

Úloha farmaceuta při bezpečném podávání nesteroidních antirevmatik

Mgr. Josef Malý, MUDr. PharmDr. Kamil Rudolf,
doc. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Otázky související s bezpečným používáním léčiv jsou nyní stále častěji diskutovány odbornou i laickou veřejností. Vyšší výskyt nežádoucích reakcí po podávání nesteroidních antirevmatik a jejich stále se zvyšující spotřeba vedly k přehodnocování bezpečnosti nesteroidních antirevmatik. Jedná se o dynamický proces, který již několik let posuzuje epidemiologická data odrážející používání této farmakoterapeutické skupiny léčiv. Klíčová slova: nesteroidní antirevmatika, bezpečné používání léčiv, farmaceutická péče.

První látka patřící mezi nesteroidní anti-revmatika (NSA) byla objevena a používána již před dvěma tisíci lety. Dnes zahrnuje tato farmakoterapeutická skupina řadu léčivých látek, které spojuje nejen stejný mechanismus působení, ale rovněž analgetický, antipyretický a protizánětlivý účinek, který je s úspěchem terapeuticky využívám u řady akutních i chronických onemocnění. Široké uplatnění našla NSA při léčbě různých forem bolestí, při dysmenorey nebo v řadě revmatologických indikací (osteoartróza, revmatoidní artritida apod.). Jejich obliba se odráží ve vysoké spotřebě, která hlavně ve vyspělých zemích stále stoupá. Přispívá k tomu nejen vysoká preskripce, ale i skutečnost, že některá z nich jsou využívána při samoléčení. Rozdíly mezi jednotlivými zástupci jsou mimo jiné dány terapeutickými dávkami, farmakokinetickými parametry, jejich snášenlivostí nebo potenciálními riziky.

Zvyšující se nároky na bezpečnost léčiv se dotkly i NSA. V posledních několika letech probíhá přehodnocování bezpečnosti NSA, kdy je za pomoci epidemiologických studií znovu posuzován poměr risk/benefit. Na základě těchto výsledků jsou revidována doporučení při léčbě NSA. Při jejich používání v klinické praxi bychom se měli držet těchto obecných zásad. NSA je třeba podávat v co nejnižší účinné dávce a co nejkratší dobu, která je nutná ke zvládnutí příznaků. Každému nasazení léčiva by mělo předcházet zvážení individuálních rizikových faktorů konkrétního pacienta. Které orgánové systémy mohou NSA nejvíce postihovat? Obecně lze říci, že nejčastější je

gastrointestinální toxicita (dyspepsie, slizniční léze jako eroze a ulcerace vyskytující se zvláště v oblasti žaludku a duodena, krvácení, perforace vředu apod.), opomenout však nelze ani postižení kardiovaskulárního systému (kardiovaskulární nebo mozkové příhody, vliv na krevní tlak), ledvin (retence sodíku nebo draslíku, poruchy hemodynamiky, popř. intersticiální nefritida), centrálního nervového systému (závratě, somnolence), jater (hepatotoxicita) nebo kůže (exantémy, fotosenzitivní reakce, exfoliativní dermatitida). Uvedené nežádoucí projevy jsou nejen úměrné dávce, ale také souvisí s typem NSA (konvenční NSA, preferenční NSA, koxiby). Mezi rizikové faktory náleží i doba podávání konkrétního NSA. Tento faktor však riziko gastropatie nezhoršuje, jinak je tomu u renální nebo kardiovaskulární toxicity.

NSA jsou často používána v ambulantní praxi. Proto je tóra lékárny ideálním místem, kde lze odhalovat a předcházet lékovým problémům souvisejícím s NSA. Problémů, které se týkají terapie NSA a do nichž může farmaceut intervenovat, je celá řada. My se zaměříme na ty, které se vyskytují nejčastěji a jejichž řešení je při dispenzaci v praxi dobře realizovatelné. Máme tím na mysli problematiku dávkování (dodržování doporučených a maximálních dávek, optimalizace dávkového schématu), potenciálních lékových interakcí, duplicitní preskripce, samoléčení nebo poskytování doporučení souvisejících s užíváním a eventuálními riziky terapie. Role farmaceuta je následně především kontrolní a edukační.

Dříve než se budeme věnovat konkrétním případům, rádi bychom se v krátkosti vyjádřili

k možnému algoritmu identifikace a řešení lékových problémů. Naše zkušenosti ukazují, že farmaceut dokáže problém spolehlivě identifikovat, v dalším postupu však občas chybuje nebo nepostupuje úplně jistě. Pokusíme se proto zaměřit na okolnosti, které by měly předcházet vlastní intervenci farmaceuta, tzn. před informováním pacienta, kontaktováním lékaře, úpravou dávky apod. Zásadní otázkou je posouzení potenciálních rizik ve vztahu ke konkrétnímu pacientovi. Vzhledem k absenci lékových záznamů v lékařském prostředí je farmaceut obvykle odkázán pouze na informace od pacienta. Podkladem k rozhodnutí je v tomto případě znalost obecných rizikových faktorů. U NSA přicházejí v úvahu následující: vyšší věk (nad 65 let), nemocní s krvácením do gastrointestinálního traktu nebo peptickým vředem v osobní anamnéze, vysoké dávky NSA, alkohol a kouření, přidružená onemocnění (městnavé srdeční selhání, renální insuficience, jaterní onemocnění), nemocní dispenzarizovaní dvěma a více lékaři současně a v neposlední řadě souběžně užívaná léčiva prohlubující nebo spolupůsobící nežádoucí projevy (např. warfarin, kortikosteroidy, antidepressiva ze skupiny SSRI, jiná další NSA, antihypertenziva). Informační boom v současné medicíně a farmacii vyžaduje vedle zkušeností také aktivní práci s informačními zdroji. Farmaceut je tedy nadále limitován nejen nedostatkem objektivních informací o pacientovi, ale také v možnostech výběru informačních zdrojů, které má při dispenzací léčiv k dispozici. MV-AISLP (Mikro-verze – Automatizovaného informačního systému léčivých přípravků) a zejména SPC (Souhrn údajů o přípravku) jako jeho součást budou pravděpodobně i nadále základním informačním zdrojem využitelným při dispenzaci léčiv. Jestliže nepostačí, je možné obrátit pozornost na řadu elektronických serverů, databází nebo odborných periodik dostupných na webu (např. www.perinatology.com, www.pubmed.com, www.remedia.cz, www.safebryo.cz, www.solen.cz, www.sukl.cz). Internetové připojení se stále více stává běžnou součástí výdejních míst v lékárně, rovněž cizí jazyk už není pro většinu kolegů výraznou překážkou. K vyhledání informací však nemusí postačit pouze několik minut. Pokud podmínky během dispenzace nedovolí okamžité řešení problému a stav pacienta umožní jeho odložení, nabízí se dohodnout si s pacientem jiný termín konzultace. Ve výhodě pak budou lékárny s konzultační místnostmi.

Případ 1

U 56leté pacientky zaznamenal farmaceut během dispenzace v preskripci piroxikam 20 mg při dávkování 1-0-1. Recept s léčivem pocházel od odborného lékaře – neurologa. Farmaceut doporučil omezit dávkování na 1x denně s užíváním po jídle a vyšší dávku použít pouze ve výjimečných případech. Situace se následně opakovala přibližně po 3 týdnech s totožnou intervencí stejného expedujícího farmaceuta.

Komentář

V roce 2006 byla přijata lékovými agenturami opatření směřující k uvážlivému používání piroxikamu v klinické praxi. Na piroxikam je dnes pohlíženo jako na léčivo, které je určeno pro relativně úzkou skupinu pacientů zejména s chronickými bolestmi doprovázejícími revmatická onemocnění (např. noční bolesti u pacientů s ankylozující spondylitidou). Jeho použití v dalších indikacích jako jsou akutní exacerbace zánětlivých a degenerativních onemocnění pohybového ústrojí (kloubní i vertebrální), akutní dnový záchvat nebo jiné stavy provázené akutními bolestmi (dysmenorea) by mělo být pečlivě posouzeno (zvážit riziko vs. benefit terapie). Také proto bylo doporučeno omezit preskripci pouze na lékaře specialisty z oborů revmatologie a ortopedie. Neméně důležitou se jeví otázka dávkování. Ještě důležitější by mělo být uplatňováno pravidlo týkající se podávané dávky a doby užívání citované již v úvodu sdělení (tzn. omezit dávku i dobu podávání na minimum). V případě, že lze podat ekvivalentní léčivo s nižšími riziky a stejným účinkem, je vhodné jím piroxikam nahradit. Již dříve publikované studie naznačily, že při dávkách nad 20 mg se ve zvýšené míře projevuje gastrotoxicita piroxikamu. Vyhodnocení epidemiologických studií u pacientů užívajících piroxikam poukázalo vedle gastrotoxicity rovněž na riziko kožních nežádoucích účinků včetně závažných bulózních reakcí. Projevy toxicity mohou potencovat další faktory jmenované v úvodu sdělení. Měli bychom doplnit, že piroxikam je jako neselektivní NSA s dlouhým poločasem uveden na seznamu léčiv potenciálně nevhodných pro starší pacienty (dle Beerse, 2003), a proto je jeho podávání u těchto pacientů vysoce rizikové.

Jestliže se farmaceut setká s preskripcí piroxikamu, měl by při dispenzaci pamatovat na následující. Piroxikam je preferován u omezeného okruhu indikací, proto je jeho předepisování vyhrazeno jmenovaným specialistům.

V opačném případě můžeme považovat toto zjištění jako jeden ze signálů rizika. Samotné odhalení rizikových faktorů je pro lékárníka problematické, v případě piroxikamu může být dalším upozorněním věk pacienta, který je dostupný z formuláře receptu. V našem případě lékárník dále nepátral po důvodech podávání předepsaného NSA, což můžeme v širší souvislosti chápat jako pochybení. Zajímavá je však kontinuita případu. Opakovaná chyba byla odhalena jen díky postřehu farmaceuta, bez využití lékových záznamů pacienta. Pomohlo k tomu jistě i to, že pacient vyhledal stejnou lékárnu a léčivo mu vydával totožný lékárník. Nelze však vyloučit, že si pacient v mezidobí vyzvedl léčivo i v jiné lékárně.

Podávání NSA po jídle snižuje pouze místní nežádoucí projevy v gastrointestinálním traktu. Systémové účinky jsou přitom shodné pro všechny cesty podání i lékové formy NSA, minimální riziko provází lokální aplikace. Větší gastrointestinální snášenlivost je možné vysledovat při použití některých pomocných látek (v případě piroxikamu např. u beta-cyklohexanu) nebo u enterosolventních lékových forem. U perorálních lékových forem NSA přispívá k lepší snášenlivosti vedle potravy také současné podání dostatečného množství tekutin, nejlépe vody. Pacient musí být vždy poučen o eventálních rizicích této léčby. Současně je vhodné zdůraznit možné projevy systémových toxicit s nutným přihlédnutím k rizikovým faktorům pacienta. Jakýkoliv nežádoucí projev je pak důvodem ke konzultaci s lékárníkem nebo k vyhledání lékaře a eventuálnímu přerušení léčby.

Případ 2

82letá pacientka dlouhodobě se léčící s arteriální hypertenzí a chronickým srdečním selháním (užívá Atenolol AL 25 mg, Berlipril 5 mg, Rhefluin, Mono Mack Depot, Simgal 20 mg, Neurol 0,25 mg a Anopyrin 100 mg) přichází do lékárny nově s receptem na Apo-Diclo SR 100 mg při dávkování 3x denně 1 tableta. Recept s léčivem předepsal praktický lékař, indikací podání jsou vystupňované bolesti nosných kloubů z důvodu osteoartrózy (OA). Farmaceut informuje o překročení maximální denní dávky diklofenaku lékařem, který i přes upozornění preferuje vysoké dávky analgetika. Následně je v lékárně doporučeno pacientce dávkování léčiva 1x denně 1 tableta a případný nedostatečný analgetický efekt podpořit podáním tablety diklofenaku 25 mg nebo para-

cetamolu 500–1000 mg (v obou případech se jedná o volně prodejné léčiva).

Komentář

Diklofenak je jako derivát kyseliny fenyloctové v klinické praxi široce využíván jako antirevmatikum, antiflogistikum a analgetikum. Maximální denní dávka by neměla překročit 150 mg, což v případě léčivého přípravku s řízeným uvolňováním účinné látky představuje dávkování 1x denně 1 tabletu. V definovaných klinických případech (akutní bolest charakteru dysmenorey, revmatické příčiny) lze ovšem tolerovat krátkodobé překročení doporučené denní dávky (200 mg denně). U našeho pacienta se setkáváme s výrazným překročením maximální denní dávky léčiva, navíc podpořeným neracionálním dávkováním vzhledem k jeho farmakokinetice. Vysoká dávka léčiva znamená značné riziko u staršího pacienta, který je ohrožen především krvácením do gastrointestinálního traktu. Překračování maximálních dávek je ale díky existenci stropového efektu u NSA neracionální.

Zvýšená opatrnost při podávání nesteroidních antirevmatik je dále nutná u pacientů s anamnézou hypertenze a srdečního selhání, kdy je snížen antihypertenzní účinek současně podávaných diuretik. Nesteroidní antirevmatika snižují účinek thiazidů (mají natrium retenční účinek) a zvyšují plazmatickou hladinu kalia. Jelikož lékař zároveň medikuje Rhefluin (kombinace thiazidu a kalium šetřícího diuretika) a ACE inhibitor (Berlipril), zvyšuje se riziko vzniku manifestní hyperkalemie. NSA proto nepatří mezi léky volby u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním. Tento fakt bychom měli ještě pečlivěji vnímat při doporučování vhodného léčiva u samoléčení.

Přestože jsou NSA stále nejpoužívanějším lékem při léčbě bolesti u OA, existuje řada dokladů, které jejich masivní užívání při této indikaci minimálně zpochybňuje. NSA působí především symptomaticky (snižují klidovou a pohybovou bolest, popř. ranní ztuhlost). Jejich efekt je omezený, pravděpodobně nejsou účinnější než paracetamol. NSA nezpomalují progresi osteoartrózy a vykazují negativní vliv na chondrocyty chrupavky a v neposlední řadě vyvolávají časté nežádoucí účinky (NSA indukovaná gastropatie). Jednoznačným důvodem k podávání NSA u osteoartrózy je bolest spojená se synovitidou. Jak tedy snížit rizika spojená s NSA u OA? Volit preferenční NSA nebo koxiby, u pacientů s rizikem gastropatie zvážit gastroprotektiva nebo omezit množství



podávaných NSA (nahradit nebo doplnit paracetamolem, popř. slabým opioidem). Tyto skutečnosti podpořené relevantními klinickými studiemi vedly k preferenci paracetamolu při léčbě bolesti u OA. Jednou z variant bezpečnějšího používání NSA je indikace, resp. dávkování „dle potřeby (on demand)“.

Doporučení stran dodržení maximálních dávek diklofenaku, včetně nabízené kombinace dlouhodobě a krátkodobě působícího léku, se jeví bez pochyby. Doplněním informačního servisu pacientovi je poskytnutí obecných zásad pro užívání analgetik dráždicích trávicí trakt a připomenutí nutnosti pravidelných kontrol hladiny draslíku.

Případ 3

60letá žena dlouhodobě užívající antidepresivní medikaci – Zoloft 50 mg (1-0-0) přichází do lékárny s receptem na Ibalgin 400 mg (1-0-1) a Mydocalm 150 mg (1-0-1). Důvodem předepsané medikace je aktuálně zvýšená bolestivost krční a hrudní páteře. Preskripce pochází od praktického lékaře. Pacientka byla vyšetřena na neurologii s výše doporučenou medikací. Farmaceut zaznamenává možnost potenciální interakce léčiva ze skupiny SSRI a nesteroidního antirevmatika a informuje pacientku. Zároveň nabízí řešení v podobě gastroprotektce (inhibitory protonové pumpy, například omeprazol).

Komentář

Ibuprofen se jako nesteroidní antirevmatikum vyznačuje velmi dobrým analgetickým (zejména u nociceptivní bolesti viz „Oxfordská liga analgetik“), protizánětlivým a antipyretickým účinkem, navíc s velmi dobrou snášenlivostí. Maximální denní dávku tvoří 1,6–2,4 g denně. Tolperison ovlivňuje spasticitu a reflexní spazmy kosterního svalstva. Indikacemi k jeho použití jsou především bolestivé spazmy a kontraktury různého původu (například neurologické, revmatické a traumatické). Jeho podávání usnadňuje provádění pohybové rehabilitace. Tolperison také aditivně zesiluje účinky některých analgetik. Uvedený případ je stran použití dávkování obou nově nasazených léčiv v pořádku, zajímavý je ale údaj o dlouhodobé antidepresivní léčbě pacientky. Sertralin je velmi účinný a specifický inhibitor zpětného vychy-

távání serotoninu (SSRI) na presynaptických nervových zakončeních. V několika recentních observačních studiích bylo zaznamenáno, že léčiva ze skupiny SSRI zvyšují riziko krvácení. Po podávání SSRI bylo pozorováno krvácení z nosu, purpura, krvácení do gastrointestinálního traktu, intrakraniální krvácení aj. Současná medikace nesteroidními antirevmatiky spolu s SSRI proto zvyšuje u pacientů riziko krvácení do gastrointestinálního traktu, třebaže je závažnost této interakce hodnocena jako středně závažná. Riziko krvácení je možné snížit spíše výběrem NSA než SSRI. Například volba ibuprofenu místo indometacinu minimalizuje riziko více než záměna paroxetinu imipraminem. Praktickým závěrem je upozornění na uplatnění zvýšené pozornosti v případě pacientů s uvedenou kombinací léčiv a informování o klinických příznacích provázejících eventuální NSA gastropatii jako jsou bolest v epigastriu, nauzea, zvracení, pyróza, popř. melena. Inhibitory protonové pumpy jsou považovány za standard v léčbě i prevenci gastropatie.

Případ 4

79letý pacient s chronickou analgetickou medikací pro artritické obtíže (Coxtral 100 mg, 1-0-1; Dolmina SR 100 mg 1-0-0) si dlouhodobě stěžuje na žaludeční potíže charakteru tlaku i bolesti. Dále užívá Lokren 20 mg, Anopyrin 100 mg, Trental 400 mg a Apo-Ome 20 mg. Opakovaně informoval o svých problémech praktického lékaře, který medikoval omeprazol, zpočátku 1x denně 1 tabletu, t.č. s navýšením dávky na 2x denně. Farmaceut předpokládá původ gastrointestinálních obtíží v medikaci NSA, doporučuje omezit jejich dávky na minimum, případně zaměnit jedno léčivo za analgetikum jiné řady, například paracetamol v dostatečné dávce.

Komentář

Diklofenak byl již komentován u předchozího případu. Nimesulid je preferenční inhibitor cyklooxygenázy 2 (COX-2). V klinické praxi je zejména využíván jeho analgetický účinek. Indikacemi nimesulidu jsou léčba akutní bolesti, symptomatická léčba artrózy a primární dysmenorey pro systémové podání a symptomatická léčba spojená s podvrtnutím a akutní traumatickou tendinitidou pro lokální

lékové formy. Maximální denní dávka pro systémový účinek je 100 mg podaných 2x denně. Případ ukazuje problematiku duplicitního užívání několika NSA. Současné podávání více nesteroidních antirevmatik není doporučeno vzhledem k akcentaci rizika nežádoucích účinků. Srovnávací studie prokázala téměř dvojnásobné riziko erozí v gastrointestinálním traktu při kombinaci dvou NSA oproti jednomu NSA. V prezentovaném případě je situace složitější vzhledem k současnému podávání kyseliny acetylsalicylové, které vede ke snížení plazmatické koncentrace diklofenaku, a není proto účelné. Nezvyšuje jeho terapeutickou účinnost, zvyšuje však výskyt nežádoucích reakcí. Při užívání nimesulidu byly v nedávné době hlášeny fatální případy hepatotoxicity s nepředvídatelným výskytem. S cílem maximálně tato rizika omezit bylo přijato odpovědnými lékovými agenturami opatření doporučující zkrátit dobu podávání tohoto léčiva na 15 dní. Jedním z prediktorů hepatální toxicity celé skupiny NSA je jaterní onemocnění v anamnéze. Jestliže si okolnosti vyžádají podávat nimesulid po delší období, je nezbytné provádět pravidelné kontroly jaterních funkcí pacienta (jaterní testy) a současně z medikace vyloučit, popř. maximálně omezit další potenciálně hepatotoxická léčiva. Přítomnost symptomů nebo jiných markerů jaterního poškození je pak důvodem k přerušení léčby.

S přihlédnutím k popisovaným faktům a vzhledem k tomu, že se jedná o rizikového pacienta (vysoký věk, KV onemocnění), je kombináční léčba nesteroidními antirevmatiky (i za gastroprotektce) nevhodná. Rovněž diklofenak není vzhledem k antiagregační léčbě analgetikem volby. Naopak se nabízí možnost využití jiných analgetik (paracetamol, slabý opioid). Z důvodu přetrvávajících obtíží v gastrointestinálním systému by nemělo v doporučení pacientovi, resp. lékaři chybět ani gastroenterologické vyšetření. Dlouhodobé subjektivní obtíže mohou signalizovat závažné komplikace, které nelze korigovat pouze zvýšením dávky antiulcerózního léčiva.

Mgr. Josef Malý

Katedra sociální a klinické farmacie

Farmaceutická fakulta UK

Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové

e-mail: josef.maly@faf.cuni.cz

Literatura

- Caruso I, Bianchi Porro G. Gastroscopic evaluation of anti-inflammatory agents. *Br Med J* 1980; 12(280) 75–78.
- Courtney P, Doherty M. Key questions concerning paracetamol and NSAIDs for osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61(9) 767–773.

- Dalton S, Johansen C, Mellemkjoer L et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med* 2003; 163: 59–64.
- Davis A et al. Interactions between non-seroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives and diuretics. *Aust N Z J Med* 1986; 16: 537–546.

5. Dítě P et al. Prevence a léčba gastropatie z nesteroidních antirevmatik. Diagnostický a léčebný postup pro praktické lékaře. Společnost všeobecného lékařství a Česká gastroenterologická společnost ČLS JEP, 2003.
6. Doporučení: omezit dobu používání přípravků s obsahem nimesulidu. Farmakoterapeutické informace 11/2007 (online)]. SÚKL 2007 (cit. 2008-01-11). Dostupné z < http://www.old.sukl.cz/_download/cs06fi/2007/fi200711.pdf>.
7. Fialová D, Topinková E. Koncept léčiv nevhodných ve stáří – farmakologické a farmakoepidemiologické aspekty. Praha: Remedia; 2005, 15(4–5): 410–417.
8. Fialová P, Vlček J. Úloha antiulcerózních léčiv v léčbě a prevenci gastropatií vyvolaných nesteroidními antirevmatiky. Vnitř Lek. 2004; 50(11): 858–866.
9. EMEA press release 17 October 2005. (online). EMEA 2005. (cit. 2008-03-05). Dostupné z <<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/29896405en.pdf>>.
10. Informace SÚKL o změnách v používání přípravků obsahujících piroxikam a ketoprofen k celkovému podávání. Farmakoterapeutické informace 6/2006 [online]. SÚKL 2006 (cit. 2008-01-03). Dostupné z < http://www.old.sukl.cz/_download/cs06fi/2006/fi200606.pdf>.
11. Key elements for the summaries of product characteristics of non-selective NSAIDs adopted by the CHMP during its meeting in October 2005. (online). EMEA 2005. (cit. 2008-03-05). Dostupné z <<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/34345605en.pdf>>.
12. Kurata C, Uehara A, Sugi T et al. Syncope caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and angiotensin-converting enzyme inhibitors. Jpn Circ J 1999; 63: 1002–1003.
13. Léčiva potenciálně nevhodná ve stáří. Farmakoterapeutické informace 10/2006 [online]. SÚKL 2006. (cit. 2008-01-04). Dostupné z < http://www.old.sukl.cz/_download/cs06fi/2006/fi200610.pdf>.
14. Po AL. Antidepressant and upper gastrointestinal bleeding. BMJ. 1999; 319: 1081–1082.
15. Micromedex® Healthcare Series. 1974–2007 Thomson Micromedex.
16. Mikro-verze AISLP – ČR. Verze 2007.2 pro MS Windows.
17. Pavelka K et al. Farmakoterapie revmatických onemocnění. Praha: Grada; 2005, 434 s. ISBN 80-247-0459-5.
18. Questions and Answers on the EMEA review of cardiovascular and gastrointestinal safety and serious skin reactions with non-selective NSAIDs. (online). EMEA 2005. (cit. 2008-03-05). Dostupné z <<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/30009505en.pdf>>.
19. Reeves RR, Wise PM, Cox SK. SSRI & the risk of abnormal bleeding. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv. 2007; 45(4): 15–21.
20. Slíva J. Piroxicamum. Praha: Remedia 2004; 14(5): 398–405.
21. SÚKL doplňuje výsledky dalšího hodnocení konvenčních (neselektivních) nesteroidních antirevmatik (NSA). (online). SÚKL 2006. (cit. 2007-12-29). Dostupné z <http://www.old.sukl.cz/cs01dulupoz/cs01dulupoz2006.htm#hodnoceni_nsa>.
22. The oxford pain internet site. [online]. Bandolier, © 1994–2007 (cit. 2008-01-11). Dostupné z <<http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/index.html>>.
23. Vlček J, Dalecká R. Základy farmakoepidemiologie, farmakoekonomiky a farmako-informatiky. Praha: Remedia; 2005, 87 s.