chorobom o podłożu zapalnym.

Meloksykam jest pochodną kwasu enolowego, ma działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Jest preferencyjnym inhibitorem COX-2, a jedynie w niewielkim stopniu hamuje konstytutywną COX-1. Jego długi czas biologicznego półtrwania w osoczu powoduje, że można go przyjmować raz na dobę. Zgodnie z rejestracją może być zastosowany w chorobie zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnym zapaleniu stawów, zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa. Jest dostępny w dwóch dawkach oraz w postaci doustnej i iniekcjach domięśniowych, co umożliwia szybkie zniesienie dolegliwości bólowych, a następnie kontynuowanie terapii preparatem doustnym [13]. Cechą charakterystyczną meloksykamu jest to, że w dawce 7,5 mg działa preferencyjnie na COX-2, natomiast w dawce > 7,5 mg zmniejsza się preferencja w stosunku do COX-2. Im dany lek silniej blokuje COX-2, a słabiej COX-1, tym skuteczniej działa przeciwzapalnie, a jednocześnie jest bezpieczniejszy w użyciu. Przewaga meloksykamu nad innymi lekami z tej grupy polega na tym, że słabiej zaburza syntezę ważnych dla funkcjonowania organizmu prostaglandyn, a tym samym jest

znacznie bezpieczniejszy niż inne leki. Meloksykam, działając hamująco na formę enzymu katalizującą procesy powstawania czynników prozapalnych, zmniejsza powstawanie bólu i obrzęków. Cechuje się dużą skutecznością w chorobach reumatycznych o podłożu zapalnym, a jednocześnie wywołuje znacznie mniej działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego w porównaniu z klasycznymi, niselektywnymi lekami.

Warto dodać, że w piśmiennictwie pojawiają się doniesienia sugerujące nowe właściwości meloksykamu jako leku stosowanego w hamowaniu procesu zapalnego u pacjentów poddanych chemioterapii w chorobie nowotworowej. Hamowanie COX-2 przez meloksykam jest rodzajem chemoprewencji zmian nowotworowych jelita grubego, przełyku, języka lub nerek. Oprócz dobrze poznanych właściwości meloksykamu – działania przeciwzapalnego i przeciwbólowego – interesujące może być działanie antyoksydacyjne stwierdzone w badaniach na zwierzętach [14, 15].

Często stosowanym lekiem w chorobach reumatycznych jest diklofenak. Jest on niselektywnym inhibitorem cyklooksygenaz, wykazującym jednak znacznie większe powinowactwo do fizjologicznej COX-1 niż COX-2 [16], co wiąże się z dużo gorszym profilem bezpieczeństwa i większą gastrotoksycznością.

Henk i wsp. przeprowadzili badanie z randomizacją metodą podwójnie ślepej próby, w którym oceniali tolerancję i skuteczność działania 15 mg meloksykamu w porównaniu ze 100 mg diklofenaku o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych. Pacjentów podzielono na dwie grupy: leczonych meloksykadem i diklofenakiem przez 6 tygodni. Na podstawie obserwacji stwierdzono większą skuteczność meloksykamu w znoszeniu bólu podczas ruchu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, jednak i tutaj meloksykam powodował mniej działań niepożądanych [17].

Kolejne badania potwierdziły korzystny profil gastrologiczny meloksykamu. W 1998 r. Hawkey i wsp. opublikowali pracę, w której ocenili działania niepożądane meloksykamu w porównaniu z diklofenakiem. W obu grupach zanotowano występowanie dyspepsji, nudności, wymiotów, bólów brzucha i biegunki. Dolegliwości te oraz powikłania krwotoczne i perforacje były statystycznie mniej częste u pacjentów leczonych meloksykadem. Podczas endoskopii nie stwierdzono owrzodzeń w grupie chorych leczonych meloksykadem, podczas gdy wśród leczonych diklofenakiem odnotowano 5 przypadków owrzodzenia błony śluzowej żołądka [18].

Problem wyboru odpowiedniego leku przeciwbólowego staje się bardzo istotny u pacjentów stosujących kwas acetylosalicylowy w dawkach kardiologicznych jako profilaktykę zakrzepowo-zatorową. U tych chorych niezmiernie ważne są interakcje pomiędzy poszczególnymi lekami i ich działania niepożądane. W niedawno przeprowadzonych badaniach zwrócono uwagę właśnie na wykazanie interakcji pomiędzy antyagregacyjnym działaniem kwasu acetylosalicylowego a lekami przeciwzapalnymi. Udowodniono,

że hamujący wpływ kwasu acetylosalicylowego na funkcje płytek krwi może być niekorzystnie zaburzany przez ibuprofen i naproksen, podczas gdy takich interakcji nie stwierdzono podczas stosowania meloksykamu [19].

Wyniki badania klinicznego porównującego gastrotoksyczność różnych NLPZ wykazują jednoznacznie, że najbezpieczniejszym lekiem jest meloksykam. W większości badań klinicznych dawki leków były dobierane zgodnie z zaleceniami producenta. W jednym z takich badań porównano cztery leki należące do NLPZ o różnej preferencji w blokowaniu cyklooksygenaz. Badanie z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby pozwoliło uszeregować NLPZ ze względu na ich niekorzystny wpływ na przewód pokarmowy. Wyniki były jednoznaczne. Substancją odznaczającą się najgorszym wpływem na śluzówkę żołądka był naproksen w dawkach 750–1000 mg, następnie diklofenak w dawce 100 mg, piroksykam w dawce 20 mg oraz na końcu meloksykam w dawkach 15 mg i 7,5 mg [20].

Obok badań z uwzględnieniem dawek standardowych meloksykamu przeprowadzono również badania z dużo większymi dawkami. Furst i wsp. zastosowali 22,5 mg meloksykamu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Chorzy byli podzieleni na cztery grupy. Trzy grupy były leczone meloksykadem w dawkach 7,5 mg, 15 mg, 22,5 mg, a czwarta diklofenakiem w dawce 150 mg. Odpowiedź na leczenie we wszystkich grupach była dobra, w grupie leczonej meloksykadem zależna od dawki. W grupie otrzymującej 22,5 mg meloksykamu nie zaobserwowano zwiększonej liczby działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego, pomimo zastosowania tak dużej dawki. Zauważono jedynie nieistotny statystycznie wzrost enzymów wątrobowych i kreatyniny w grupie leczonej meloksykadem w dawce 22,5 mg oraz diklofenakiem w dawce 150 mg [21]. Badanie to dowiodło dużej skuteczności meloksykamu oraz jego bezpieczeństwa w stosowaniu nawet w dawkach większych niż zalecane przez producenta. U żadnego z pacjentów nie odnotowano zagrażających życiu powikłań ze strony przewodu pokarmowego w postaci krwawień czy perforacji.

Badania nad skutecznością preferencyjnych inhibitorów COX-2 przeprowadzono nie tylko w grupie pacjentów leczonych z powodu chorób reumatycznych. Dużą skuteczność meloksykamu wykazano w leczeniu m.in. ostrej fazy rwy kulszowej. Pacjenci z dolegliwościami kręgosłupa w przebiegu rwy kulszowej oczekują szybkiego ustąpienia bólu i powrotu do sprawności. Pierwszą grupą leków, jaką można przepisać choremu, są NLPZ. Dreiser i wsp. w badaniu porównali dwie grupy chorych z ostrą rwą kulszową leczonych NLPZ. Jedną stanowili pacjenci przyjmujący diklofenak, a drugą – meloksykam. Zarówno efekt terapeutyczny, jak i tolerancja leczenia były znacznie lepsze w grupie meloksykamu [22].

Inna grupa badaczy z Uniwersytetu w San Paulo postanowiła sprawdzić skuteczność i tolerancję terapii meloksykadem u pacjentek cierpiących na pierwotne bolesne miesiączkowanie. W badaniu tym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, porównywano meloksykam z kwasem mefenamowym. Klinicznie bolesne miesiączkowanie objawia się spastycznym bólem brzucha

o różnym nasileniu podczas menstruacji, promieniującym do odcinka lędźwiowego kręgosłupa i kończyn dolnych. Towarzyszące dolegliwości ogólnoustrojowe, takie jak nudności, wymioty, zawroty głowy, rozdrażnienie, ból głowy, ogólne zmęczenie, występują u ponad 50% kobiet cierpiących na bolesne miesiączkowanie, co wpływa niekorzystnie na ich funkcjonowanie w społeczeństwie [23]. Pacjentki włączono do trzech grup i rozpoczęto terapię meloksykamem w dawkach 7,5 mg, 25 mg oraz kwasem mefenamowym w dawce 500 mg. Efekt terapeutyczny we wszystkich grupach był porównywalny – w grupie leczonej meloksykamem uzależniony od dawki substancji czynnej. We wnioskach badacze zwracają uwagę, że pomimo zbliżonego efektu przeciwbólowego osiągniętego w grupach stosujących meloksykam i kwas mefenamowy, tolerancja leczenia i zniesienie objawów ogólnoustrojowych były lepsze u pacjentek leczonych meloksykamem [24].

Stosunkowo dużą grupę chorych, którzy wymagają stosowania leków przeciwbólowych, stanowią pacjenci w podeszłym wieku, obciążeni licznymi chorobami dodatkowymi, w tym układu sercowo-naczyniowego. Chorym tym ze szczególną rozważą należy przepisywać leki przeciwbólowe, gdyż powikłania zarówno krwotoczne, jak i sercowo-naczyniowe mogą być dla nich bardzo niebezpieczne. Z punktu widzenia działania ochronnego na błonę śluzową żołądka i dwunastnicy najlepsze byłyby leki nieblokujące COX-1. Niestety takie selektywne inhibitory COX-2 okazały się niebezpieczne z punktu widzenia kardiologicznego, powodowały powikłania w postaci niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych, a w 2004 r. jeden z nich – rofekoksyb – został wycofany z rynku z powodu zwiększania liczby zawałów serca i udarów mózgu. Wydaje się, że optymalny jest wybór leku niepowodującego zwiększonego ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, a jednocześnie w miarę bezpiecznego z punktu widzenia gastrologicznego. Wyniki badania dowodzą, że właśnie inhibitory o większym powinowactwie do COX-2, a w niewielkim stopniu blokujące COX-1 stanowią kompromis pomiędzy efektem przeciwbólowym, bezpieczeństwem kardiologicznym oraz gastrologicznym [25]. Aby bezpiecznie stosować NLPZ, należy pamiętać o kilku zasadach, które zmniejszają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Trzeba przestrzegać dawek zalecanych przez producentów i nie przekraczać maksymalnych dawek dobowych. Należy wybrać jeden z leków i nie łączyć go z innymi z tej samej grupy, ponieważ w takiej sytuacji nie zwiększają się korzyści terapeutyczne, a jedynie kumulują się działania niepożądane. Dawka powinna być tak dobrana, aby zapewnić efekt terapeutyczny przy możliwie najkrótszym czasie leczenia. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę. W razie konieczności stosowania miejscowego trzeba wybierać ten sam preparat o działaniu ogólnoustrojowym. Należy odpowiednio wcześniej odstawić leki przed zabiegiem chirurgicznym – minimum 7 dni w przypadku kwasu acetylosalicylowego, a minimum 5 dni w przypadku innych leków.

Pomimo dużego bezpieczeństwa meloksykamu warto pamiętać, że istnieje grupa chorych o zwiększonym ryzy-

ku krwawienia z przewodu pokarmowego. Wśród czynników zwiększających gotowość krwotoczną wymienia się: stosowanie antykoagulantów, wiek powyżej 65 lat, przewlekłą glikokortykosteroidoterapię, stosowanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego lub terapię NLPZ w dużych dawkach, choroby układu krążenia, przewlekłe choroby wyniszczające [26]. U tych chorych warto rozważyć włączenie do dotychczasowego leczenia inhibitora pompy protonowej, szczególnie gdy zakłada się terapię NLPZ w długiej perspektywie. W ten sposób można uchronić pacjenta przed potencjalnie niebezpiecznymi powikłaniami krwotocznymi z górnego odcinka przewodu pokarmowego i jednocześnie poprawić skuteczność leczenia oraz *compliance*.

PIŚMIENNICTWO

1. Selective COX-2 inhibitors: are they safer NSAIDs? *Therapeutics Letter* 2001; 39.
2. Simon LS. Biologic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9: 178-82.
3. Styczyński T. Leczenie bólu w chorobach reumatycznych. *Przew Lek* 2006; 1: 78-82.
4. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR study group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-8.
5. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study. A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284: 1247-55.
6. *Kardiol Pol* 2012; supl. I: 70.
7. Konturek PC, Celiński K, Słomka M, et al. Melatonin and its precursor: L-tryptophan present acute gastric mucosal damage induced by aspirin in humans. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59 Suppl. 2: 67-75.
8. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology* 2001; 12: 570-6.
9. Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2093-9.
10. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 1998; 12: 1063-73.
11. Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and -2. *J Biol Chem* 1996; 271: 33157-60.
12. Charakterystyka produktu leczniczego Nimesil.
13. Charakterystyka produktu leczniczego Aglan.
14. Filipczak-Bryniarska I. Zastosowanie preferencyjnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych i preparatów działających miejscowo w leczeniu dorsalgii. *Medycyna Praktyczna* 10.10.2013.
15. Gates BJ, Nguyen TT, Setter SM, Davies NM. Meloxicam: a reappraisal of pharmacokinetics, efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 2117-40.
16. Charakterystyka produktu leczniczego Olfen.
17. Goei Thè HS, Lund B, Distel MR, Bluhmki E. A double-blind, randomized trial to compare meloxicam 15 mg with diclofenac 100 mg in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1997; 5: 283-8.
18. Hawkey C, Kahan A, Steinbrück K, et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 937-45.

19. 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: 365-71.
20. Distel M, Mueller C, Bluhmki E, Fries J. Safety of meloxicam: a global analysis of clinical trials. *Br J Rheumatol* 1996; 35 (Suppl. 1): 68-77.
21. Furst DE, Kolba KS, Fleischmann R, et al. Dose response and safety study of meloxicam up to 22.5 mg daily in rheumatoid arthritis: a 12 week multicenter, double blind, dose response study versus placebo and diclofenac. *J Rheumatol* 2002; 29: 436-46.
22. Dreiser RL, Le Parc JM, Vélicitat P, Lléu PL. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm Res* 2001; 50 Suppl 1: S17-23.
23. Ylikorkala O, Dawood MY. New concepts in dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130: 833-47.
24. de Mello NR, Baracat EC, Tomaz G, et al. Double-blind study to evaluate efficacy and safety of meloxicam 7.5 mg and 15 mg versus mefenamic acid 1500 mg in the treatment of primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 667-73.
25. Singh GS, Garnier P, Hwang E, et al. Meloxicam does not increase the risk of cardiovascular adverse events compared to other NSAIDs: results from the IMPROVE trial, a multi-center, randomized parallel-group, open label study of 1309 patients in a managed care setting. *EULAR Annual Congress of Rheumatology, Stockholm, Sweden, THU0259 (Abstract)*.
26. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 728-38.