

Jarosław Reguła^{1, 2, 3}, Tomasz Wocial^{2, 3}, Ewa Kraszewska¹, Eugeniusz Butruk³

¹Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

²Klinika Gastroenterologii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

³Polska Fundacja Gastroenterologii, Warszawa

Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych w Polsce — badanie ankietowe u 38 tysięcy chorych

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs usage in Poland — a questionnaire study in 38 thousand patients

STRESZCZENIE

Niniejsze populacyjne, nieinterwencyjne, prospektywne badanie polegało na zebraniu informacji ankietowych od chorych zgłaszających się do lekarzy opieki podstawowej z różnych powodów na temat leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) oraz świadomości zagrożeń wynikających z ich stosowania. Wstępną odpowiedź uzyskano od 669 998 chorych, spośród których 41% stwierdziło, że stosuje lub stosowało NLPZ. Rozbudowana an-

kieta składająca się z 15 pytań została przeprowadzona w grupie 38 928 chorych stosujących analizowane leki. Większość ankietowanych (71%) miała świadomość zagrożenia powikłaniami leczenia NLPZ, 60% pacjentów, którzy mieli działania niepożądane NLPZ, wiązało je ze stosowaniem tej grupy leków. Leczenie osłonowe stosowało 59% chorych; były to najczęściej inhibitory pompy protonowej.

Gastroenterologia Kliniczna 2011, tom 3, nr 2, 72–78

Słowa kluczowe: niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory pompy protonowej, kwestionariusz

ABSTRACT

This is a non-interventional, prospective, population based study. Patients attending primary care physicians practices for various reasons were asked about the usage and knowledge about the risks of using nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Initial answer was obtained from 669,998 patients of whom 41% confirmed that they currently or previously used NSAIDs. Detailed questionnaire with 15 questions was

performed on a group of 38,928 NSAID users. The majority of responders (71%) were aware of the risks associated with NSAID use. Sixty percent of patients who experienced NSAID adverse events, linked the adverse events with NSAID treatment. Prophylactic therapy was used by 59% of patients; the most popular drug group was proton pump inhibitors.

Gastroenterologia Kliniczna 2011, tom 3, nr 2, 72–78

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, questionnaire

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med.
Jarosław Reguła
Klinika Gastroenterologii
Centrum Onkologii — Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
Roentgena 5, 02–781 Warszawa
tel.: 22 5462328
faks: 22 5463035
e-mail: jregula@coi.waw.pl

WSTĘP

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy należą do najczęściej przepisywanych leków na świecie; codziennie stosuje je ponad 30 milionów ludzi, z których 40% przekroczyło 60. rok życia [1, 2]. Głównym powodem ogromnej popularności tych leków jest

ich skuteczne działanie przeciwzapalne wykorzystywane w leczeniu ostrego i przewlekłego bólu występującego w przebiegu zapalenia stawów oraz innych chorób układu mięśniowo-szkieletowego. Niesteroidowe leki przeciwzapalne wykazują znacznie większy efekt przeciwbólowy i powodują wyraźniejszą poprawę aktywności ruchowej u osób z przewlekłym

zapaleniem stawów niż wysokie dawki paracetamolu [3–5]. Korzyści wynikające ze stosowania NLPZ są jednak okupione większym ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego, z których część ma tylko uciążliwy charakter (dyspepsja), podczas gdy inne mogą stanowić bezpośrednie zagrożenie życia, szczególnie u starszych osób (krwawienie, zwężenie, perforacja) [6–8].

Toksyczne działanie NLPZ w stosunku do przewodu pokarmowego wynika z zahamowania aktywności cyklooksigenazy 1 (COX-1), enzymu odpowiedzialnego za syntezę czynników protekcyjnych: prostaglandyny E₂ i prostacykliny. Selektywne inhibitory cyklooksigenazy 2 (COX-2) powodują mniej efektów ubocznych ze strony przewodu pokarmowego niż klasyczne leki nieselektywne, które wykazują działanie hamujące zarówno w stosunku do COX-1, jak i COX-2 [9, 10]. Duża liczba osób leczonych długotrwale NLPZ stosuje równocześnie kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylosalicylic acid*), który w małych dawkach (< 325 mg/d.) jest powszechnie wykorzystywany w pierwotnej i wtórnej profilaktyce chorób układu krążenia. Zwiększa on ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego proporcjonalnie do dawki. W populacji ogólnej oraz u osób leczonych w warunkach szpitalnych ryzyko krwawienia wzrasta czterokrotnie w trakcie stosowania 300 mg ASA na dobę [11]. Ryzyko krwawienia z wrzodu u chorych leczonych równocześnie ASA i NLPZ jest natomiast 2-krotnie większe niż w przypadku leczenia każdym z tych leków osobno [11].

Bezpieczne leczenie NLPZ wymaga spełnienia kilku niezbędnych warunków. Do najważniejszych z nich należy świadomość zarówno lekarzy, jak i chorych dotycząca stopnia ryzyka oraz rodzajów powikłań po NLPZ ze strony przewodu pokarmowego. Innym warunkiem jest znajomość zasad zapobiegania tym powikłaniom, w tym zasad wyboru selektywnych inhibitorów COX-2 i stosowania leków osłonowych. Szczególnie ważnym i wciąż niedocenianym zagadnieniem jest świadomość samych chorych dotycząca konsekwencji braku stosowania leków osłonowych, do których należą leki hamujące receptory histaminowe H₂, misoprostol, a przede wszystkim inhibitory pompy protonowej. Znajomość potencjalnego zagrożenia jest tym ważniejsza, że powikłania po NLPZ wykazują słabą korelację z objawami klinicznymi. Z jednej strony, objawom dyspeptycznym

często nie towarzyszą istotne zmiany endoskopowe, a z drugiej, aż u 40% osób długotrwale leczonych NLPZ stwierdza się wrzody żołądka lub dwunastnicy o przebiegu bezobjawowym [12–15]. Ponadto poważne powikłania zagrażające życiu, które w ciągu roku leczenia występują u 1,5% chorych stosujących NLPZ, mogą nie być poprzedzone żadnymi objawami [14, 16]. Istnieją niezbita dowody, że ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego w trakcie stosowania NLPZ jest 3–5-krotnie większe niż w grupie kontrolnej. Zagrożenie, największe na początku leczenia, utrzymuje się w trakcie całego jego trwania i wyraźnie maleje po zastosowaniu leków osłonowych [12, 17, 18]. Celem niniejszej pracy była ocena stopnia świadomości chorych w Polsce na temat ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego związanego z przyjmowaniem NLPZ.

MATERIAŁ I METODY

Niniejsze badanie ma charakter nieinterwencyjny, prospektywny i populacyjny. Do udziału została zaproszona grupa ponad 2500 lekarzy z całej Polski, którzy zobowiązali się do zebrania informacji na temat stosowania NLPZ u kolejnych pacjentów zgłaszających się z dowolnego powodu do poradni podstawowej opieki zdrowotnej. Od wszystkich chorych uzyskano informację, czy stosują lub stosowali NLPZ z dowolnego powodu. Dane te zostały umieszczone w zbiorczym zestawieniu dziennym przygotowanym przez uczestniczących lekarzy. Chorym, którzy przyznali, że aktualnie stosują NLPZ, zaproponowano udział w badaniu ankietowym zawierającym 15 pytań dotyczących różnych aspektów stosowania tych leków. Otrzymane ankiety zostały poddane automatycznemu odczytaniu przez firmę HealthQuest. Inicjatorem i autorem protokołu badania była Polska Fundacja Gastroenterologii. Badanie sfinansowano z grantu naukowego firmy Krka Polska.

WYNIKI

Pierwszą część badania polegającą na uzyskaniu odpowiedzi na pytanie, czy chorzy zgłaszający się lekarza opieki podstawowej stosują lub stosowali NLPZ, przeprowadzono u 669 998 chorych (w tym 366 303 kobiet, 55%). Pozytywnej odpowiedzi na zadane pytanie udzieliło 275 405 chorych, co stanowi 41% ankietowanych. Nieznacznie częściej

NLPZ stosowały kobiety (42% kobiet i 40% mężczyzn, $p < 0,001$, test χ^2).

Druga część badania, polegająca na szczegółowej ankiecie wśród osób stosujących NLPZ, które wyraziły zgodę na jej przeprowadzenie, objęła 39 058 chorych. Analizie poddano jednak ostatecznie 38 928 ankiet po wykluczeniu tych, w których wykryto istotne braki i niezgodności.

Mediana wieku w badanej grupie chorych wynosiła 56 lat (rozstęp międzykwartylowy: 45–66 lat), przeważały kobiety (55%). Najwięcej chorych (36%) stosowało NLPZ krócej niż rok. Czas przyjmowania od roku do 3 lat podało 28% chorych, 3–5 lat — 17% chorych,

a długotrwałe leczenie trwające ponad 5 lat — 19% chorych.

W tabeli 1 przedstawiono najczęściej stosowane NLPZ. Dwa pierwsze miejsca zajmują diklofenak i ketoprofen (po 35% ankietowanych chorych stosowało te leki). Kwas acetylosalicylowy długotrwałe stosowało 23% respondentów. Większość chorych przyjmowało jeden lek z tej grupy (22 072; 57%), dwa leki stosowało 11 303 (29%) chorych, a 4023 (10%) — 3 leki. Pozostali przyjmowali 4 lub więcej leków — nie uzyskano jednak informacji, czy taka liczba leków była stosowana jednocześnie.

Wskazania do stosowania NLPZ wymieniono w tabeli 2. Na ich czele znajdowały się

Tabela 1. Najczęściej stosowane niesteroidowe leki przeciwzapalne w badanej grupie 38 928 chorych*

Niesteroidowy lek przeciwzapalny	Liczba chorych	Odsetek
Diklofenak	13 755	35
Ketoprofen	13 653	35
Kwas acetylosalicylowy	8804	23
Ibuprofen	8056	21
Nimesulide	5855	15
Meloxicam	4960	13
Naproxen	4887	13
Piroxicam	1113	3
Inne	1709	4

*Część chorych stosowała więcej niż jeden lek i dlatego liczba chorych i odsetki nie sumują się odpowiednio do 38 928 i do 100%

Tabela 2. Wskazania do stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych w grupie analizowanych 38 928 chorych*

Wskazanie	Liczba chorych	Odsetek
Choroba zwyrodnieniowa stawów	12 718	33
Zespoły bólowe nieokreślonego pochodzenia	11 472	30
Bóle pourazowe	6944	18
Prewencja pierwotna i wtórna choroby wieńcowej	6836	18
Bóle określane jako reumatyczne	6750	18
Stan zapalny stawów	4883	13
Bóle miesięczkowe	2650	7
Migrena	2611	7
Gorączka	1379	4
Inne	1252	3

*Część chorych miała więcej niż jedno wskazanie do stosowania NLPZ i dlatego liczba chorych i odsetki nie sumują się odpowiednio do 38 928 i do 100%

choroba zwyrodnieniowa stawów oraz zespoły bólowe nieokreślonego pochodzenia. U większości chorych (25 516; 65%) występowało tylko jedno wskazanie do stosowania NLPZ, u 9 219 (24%) występowały dwa wskazania, a u pozostałych 3 lub więcej wskazań.

Najczęściej wymieniane przez leczonych chorych objawy uboczne, to: bóle brzucha (17 381; 45%), zgaga (16 486; 42%), nudności (12 091; 31%), biegunka (3376; 9%), wymioty (2821; 7,3%) oraz inne (3496; 9%). U 943 chorych (2,4%) wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego. Chorzy, którzy wymienili choć jeden objaw uboczny, zostali zapytani, czy wiąże wymienione objawy ze stosowaniem NLPZ — 13 654 (40%) stwierdziło, że nie.

Najistotniejszym klinicznie zgłaszanym powikłaniem było krwawienie z przewodu pokarmowego. Duża liczba zbadanych osób pozwoliła przeprowadzić analizę wieloczynnikową w poszukiwaniu czynników ryzyka tego powikłania. Wyniki tej analizy przedstawiono w tabeli 3. Potwierdzono w niej znane już wcześniej czynniki ryzyka oraz fakt, że stosowanie inhibitorów pompy protonowej ma działania ochronne (iloraz szans 0,59, 95% przedział ufności 0,51–0,69). Najbardziej niebezpiecznym lekiem z grupy NLPZ okazał się ketoprofen, którego stosowanie było niezależnym czynnikiem ryzyka w porównaniu z pozostałymi NLPZ (iloraz szans: 1,18, 95% przedział ufności 1,03–1,36).

Dalszą część kwestionariusza poświęcono ocenie świadomości zagrożenia, jakie wiąże się ze stosowaniem NLPZ, oraz świadomości, czy można mu zapobiegać. Trzeba z satysfakcją stwierdzić, że aż 71% chorych była poinformowana wcześniej przez swoich lekarzy o tym, że NLPZ mogą wywołać powikłania. Ogólne opinie na temat stosowania NLPZ były następujące:

- długotrwałe stosowanie NLPZ jest pożądane ze względu na dużą skuteczność (opinia 20 928; 54% respondentów),
- NLPZ mogą wywołać wrzody żołądka (17 729; 46%),
- NLPZ wywołują objawy uboczne (15 008; 39%),
- NLPZ nie wywołują objawów ubocznych (6233; 16%).

Leczenie osłonowe mające za zadanie zapobieganie wystąpieniu objawów ubocznych zostało zalecone u 22 478, co stanowi 59% całej badanej grupy. Jednak aż 4039 chorych (18% z tych, którym zalecono i 10% z całej badanej grupy) nie przyjmowało leku osłonowego. Najczęściej stosowanymi lekami osłonowymi były inhibitory pompy protonowej (13 787; 77%). Inhibitory receptorów H₂ były stosowane przez 4291 (24%), misoprostol przez 149 (0,83%), a inne leki (prawdopodobnie alkalia) przez 371 (2%). Suma odsetków przekracza 100%, ponieważ około 4% chorych stosowało dwa leki łącznie (najczęściej inhibitory pompy protonowej i inhibitory receptorów H₂ — 3%).

Tabela 3. Model wieloczynnikowy oceniający czynniki ryzyka wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego u chorych stosujących niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)*

Czynnik	Iloraz szans	95% przedział ufności
Płeć męska	1,58	1,37–1,81
Wiek powyżej 60. rż.	1,67	1,35–1,83
Stosowanie NLPZ przez 1–3 lata v. < rok	1,49	1,21–1,84
Stosowanie NLPZ przez 3–5 lat v. < rok	2,23	1,80–2,77
Stosowanie NLPZ przez > 5 lat v. < rok	3,11	2,53–3,82
Stosowanie ketoprofenu v. inne NLPZ	1,18	1,03–1,36
Stosowanie NLPZ okazjonalnie ¹ v. inne sposoby ³	1,51	1,22–1,88
Stosowanie NLPZ długotrwałe ² v. inne sposoby ³	1,78	1,23–2,58
Stosowanie inhibitorów pompy protonowej	0,59	0,51–0,69

*Wszystkie wymienione w tabeli czynniki wykazały znaczącość statystyczną. Żaden inny NLPZ poza ketoprofenem nie wiązał się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia w stosunku do pozostałych NLPZ

¹ Stosowanie okazjonalne zdefiniowano jako stosowanie NLPZ z powodu bólów miesiączkowych, gorączki, migreny i innych; ² stosowanie długotrwałe zdefiniowano jako stosowanie NLPZ z powodu choroby zwyrodnieniowej, zespołów bólowych różnego pochodzenia, bólów pourazowych prewencji pierwotnej i wtórnej choroby wieńcowej, bólów reumatycznych i stanów zapalnych stawów; ³ część chorych stosowała NLPZ zarówno z powodów określonych jako okazjonalne, jak i długotrwałe

Tabela 4. Powody, które decydowały o przepisaniu leczenia osłonowego u chorych przyjmujących niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)*

Powód	Liczba chorych	Odsetek
Objawy ze strony układu pokarmowego	26 242	76
Stosowanie więcej niż jednego leku z grupy NLPZ	11 408	33
Wiek > 60. rż.	8960	26
Choroba wrzodowa w wywiadzie	4626	13
Jednoczesne stosowanie leków przeciwkrzepliwych	3270	10
Powikłanie choroby wrzodowej w wywiadach	2761	8
Jednoczesne stosowanie steroidów kory nadnerczy	1746	5

*U części chorych występował więcej niż jeden powód

Ciekawy jest fakt, że nie we wszystkich przypadkach lek osłonowy został przepisany przez lekarza (14 019; 78%). W 1488 przypadkach został polecony w aptece (8%), a w 450 przypadkach (2,%) pacjenci sami zdecydowali o jego stosowaniu. W pozostałych przypadkach (12%) brakuje informacji, kto zlecił to leczenie.

W ostatniej części kwestionariusza zapytano, czy w trakcie wizyty, w czasie której przeprowadzono niniejszą ankietę, przepisano leczenie osłonowe. Okazało się, że u znacznej większości ankietowanych (34 470; 96%), stosujących NLPZ, przepisano je. Rozkład przepisanych leków osłonowych był następujący: inhibitory pompy protonowej (33 046; 96%), inhibitory receptorów H_2 (4%), misoprostol (87; 0,25%), inne (290; 0,84%). Lekarze w czasie aktualnej wizyty podejmowali decyzję o przepisaniu leku osłonowego, opierając się na zaleceniach. W tabeli 4 przedstawiono powody, którymi lekarze kierowali się przy zleceniu leczenia osłonowego.

DYSKUSJA

Jednym z warunków bezpiecznego stosowania leków, które tak jak NLPZ są powszechnie stosowane i mogą powodować istotne powikłania, jest odpowiedni poziom świadomości wśród chorych dotyczący potencjalnych zagrożeń wynikających z leczenia. Niezbędna wiedza na ten temat powinna zatem obowiązywać nie tylko lekarzy różnych specjalności stosujących na co dzień NLPZ, ale także ich pacjentów. W niniejszej pracy po raz pierwszy w Polsce na tak dużym materiale oceniono stopień świadomości chorych na temat ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego

wego związanego z leczeniem NLPZ i konieczności podejmowania odpowiednich działań osłonowych. W pracy wzięła aktywny udział liczna grupa lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej z całego kraju, którzy za pomocą specjalnie przygotowanej ankiety ocenili zasady stosowania NLPZ u 669 998 chorych.

Spośród 38 928 ankietowanych chorych, którzy na co dzień stosowali NLPZ lub ASA i wyrazili zgodę na udział w badaniu, aż 71% miało świadomość możliwości wystąpienia objawów lub powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Zgodnie z oczekiwaniami głównym źródłem informacji dotyczących potencjalnego zagrożenia w większości przypadków byli ich lekarze prowadzący. Znacznie słabiej wypadła jednak analiza przyczyn pojawienia się objawów klinicznych ze strony przewodu pokarmowego (ból brzucha, nudności, wymiotów, biegunki) prowadzona przez chorych wtedy, gdy wystąpiły one w trakcie leczenia NLPZ. Mimo wysokiego stopnia świadomości, tylko 60% ankietowanych osób, które odnotowały przynajmniej jeden potencjalny objaw uboczny, miało świadomość, że może on być wynikiem długotrwałego leczenia NLPZ. Obserwacja ta osłabia wstępne przekonanie, że poziom wiedzy na temat potencjalnych działań niepożądanych leczenia tą grupą leków jest rzeczywiście wystarczający.

U 2,4% chorych w czasie stosowania NLPZ wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego. Analiza wieloczynnikowa potwierdziła wcześniej znane czynniki ryzyka krwawienia oraz wskazała na znamiennej statystycznie ochronę zapewnianą przez inhibitory pompy protonowej [16, 19–21].

Drugim celem pracy była ocena stopnia świadomości chorych na temat potrzeby sto-

sowania leków osłonowych w celu zmniejszenia ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Jak wynika z oceny badań ankietowych, leczenie osłonowe było stosowane u 59% chorych, przy czym co piąty z nich (22%) otrzymał leki osłonowe z innych źródeł niż od prowadzącego lekarza (w wyniku rekomendacji w aptece lub własnej inicjatywy). W związku z tym bez dodatkowych informacji nie może być pewne, że u tych chorych leki osłonowe były stosowane zgodnie z obecnymi rekomendacjami, według których leki osłonowe nie muszą być stosowane „automatycznie”, od początku, u wszystkich osób planujących leczenie NLPZ. U młodych osób, z małym ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego, w leczeniu można stosować jedynie nieselektywny NLPZ lub koksyb (inhibitor COX-2), podczas gdy inhibitor pompy protonowej jest zalecany dopiero w przypadku wystąpienia objawów dyspeptycznych [19, 22]. Natomiast u chorych z wysokim ryzykiem powikłań (> 65. rż., z chorobą wrzodową lub krwawieniem z wrzodu w wywiadach, stosujących duże dawki lub więcej niż jeden NLPZ, równocześnie leczonych steroidami kory nadnerczy, kłopidogrelem lub antykoagulantami, z poważnymi chorobami współistniejącymi) od początku leczenia NLPZ niezbędne jest równoległe stosowanie inhibitorów pompy protonowej. Warto odnotować, że aż 43% spośród ankietowanych chorych należało do grupy wysokiego ryzyka powikłań z powodu stosowania dwóch lub więcej NLPZ. Ponadto aż 35% ankietowanych miało dwa lub więcej wskazań do zastosowania leczenia osłonowego.

Poza świadomością powikłań po NLPZ osobnym zagadnieniem jest wybór odpowiedniego leku o charakterze osłonowym. Najczęściej stosowane inhibitory pompy protonowej są dobrze tolerowane i równie skuteczne w profilaktyce pierwotnej i wtórnej [19, 22, 23]. Do tej pory nie stwierdzono istotnych różnic w skuteczności między poszczególnymi preparatami z tej grupy [24]. Co prawda inhibitory pompy protonowej wykazują podobną skuteczność do selektywnych inhibitorów COX-2, mierzona częstością zmian widocznych w gastroskopii u osób z grupy wysokiego ryzyka, jednak są od nich znacznie skuteczniejsze w zapobieganiu i leczeniu objawów dyspeptycznych po NLPZ [19, 25–27]. Inne leki o działaniu osłonowym, takie jak inhibitory receptorów H₂ oraz misoprostol, w niektórych przypadkach mogą stanowić skuteczną alternatywę dla inhibitorów pompy protonowej i mogą od nich być efektywniejsze pod względem kosztów [19, 28–30]. W praktyce powinny one być znacznie rzadziej przepisywane ze względu na działania niepożądane i rozwój tolerancji [31]. Większość ankietowanych chorych zgodnie z oczekiwaniami stosowała inhibitory pompy protonowej, choć dopiero po przeprowadzeniu badania ich udział procentowy wśród leków osłonowych wzrósł z 77 do 96%.

Wydaje się, że stopień świadomości chorych w Polsce na temat ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego po NLPZ jest zadowalający, jednak nie eliminuje potrzeby dalszych działań edukacyjnych dotyczących zasad stosowania leków osłonowych.

1. Lee M., Feldman M. The aging stomach: implications for NSAID gastropathy. *Gut* 1997; 41: 425–426.
2. Wolfe M.M., Lichtenstein D.R., Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1888–1899.
3. Case J.P., Baliunas A.J., Block J.A. Lack of efficacy of acetaminophen in treating symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison trial with diclofenac sodium. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 169–178.
4. Pincus T., Koch G., Lei H. i wsp. Patient preference for placebo, acetaminophen (paracetamol) or celecoxib efficacy studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2004; 63: 931–939.
5. Pincus T., Koch G., Sokka T. i wsp. A randomized, double-blind, crossover clinical trial of diclofenac plus misoprostol versus acetaminophen in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 1587–1598.
6. Fries J.F., Miller S.R., Spitz P.W. i wsp. Identification of patients at risk for gastropathy associated with NSAID use. *J. Rheumatol.* 1990; 20 (supl.): 12–19.
7. Smalley W.E., Griffin M.R., Fought R.L. i wsp. Excess costs from gastrointestinal disease associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J. Gen. Intern. Med.* 1996; 11: 461–469.
8. Stalnikowicz R., Rachmilewitz D. NSAID-induced gastroduodenal damage: is prevention needed? A review and metaanalysis. *J. Clin. Gastroenterol.* 1993; 17: 238–243.
9. Bombardier C., Laine L., Reicin A. i wsp. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis: VIGOR Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1520–1528.
10. Micklewright R., Lane S., Linley W. i wsp. Review article: NSAIDs, gastroprotection and cyclo-oxygenase-II-selective inhibitors. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003; 17: 321–332.
11. Weil J., Colin-Jones D., Langman M. i wsp. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995; 310: 827–830.
12. Henry D., Lim L.L., Garica Rodriguez L.A. i wsp. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996; 312: 1563–1566.

13. Langman M.J., Weil J., Wainwright P. i wsp. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 1075–1078.
14. Silverstein F.E., Graham D.Y., Senior J.R. i wsp. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123: 241–249.
15. Singh G., Ramey D.R., Morfeld D. i wsp. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 1530–1536.
16. Hernandez-Diaz S., Rodriguez L.A. Association between non-steroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 2093–2099.
17. Chan F.K. NSAID-induced peptic ulcers and *Helicobacter pylori* infection: implications for patient management. *Drug Saf.* 2005; 28: 287–300.
18. Gabriel S.E., Jaakkimainen L., Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115: 787–796.
19. Arora G., Singh G., Triadafilopoulos G. Special report. Proton pump inhibitors for gastroduodenal damage related to nonsteroidal anti-inflammatory drugs or aspirin: twelve important questions for clinical practice. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7: 725–735.
20. Chan F.K., Chung S.C., Suen B.Y. i wsp. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 967–973.
21. Lanas A., Garcia-Rodriguez L.A., Arroyo M.T. i wsp. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents and anticoagulants. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 507–515.
22. Wocial T., Bartnik W., Bartosz K. i wsp. Konsensus dotyczący zastosowania leków hamujących wydzielanie kwasu solnego w żołądku w najczęstszych chorobach górnego odcinka przewodu pokarmowego w praktyce lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej. *Gastroenterologia Kliniczna* 2009; 1: 1–6.
23. Boparai V., Rajagopalan J., Triadafilopoulos G. Guide to the use of proton pump inhibitors in adult patients. *Drugs* 2008; 68: 925–947.
24. Thomson A.B.R. Standard doses of the oral proton pump inhibitors are clinically equivalent: a comparison. *Curr. GERD Rep.* 2007; 1: 223–232.
25. Chan F.K., Hung L.C., Suen B.Y. i wsp. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 127: 1038–1043.
26. Lai K.C., Chu K.M., Hui W.M. i wsp. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am. J. Med.* 2005; 118: 1271–1278.
27. Spiegel B.M., Farid M., Dulai G.S. i wsp. Comparing rates of dyspepsia with Coxibs vs NSAID + PPI: a meta-analysis. *Am. J. Med.* 2006; 119: 427–436.
28. Taha A.S., McCloskey C., Prasad R. i wsp. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 119–125.
29. Rostom A., Dube C., Wells G. i wsp. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; CD002296.
30. Spiegel B.M., Chiou C.F., Ofman J.J. Minimizing complications from nonsteroidal antiinflammatory drugs: cost-effectiveness of competing strategies in varying risk groups. *Arthritis Rheum.* 2005; 53: 185–197.
31. Fackler W.K., Ours T.M., Vaezi M.F. i wsp. Long-term effect of H₂RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology* 2002; 122: 625–632.