

Michał Graczyk, Małgorzata Krajnik

Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Stosowanie analgetyków nieopiodowych a przewlekła choroba nerek

Streszczenie

Stosując leki przeciwbólowe, zastanawiamy się, jakie objawy niepożądane wywołują i jaki mogą mieć wpływ na pacjentów. Powstaje pytanie, jaki rodzaj środków przeciwbólowych może powodować nefropatię, a które z tych leków należy stosować ostrożnie w przypadku stwierdzonej już choroby nerek. Przewlekłe stosowanie leków nieopiodowych — niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i/lub paracetamolu — może nieść ze sobą ryzyko nefropatii analgetycznej. Leki opiodowe nie działają nefrotoksycznie, ale ich zastosowanie w większości przypadków musi uwzględniać stopień wydolności nerek. Jest sprawą oczywistą, że osoby cierpiące z powodu bólu przewlekłego nadużywają analgetyków, wybierając często preparaty złożone, które zawierają kombinacje z kofeiną bądź kodeiną. Dla porównania, nadużywanie środków zawierających tylko kwas acetylosalicylowy lub paracetamol jest rzadko opisywane i z chorobą nerek jest związane wyjątkowo. Efektywna prewencja nefropatii wywołanej analgetykami polega na zakazie sprzedaży bez recepty preparatów zawierających przynajmniej dwa analgetyki połączone z kofeiną i/lub kodeiną, odpowiedniej edukacji chorego przez personel medyczny oraz ścisłej kontroli leków przyjmowanych przez pacjenta.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2013; 7, 3–4: 95–104

Słowa kluczowe: paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), nefropatia analgetyczna (NA), przewlekła choroba nerek (PChN)

Wprowadzenie

Paracetamol i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) — jako leki nieopiodowe — należą do pierwszego stopnia drabiny analgetycznej. Właśnie w tej grupie leków przeciwbólowych należy zwrócić szczególną uwagę na potencjalną nefrotoksyczność.

Nefropatia analgetyczna (*analgesic nephropathy*, „nerka fenacetynowa”) to wolno postępująca, indukowana lekami (szczególnie preparatami złożonymi, zawierającymi paracetamol i/lub NLPZ w połączeniu z kodeiną lub kofeiną, a także preparatów zawierających fenacetynę) cewkowo-śródmiąższowa choroba nerek, charakteryzująca się postępującym przebiegiem klinicznym, a ostatecznie obustronną atrofią nerek, często z rozwojem martwicy brodawek nerkowych [1, 2].

Nefropatia ta wywołana jest przez „klasyczne” analgetyki: paracetamol (acetaminofen) oraz NLPZ,

w tym szczególnie salicylany, a uszkodzenie nerek z nimi związane stanowi ważny, istotny problem zdrowotny zwłaszcza wśród osób starszych. Klasyczna nefropatia wywołana analgetykami jest przewlekłą chorobą nerek charakteryzującą się martwicą brodawek nerkowych i przewlekłym śródmiąższowym zapaleniem nerek. Działanie NLPZ jest związane z szerokim zakresem uszkodzeń cewkowych, śródmiąższowych, kłębuszkowych i naczyńowych. Efekty działania NLPZ na nerki są dobrze poznane i występują dość rzadko w postaci ostrej, związane są przede wszystkim ze zwiększonym ryzykiem przewlekłej niewydolności nerek. Powinno się większą uwagę zwrócić na osoby starsze, które przyjmują długoterminowo i regularnie NLPZ. Natomiast pacjent rozpoczynający terapię powinien być regularnie monitorowany z uwzględnieniem interakcji między lekami [3].

Adres do korespondencji: Michał Graczyk
Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej CM UMK
e-mail: kizoppal@cm.umk.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2013; 7, 3–4, 95–104
Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

Szczególną uwagę należy zwrócić na dwie grupy pacjentów podatnych na tę formę niewydolności nerek. Pacjenci z ukrytą (nieujawnioną) chorobą nerek wykazują szczególną wrażliwość, u ponad 30% z nich może się rozwijać pogorszenie funkcji nerek po ekspozycji na NLPZ. Choroby nerek mogą prowadzić do wzrostu produkcji prostaglandyn i ten mechanizm w dużej mierze warunkuje utrzymanie nerkowego przepływu krwi i funkcji kłębuszkowej. Druga grupa, która może być też bardziej podatna na działanie NLPZ na nerki, to osoby starsze (w podeszłym wieku) i to z kilku powodów:

1. często mają obniżony poziom albuminy, co prowadzi do zmniejszenia frakcji NLPZ związanej z białkiem, a przez to do wyższego poziomu wolnego leku;
2. mają obniżoną całkowitą zawartość wody w organizmie, co prowadzi do wzrostu stężenia NLPZ;
3. mają obniżony metabolizm NLPZ w wątrobie, w czego efekcie może dochodzić do wzrostu poziomu leku we krwi. Wszystkie te czynniki mogą sumować się, powodując wzrost toksyczności NLPZ u ludzi starszych [4].

Epidemiologia

Jeden procent wszystkich przypadków przewlekłej niewydolności nerek spowodowany jest nefropatią analgetyczną (NA), natomiast:

1. nefropatią cukrzycową — do 35%;
2. nefropatią nadciśnieniową — 25%;
3. przewlekłym kłębuszkowym zapaleniem nerek — 10%;
4. przewlekłym odmiedniczkowym zapaleniem nerek — około 5%;
5. nefropatią analgetyczną — około 1–5%;
6. zwyrodnieniem torbielowatym nerek — około 5%;
7. innymi przyczynami — około 20%, na przykład toczeniem układowym, szpiczakiem mnogim i innymi [2].

Paracetamol (acetaminofen) stał się pierwszoplanowym lekiem przeciwbólowym stosowanym w samoleczeniu. W dawkach terapeutycznych praktycznie pozbawiony jest działań ubocznych. Mechanizm działania przeciwbólowego tego leku nie został jednoznacznie ustalony. Uważa się, że wykazuje ośrodkowy efekt hamujący cyklooksygenazę (dominujący wpływ na cyklooksygenazę-3 i prawdopodobnie niewielki wpływ na cyklooksygenazy-1 i -2) [5]. Działanie przeciwgorączkowe paracetamolu jest związane najprawdopodobniej z zahamowaniem produkcji prostaglandyn w mózgowiu. Inne mechanizmy działania to wpływ na układ serotonergiczny (aktywacja zstępujących dróg antynocycetywnych) oraz układ

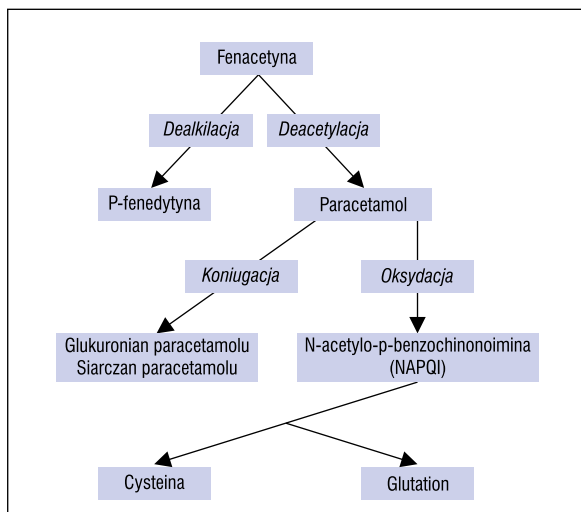
kanabinoidów [6]. Dostępność po przyjęciu doustnym wynosi 60% po 500 mg, a po dawce 1000 mg wzrasta do 90% [7]. Należy pamiętać i o tym, że maksymalna dawka nie powinna przekraczać 4 g/dobę, a u chorych w wieku podeszłym 3 g/dobę. Przekroczenie tych limitów może prowadzić do przedawkowania i wystąpienia objawów toksycznych. U pacjentów z chorobami wątroby nawet mniejsze dawki mogą być przyczyną niewydolności tego narządu. Dlatego też u pacjentów z niedoborami w odżywianiu, nadużywających alkoholu oraz w przypadku odwodnienia, zaleca się redukcję dawki o 50–75%, uwzględniając dodatkowo masę ciała [8–10].

Acetaminofen jest szybko wchłaniany w górnym odcinku przewodu pokarmowego i osiąga szczytowy poziom stężenia w osoczu po 30–60 minutach, a w płynie mózgowo-rdzeniowym 1–2 godziny później. Łączy się z białkami osocza w 10%. Acetaminofen jest metabolizowany w wątrobie, mniej niż 5% wydalane jest w postaci niezmienionej z moczem. W terapeutycznych dawkach łączy się w ponad 80% z glukuronidem i siarczanami, w rezultacie nieaktywne metabolity wydalane są przez nerki (ryc. 1) [11].

Nie ma przekonujących dowodów na wystąpienie nefropatii przy długotrwałym stosowaniu terapeutycznych dawek acetaminofenu w monoterapii. Z tego też powodu *National Kidney Foundation* poleca go jako doraźny nieopiodowy lek z wyboru u chorych z nieujawnioną chorobą nerek. W około 2% przypadków po przekroczeniu maksymalnej dawki terapeutycznej występuje ostra martwica kanalików nerkowych, prawdopodobnie jako rezultat tych samych mechanizmów, które prowadzą do śmiertelnej martwicy komórek wątroby (na przykład alkoholizm, głodzenie, niedobory witaminowe). W takich przypadkach działanie toksyczne może ujawnić się już po przyjęciu 6 gramów paracetamolu. Fenacetyna, prolek acetaminofenu, może powodować martwicę brodawek nerkowych przy przewlekłym stosowaniu [11–12].

Paracetamol wydaje się być bezpieczny u pacjentów z PChN, ale u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek dawki nie powinny przekraczać 3 g/dobę. Paracetamol usuwany jest z organizmu podczas zabiegu hemodializy, natomiast dializa otrzewnowa nie wpływa na stężenie tego leku [13]. Wśród leków przeciwbólowych znajdujących się na drabinie analgetycznej pierwszym krokiem w leczeniu bólu u pacjentów z PChN powinien być paracetamol. Mimo że metabolity kumulują się, w niewydolności nerek można go stosować w normalnych dawkach [14].

Nefrotoksyczność acetaminofenu ujawnia się w przypadku nadmiernego przyjmowania analgetyków zawierających mieszaninę przynajmniej dwóch leków przeciwgorączkowych połączonych z kofeiną



Rycina 1. Metabolizm fenacetyny i paracetamolu [16]

i/lub kodeiną. Dobrze wiadomo, że paracetamol jest zamieniany w wątrobie przez wątrobowy system cytochromu P450 do czynnych metabolitów. Mniej znanym jest fakt, że paracetamol jest metabolizowany do aktywnych związków przez mieloperoksydazę i peroksydazę występujących w cyklooksygenazie 1 (COX-1) [15].

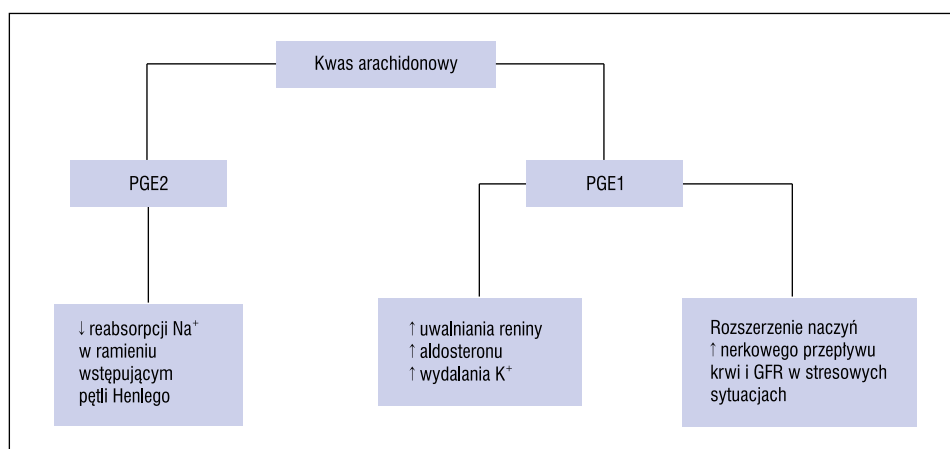
Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Podstawowy mechanizm działania przeciwbólowego NLPZ jest upatrywany w zahamowaniu aktywności cyklooksygenazy (COX) i powstawaniu cyklicznych metabolitów kwasu arachidonowego — prostaglandyn. Obie izoformy COX występują w nerce. COX-1 znaleziono w kłębuszkach i doprowadzających tętniczkach, natomiast COX-2 zlokalizowana jest w podocytach,

wstępującym ramieniu pętli Henlego, płamce gęstej i tętniczkach doprowadzających. Te wyraźne miejsca dystrybucji korelują z różnymi efektami funkcji nerki demonstrowanych przez COX-1 i COX-2. Prostaglandyny mają duży ochronny wpływ na nerki. Zachowują się jak wazodilatatory, poprawiając perfuzję nerkową i filtrację kłębuszkową (GFR, *glomerular filtration rate*) u pacjentów ze zmniejszonym przepływem. I tak prostaglandyny produkowane przez COX-1 wpływają głównie na homeostazę nerek i odpowiadają za rozkurczanie nerkowego łożyska naczyniowego, obniżają opór naczyniowy i zwiększają perfuzję. Natomiast prostaglandyny produkowane przez COX-2 odpowiadają za diurezę i efekt natriuretyczny (ryc. 2) [17]. Natomiast tromboksan A₂ (TxA₂) powoduje zwężenie naczyń w części korowej. W kłębuszkach prostaglandyny i TxA₂ modulują wskaźnik (tempo) filtracji i regulują nerkowy opór naczyniowy i sekrecję reniny. W cewkach nerkowych prostaglandyny wpływają na wydalanie sodu i aktywność hormonu antydiuretycznego (ADH, *antidiuretic hormone*). Wpływ prostaglandyn na zapewnienie prawidłowego ukrwienia uwidacznia się w sytuacjach zmniejszonego przepływu nerkowego, spowodowanych hipowolemią, stresem, niewydolnością krążenia lub samą niewydolnością nerek (tab. 1) [11, 18].

Prostaglandyny są ważne w utrzymaniu nerkowego przepływu krwi i GFR w przeciwieństwie do naczyniozwężającej stymulacji przez leukotrieny, tromboksan A₂, angiotensynę II, wazopresynę, endoteliny i katecholaminy. Katecholaminy mogą stymulować lokalną produkcję prostaglandyn, tworząc „pętlę informacyjną” pomiędzy naczyniozwężającymi a naczyniorozkurczowymi prostaglandynami [18].

Zahamowanie syntezy prostaglandyn stwarza ryzyko trwałego upośledzenia funkcji nerek. W mniej drastycznych przypadkach podczas stosowania NLPZ należy liczyć się z retencją soli i powstawaniem obrzę-



Rycina 2. Rola prostaglandyn w nerkach [17]

Tabela 1. Efekty wewnętrznerkowej autoregulacji [18]

	Miejsce działania	Efekt
PGI2	Tętniczki wewnętrznerkowe	Wazodilatacja
	Tętniczki doprowadzające	Wazodilatacja
	Tętniczki odprowadzające	Wazodilatacja
	Kłębuszki	Wzrost GFR
PGE2	Tętniczki doprowadzające	Wazodilatacja
	Kłębuszki	Wzrost GFR
	Wstępujące ramię pętli Henlego	Zahamowanie Na ⁺ , K ⁺ ATP-azy
PGG2	Wstępujące ramię pętli Henlego	Zahamowanie Na ⁺ , K ⁺ ATP-azy
PGH2	Wstępujące ramię pętli Henlego	Zahamowanie Na ⁺ , K ⁺ ATP-azy
Tromboksan	Kłębuszki	Zwężenie naczyń
	Tętniczki wewnętrznerkowe	Zwężenie naczyń

ków. Nefrotoksyczność NLPZ wzrasta u pacjentów z ostrym niedokrwieniem nerek, istniejącymi uprzednio chorobami nerek, dną moczanową, cukrzycą, arteriopatią, nadciśnieniem, u osób w podeszłym wieku oraz pacjentów przyjmujących inne potencjalnie nefrotoksyczne leki (jak na przykład diuretyki) [4, 11, 17–18].

Poważnym ograniczeniem w stosowaniu NLPZ są ich działania niepożądane, choć ich częstość ze strony nerek jest niska i występuje w 1–5% przypadków. Jako wynik przyjmowania NLPZ najczęściej zgłaszane są:

- redukcja nerkowego przepływu krwi,
- redukcja GFR,
- zaburzenia wydalania sodu i potasu, które mogą objawiać się retencją płynów, obrzękami, nadciśnieniem i hiperkaliemią.

Ryzyko nefropatii podczas stosowania leków przeciwbólowych z tej grupy wzrasta przy przewlekłym stosowaniu. Może wystąpić ostra niewydolność nerek podczas pierwszych godzin po pojedynczej dawce i wtedy spowodowana jest zakłóceniem prostaglandynozależnej autoregulacji przepływu krwi w nerkach. To niedokrwienie jest zwykle odwracalne po odstawieniu NLPZ. Inne, rzadziej pojawiające się objawy nefrotoksyczności zanotowane podczas przyjmowania NLPZ nie są związane z ekspresją inhibitorów COX czy syntezą prostaglandyn.

Nefropatia podczas przyjmowania NLPZ obejmuje:

- ostre śródmiąższowe zapalenie nerek, któremu może towarzyszyć zapalenie kłębuszków nerkowych lub ciężka proteinuria;
- zapalenie naczyń towarzyszące zapaleniu kłębuszków nerkowych;
- zespół nercycowy;
- przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek;
- martwica brodawek nerkowych;
- ostra niewydolność nerek.

Wystąpienie wyżej wymienionych stanów decyduje o przerwaniu leczenia. Te objawy są rzadko dokumen-

Tabela 2. Stany predysponujące do niewydolności nerek indukowanej NLPZ [4, 9, 11, 12, 17, 18, 21]

Hipowolemia
Krwotok
Wstrząs septyczny
Zastoinowa niewydolność krążenia/choroby serca
Zespół nercycowy
Cukrzyca
Nadciśnienie tętnicze
Dna moczanowa
Marskość wątroby z wodobrzuszem
Znieczulenie/zabiegi chirurgiczne
Stan przedrzucawkowy
Utrata sodu: diuretyki, straty żołądkowo-jelitowe
Stenoza tętnic nerkowych
Kłębuszkowe zapalenie nerek
Zwężenie dróg moczowych
Infekcje dróg moczowych
Przewlekła niewydolność nerek
Toksyczne uszkodzenie: cyklosporyna A, gentamycyna, diuretyki
Zaawansowany wiek (> 65. roku życia)

NLPZ — niesteroidowe leki przeciwzapalne

owane podczas stosowania koksycybów, chociaż użycie przedstawicieli leków tej grupy nie jest szerokie [1–3, 10–12, 17–19].

Inhibitory COX-2 to stosunkowo nowe leki i nie ma badań, które sugerują zmianę dawki w niewydolności nerek. Wiadomo natomiast, że leki te zwiększały ryzyko incydentów naczyniowych, co było główną przyczyną zmniejszenia zainteresowania tymi preparatami na rynku farmaceutycznym [20]. U pacjentów z PChN

w stadium piątym leczonych dializami, u których nie trzeba już chronić nerek, nie powinno się zapominać o lekach z grupy NLPZ [14].

Epidemiologia

Kobiety chorują 5–7 razy częściej niż mężczyźni. Diagnoza stawiana jest proporcjonalnie do wieku — częściej u osób starszych, jest rzadkością u pacjentów < 30. roku życia.

Objawy kliniczne nefropatii analgetycznej

Objawy ze strony nerek

Nefropatia analgetyczna jest często asymptomatyczna przez lata, aż do końcowych stanów niewydolności nerek. Najwcześniejsze objawy są związane z zaburzeniami funkcji cewek nerkowych, takimi jak upośledzenie zdolności do zagęszczania i zakwaszania moczu. Nerkowa utrata soli i kliniczne objawy kwasicy cewkowej występują u 10% pacjentów z zaawansowaną niedomogą nerek. Może występować jałowa leukocyturia, śladowa proteinuria. Utrata dobowego białka większa niż 3 gramy wskazuje na współistniejące uszkodzenie kłębuszków. Hematuria musi być brana pod uwagę jako wskaźnik świeżej martwicy brodawek nerkowych z odosobnionymi lub współistniejącymi powikłaniami, jak na przykład infekcja dróg moczowych lub (w późniejszym okresie) nowotwór dróg moczowych (*carcinoma urotheliale*) [1]. Martwica brodawek nerkowych poza krwimoczem może objawiać się bólami w okolicy lędźwiowej, często gorączką, czasami obecnością utkania brodawek w moczu oraz ubytkami w miejscach brodawek nerkowych wykazanymi urograficznie [2]. W zaawansowanych stadiach występują często bakteryjne zakażenia dróg moczowych i rozwija się przewlekła niewydolność nerek.

Nadciśnienie tętnicze występuje u 50% pacjentów, często w związku ze stenozą tętnicy nerkowej i złośliwym przebiegiem. To może determinować obraz kliniczny i tempo progresji niewydolności nerek. Kincaid-Smith w 1988 r. oszacował, że tylko 10% pacjentów z objawami NA osiąga końcowe stadium niewydolności nerek. Progresja jest często wolniejsza, a obraz kliniczny różni się w porównaniu do innych chorób nerek (przypatrując się poszczególnym objawom). Wśród pacjentów z NA i schyłkową niewydolnością nerek częściej występują powikłane infekcje dróg moczowych, które mogą komplikować pozanerkowe objawy NA. Ciężka nerkowa osteodystrofia i zespół cieśni nadgarstka są częstsze niż w grupach kontrolnych [1].

Ostra niewydolność nerek/ostra martwica cewkowa

W stanach nadmiaru reniny nerki są zależne od prostaglandyn, poprzez co mogą utrzymać przepływ krwi i swą funkcję. Hamowanie syntezy prostaglandyn przez NLPZ w tych stanach może prowadzić do GFR i ostrej niewydolności nerek. Frakcja wydalania sodu jest często mniejsza niż 1% i jest odbiciem retencji sodu, co sugeruje przednerkowy charakter azotemii. Te powikłania były zgłaszane przy stosowaniu większości NLPZ, ale rzadko w przypadku aspiryny. W dodatku przypadki ostrej niewydolności były także opisywane po miejscowym i domięśniowym podaniu leków z grupy NLPZ. Ostra niewydolność nerek może wystąpić zarówno po jednej dawce NLPZ, jak również w wyniku przewlekłego ich przyjmowania [4, 10–11, 17–18, 22].

Ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek

Ostre alergiczne cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek spowodowane NLPZ jest bardziej powszechne niż hemodynamiczne formy niewydolności nerek. Pacjenci są często starsi, a leki mogą być przyjmowane przez wiele miesięcy lub lat przed jej rozwinięciem się. Często występuje niewiele klinicznych wykładników alergicznej reakcji; gorączka, bóle stawów, eozynofilia i eozynofilia nie są powszechne. Rzadką cechą NLPZ indukujących cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek jest rozwój białkomoczu, często rzędu białkomoczu w zespole nerczycowym. Diagnoza cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek indukowanego NLPZ stawiana jest na podstawie wyniku biopsji nerki. Histologiczny obraz nerki ukazuje plamiste cewkowe uszkodzenie i cewkowo-śródmiąższowe nacieki, które składają się z dominujących limfocytów T, w mniejszym zakresie monocytów, makrofagów, limfocytów B, komórek plazmatycznych i eozynofili. Rzadziej spotyka się ziarniniakowe śródmiąższowe zapalenie nerek. Immunofluorescencja w mikroskopie zwykle jest negatywna lub niespecyficzna [4, 11–12, 17–18].

Zapalenie naczyń/kłębuszkowe zapalenie nerek

Istnieją sporadyczne doniesienia o zapaleniu naczyń i kłębuszkowym zapaleniu nerek będących następstwem przyjmowania przez pacjentów NLPZ. Opisywane przypadki dotyczyły zarówno plamicy małopłytkowej (postać zakrzepowa i niezakrzepowa), zapalenia naczyń i błoniastego kłębuszkowego zapalenia nerek. W większości tych przypadków nie ma pewności co do związku przyczynowego z przyjmowaniem NLPZ. Jednak w jednym przypadku uogólnione zapalenie naczyń związane było ze stosowaniem piroksikamu i tym samym obrazem klinicznym rozwijającym się po ponownym podaniu leku [11, 17–18].

Martwica brodawek nerkowych

Stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylosalicylic acid*) jest związane z niskim ryzykiem nefrotoksyczności, chociaż było to często przedmiotem sporów. Pojawiały się także doniesienia o martwicy brodawek nerkowych występujących u pacjentów leczonych ibuprofenem, indometacyną, fenylbutazonem, fenoprofenem. Obecnie wciąż niedokładnie wiadomo, które leki powodują nefropatię analgetyczną (które samodzielnie, a które w preparatach złożonych uszkodzają nerki) oraz jakie są mechanizmy odpowiedzialne za martwicę brodawek nerkowych [10–11, 117–18, 23].

Przewlekła niewydolność nerek

Sandler i wsp. w 1991 r. ocenili ryzyko przewlekłej choroby nerek związanej z przewlekłym używaniem NLPZ z wyjątkiem kwasu acetylosalicylowego (referencja Sandlera) u 554 pacjentów nowo zdiagnozowaną przewlekłą dysfunkcją nerek. Wykazano dwukrotny wzrost ryzyka przewlekłej choroby nerek u pacjentów, którzy codziennie przyjmowali NLPZ — według informacji z wywiadu. Wzrost ryzyka w przeważającej części dotyczył mężczyzn >65. roku życia, u których prawdopodobieństwo współczynnika było 10-krotnie wyższe i adekwatne do używania analgetyków. Ryzyko było także większe wśród tych, którzy w wywiadzie mogli wykazywać podwyższoną wrażliwość na efekty działania NLPZ — brano pod uwagę wcześniej występujący zawał serca, zastoinową niewydolność krążenia, nadużywanie alkoholu (jako czynnik prowadzący do rozwoju marskości wątroby) lub używanie diuretyków. Te obserwacje były potwierdzone w kontrolnym badaniu na 716 pacjentach ze schyłkową niewydolnością nerek i 361 osobowej grupie kontrolnej. W tym badaniu wysoka dawka kumulacyjna przyjmowanych NLPZ (>5000 tabletek) była związana z 4,5-krotnym wzrostem ryzyka schyłkowej niewydolności nerek, chociaż przedział ufności był szeroki (1,0–19,5). Ciekawe, że ten wzrost ryzyka nie był widoczny, kiedy średnie roczne spożycie było kontrolowane. Jednak inne badania oceniające używanie NLPZ przez pacjentów w szpitalach nie wykazały tych zależności. Adams i wsp. w 1986 r. opisali sześciu pacjentów, u których przewlekła niewydolność nerek związana była z przyjmowaniem NLPZ (referencja Adamsa). Jeden z pacjentów miał martwicę brodawek nerkowych, a u pięciu w badaniu histologicznym wykazano przewlekłe zwłóknienie cewkowo-śródmiąższowe (u jednego z nich obserwowano progresję od ostrego cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek). W innych doniesieniach o ostrym cewkowo-śródmiąższowym zapaleniu nerek zależnych od NLPZ,

odsetek pacjentów pokazuje umiarkowane upośledzenie funkcji nerek po wyzdrowieniu. Biorąc wszystko pod uwagę, wydaje się prawdopodobne, że przewlekłe nadużywanie NLPZ może być związane z niewielkim wzrostem ryzyka rozwoju przewlekłej niewydolności nerek [18].

Retencja sodu i wody

Retencja sodu jest najbardziej powszechnym efektem ubocznym ze strony nerek związanym z terapią NLPZ. Nerkowe prostaglandyny powodują natriurezę i diurezę, co stanowi ważny mechanizm utrzymania homeostazy w warunkach spadku perfuzji w nerkach i retencji sodu (niewydolność serca, marskość wątroby, zespół nerczycowy). Stosowanie NLPZ w takich stanach może prowadzić do retencji sodu i wody i prowadzić do rozwoju obrzęków. Hiponatremia wystąpi wtedy, gdy retencja wody będzie nieproporcjonalna do retencji sodu, a szczególnie przy równoczesnym stosowaniu diuretyków, przede wszystkim tiazydowych [4, 10, 12, 17–18, 23].

Nadciśnienie tętnicze

Analiza 50 badań pokazuje, że stosowanie NLPZ powoduje podwyższenie ciśnienia krwi (mierzonego w pozycji leżącej) o 5 mmHg wśród badanych, z których większość była już leczona lekami hipotensyjnymi z powodu nadciśnienia tętniczego. To podwyższenie ciśnienia tętniczego może potencjalnie prowadzić do wzrostu związanej z nadciśnieniem chorobowości i śmiertelności. Szczególnie dotyczy to osób starszych, które często przyjmują NLPZ z powodu bólów mięśniowo-powięziowych, a przy tym cechują się wysoką zapadalnością na inne przewlekłe schorzenia, wliczając w to nadciśnienie tętnicze. W badaniach wpływ na wzrost ciśnienia krwi wykazano dla naproksenu, indometacyny i piroksikamu, podczas gdy wpływ aspiryny był porównywalny do placebo [4, 10, 12, 17–18, 23].

Wzrost czynników ryzyka

W postępującym uszkodzeniu nerek u osób żyjących analgetyki, predyspozycja genetyczna może częściowo odgrywać rolę czynnika ryzyka. Opisywano rodzinne przypadki występowania nefropatii analgetycznej. W większości opisy dotyczyły kobiet. Nie można ustalić, czy to odzwierciedla genetyczne predyspozycje, czy raczej psychologiczne lub kulturowe przyczyny przyjmowania analgetyków. Wśród pacjentów z nefropatią analgetyczną częściej niż w grupach kontrolnych występującym antygenem zgodności tkankowej jest HLA-B12, co może sugerować predyspozycję genetyczną, ale ciągle wymaga udowodnienia [1].

Objawy pozanerkowe stosowania NLPZ

Sercowo-naczyniowe

Wyróżniamy tutaj: przyspieszenie zmian miażdżycowych, nadciśnienie tętnicze, zwężenie tętnic nerkowych, wzrost śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych, wzrost liczby przypadków krwotoków mózgowych u dializowanych pacjentów z nefropatią analgetyczną [1, 9–12, 17,20].

Przewód pokarmowy

Wrzód trawienny i zapalenie błony śluzowej to najczęściej obserwowane współistniejące choroby podczas przewlekłego przyjmowania analgetyków (często z obecnością kwasu acetylosalicylowego w złożonych analgetykach). W badaniach pośmiertnych wrzód żołądka był stwierdzany częściej niż dwunastnicy. Przewlekłe zapalenie trzustki w klinicznych obserwacjach występuje częściej niż w grupach kontrolnych z innymi chorobami nerek [1, 7–9, 10, 14, 20].

Hematologiczne

Wczesnym objawem jest niedokrwistość powodowana częściowo niedoborem erytropoetyny nerkowej, a częściowo toksycznym uszkodzeniem krwinek czerwonych. Charakterystycznym objawem jest brudno-szarobrunatne zabarwienie skóry [2].

Niedokrwistość jest nieadekwatna do stopnia niewydolności nerek, częściowo w połączeniu ze spleomegalią i methemoglobinemią [1, 8–10, 14, 24].

Kostne

Objawy częstsze niż u pacjentów z niewydolnością nerek z innej przyczyny, jest to wynikiem obniżenia zawartości witaminy D₃ w osoczu i 1,25(OH)₂ witaminy D₃, kwasicy metabolicznej i złej absorpcji (spowodowanej prawdopodobnie jednoczasowym przyjmowaniem środków rozwalniających). Hiperkalcemia w nefropatii analgetycznej może być wynikiem nowotworu miedniczek nerkowych — może ustąpić po nefrektomii [1].

Współistnienie niewydolności serca

U pacjentów z niewydolnością serca może współistnieć niewydolność nerek. Przyjmowane NLPZ mogą być powodem hospitalizacji, a nawet wzrostu umieralności [25]. Wiele powikłań obserwuje się często u pacjentów w podeszłym wieku. Poprzez istotny wzrost wartości ciśnienia tętniczego NLPZ zwiększają ryzyko sercowo-naczyniowe. Jest to spowodowane zaburzeniem stosunku prostacykliny do tromboksanu, wywołanego tą grupą leków. Może to zmienić równowagę procesów pro- i przeciwzakrzepowych i wtórnie prowadzić do poważnych następstw, takich jak udar mózgu czy zawału serca. Ryzyko takiego mecha-

zmu zostało udokumentowane zarówno w przypadku koksycybów (refekoksyb), jak i niewybiórczych NLPZ [26–28]. NLPZ mogą także odpowiadać za częste stany zaostrzeń w tej grupie chorych, co najprawdopodobniej jest związane z ich niekorzystnym wpływem na nerki. Wzrasta także ryzyko wystąpienia zastoinowej niewydolności krążenia. Według najnowszych doniesień ryzyko ze strony układu sercowo-naczyniowego może dotyczyć wszystkich NLPZ z wyjątkiem kwasu acetylosalicylowego (ASA). Najbezpieczniejszym lekiem spośród wszystkich przebadanych NLPZ wydaje się być naproksen [27–28]. Stosowane NLPZ mogą w różnym stopniu wpływać na skuteczność stosowanego w dawkach kardioprotekcyjnych ASA i niwelować jego działanie prewencyjne (zarówno pierwotne, jak i wtórne), na przykład w przypadku łącznego przyjmowania ibuprofenu czy koksycybów [29]. Podczas stosowania NLPZ szczególną uwagę należy zwrócić na interakcje z innymi lekami wpływającymi na krzepliwość krwi. Ma to znaczenie u pacjentów przyjmujących warfarynę, ponieważ w pierwszych dniach (pierwszy tydzień) po rozpoczęciu przyjmowania NLPZ wartość tego leku wzrasta nawet do 60%. Stąd potrzeba ścisłego monitorowania wartości międzynarodowego czynnika znormalizowanego INR (*international normalized ratio*). NLPZ należy także stosować ostrożnie z pochodnymi kumaryny, ponieważ mają wysokie powinowactwo do białek krwi i mogą wypierać doustne antykoagulanty, zwiększając ryzyko krwawienia. Ryzyko to wzrasta także przy skojarzeniu tej grupy leków z inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitor*) oraz z wenlafaksyną, co powoduje zahamowanie wychwytu serotoniny do płytek krwi. Zalecane jest w tym przypadku profilaktyczne zastosowanie inhibitorów pompy protonowej [30]. Podobna sytuacja ma miejsce w przypadku paracetamolu, który wpływa na układ hemostatyczny poprzez hamowanie COX-1 obecnej w płytkach krwi, ma zatem działanie antyagregacyjne. Paracetamol wchodzi w interakcje z doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi — warfaryną, a także acenokumarem. Dlatego też farmakolodzy kliniczni zalecają ostrożność przy jednoczasowym łączeniu wyżej opisanych leków [30–32]. Dodatkowo należy wspomnieć, że NLPZ powodują zmniejszenie skuteczności wielu grup leków hipotensyjnych, pogarszając w ten sposób dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego. Należy o tym pamiętać, stosując inhibitory konwertazy angiotensyny, diuretyki i b-adrenolityki. Najmniejszy wpływ mają na antagonistów wapnia. U pacjentów z ujawnioną chorobą nerek należy szczególną ostrożność wykazać, stosując NLPZ łącznie z inhibitorami konwertazy angiotensyny i diuretykami pętlowymi, ponieważ zwiększa to ryzyko dalszego uszkodzenia nerek.

Tabela 3. Działania niepożądane NLPZ w odniesieniu do układów/narządów

Układ/narząd	Objawy/działania niepożądane
Układ sercowo-naczyniowy	<ul style="list-style-type: none"> • przyspieszenie zmian miażdżycowych • nadciśnienie tętnicze • zwężenie tętnic nerkowych • zahamowanie agregacji płytek krwi • wzrost śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych • wzrost liczby przypadków krwotoków mózgowych u dializowanych pacjentów z nefropatią analgetyczną
Układ pokarmowy	<ul style="list-style-type: none"> • zapalenie błony śluzowej • nudności • wrzód trawienny • krwawienia z przewodu pokarmowego • perforacja • przewlekłe zapalenie trzustki • anoreksja • ból brzucha
Nerki	<ul style="list-style-type: none"> • retencja soli • retencja płynów • obrzęki • hiperkaliemia • pogorszenie funkcji nerek • nefropatia polekowa (analgetyczna)
Hematologiczne zmiany	<ul style="list-style-type: none"> • niedokrwistość (zwykle nieadekwatna do stopnia niewydolności nerek) • brudnoszarobrunatne zabarwienie skóry • możliwa splenomegalia i methemoglobinemia
Ośrodkowy układ nerwowy	<ul style="list-style-type: none"> • senność • zawroty głowy • ból głowy • splątanie • depresja
Układ kostny (u pacjentów z NA)	<ul style="list-style-type: none"> • związane z obniżeniem zawartości witaminy D₃ w osoczu i 1,25(OH)₂ witaminy D₃ • kwasica metaboliczna, zła absorpcja w jelicie • rzadko hiperkalcemia
Reakcje uczuleniowe	<ul style="list-style-type: none"> • astma • pokrzywka • spadek ciśnienia tętniczego • wstrząs • zapalenie naczyń ruchome błony śluzowej nosa

NLPZ — niesteroidowe leki przeciwzapalne

Diagnostyka

Podejrzanie cewkowo-śródmiąższowej choroby jako nefropatii analgetycznej jest wynikiem obserwowanej jałowej leukocyturii, śladowej proteinurii, zmniejszonej osmolarności porannego moczu, utraty potasu i/lub sodu i kwasicy cewkowej. Martwica brodawek nerkowych może być dobrze weryfikowana we wszystkich stadiach nefropatii analgetycznej przez dożylną pielografię. W ultrasonografii i urografii stwierdza się zwapnienia brodawek nerkowych, bliźnowate pozaciąganie kory wokół piramidy rdzenia nerki, marskie nerki o nieregularnych obrysach oraz cechy martwicy brodawek nerkowych [2].

W zależności od stopnia choroby nerek ich masa może się obustronnie pomniejszać, a ich kontury stają się lekko nieregularne. Deformacje brodawek

obejmują obrzęk i uszkodzenia różnego stopnia. Martwe brodawki mogą pozostawać *in situ* i wapnieć lub przemieścić się do miedniczki nerkowej, a przez to mogą być widoczne radiologicznie jako ubytek cienia. Obecnie ultrasonografia zyskała akceptację w rutynowej diagnostyce, jak również w późniejszych stanach niewydolności nerek. W tej technice typowy obraz zwapniałych brodawek odnaleźć można w obrębie zatoki nerki. Nerka ma nieregularną linię zewnętrzną i występuje wzrost echogeniczności jej miąższu. Porównywano wartość diagnostyczną różnych obrazowych metod, szczególnie w wykrywaniu zwapnień w obrębie brodawek nerkowych. Okazało się, że tomografia komputerowa ma najwyższą czułość (87%) i specyficzność (100%). Nawet u pacjentów z początkową i umiarkowaną niewydolnością nerek (poziom kreatyniny w osoczu pomiędzy 1,5–4 mg/dl)

zwapnienie brodawek jest wykrywalne w tomografii komputerowej z częstością 92% i specyficznością 100%. Tomografia komputerowa bez kontrastu jest zalecana u wszystkich pacjentów z niejasną diagnozą po to, aby rozważyć obecność nefropatii analgetycznej jako możliwego podłoża choroby nerek, nawet przy braku wiarygodnej poprzedzającej ekspozycji na analgetyki. Wykazanie spadku masy obu nerek połączonego z nierównymi konturami, a w szczególności zwapnienie brodawek nerkowych, utwierdza w diagnozie nefropatii analgetycznej, nawet w zaawansowanej i schyłkowej niewydolności nerek [1].

Biopsja nerki jest rzadko stosowana dla weryfikacji diagnozy, wskazana jest natomiast u pacjentów z nefropatią analgetyczną wtedy, gdy objawy przypominają kłębuszkowe lub naczyniowe choroby nerek [1].

Rozpoznanie opiera się na podstawie obrazu klinicznego, wywiadu co do zażywania leków oraz badań obrazowych. W przypadku podejrzenia nefropatii analgetycznej u chorego zaprzeczającego nadużywaniu fenacetyny, można oznaczyć wydalanie w moczu metabolitu fenacetyny N-acetylo-paraaminofenolu (NAPAP) [2].

Leczenie nefropatii analgetycznej

Podstawową sprawą jest unikanie dalszego przyjmowania analgetyków nieopioidowych. Wylimowanie toksycznego czynnika to najważniejsza część terapii, poza dalszym leczeniem niewydolności nerek. Co do ryzyka dalszej progresji niewydolności nerek, zdania są podzielone. Istnieje wiele wątpliwości, czy — i na ile — mimo zaprzestania stosowania tych leków, będzie postępowało uszkodzenie nerek. Jeśli przed wystąpieniem zaawansowanej niewydolności (stężenie kreatyniny <3 mg/dl) zaprzestano nadużywania fenacetyny, choroba może nie wykazywać dalszej progresji. Bóle głowy, które są często przyczyną przyjmowania analgetyków, mogą ustąpić po odstawieniu analgetyków. Zmniejszają się także istotne i dodatkowe stany chorobowe z przewodu pokarmowego (żółdkowo-jelitowe owrzodzenia i krwawienia). Nie jest jasne natomiast, które analgetyki są odpowiedzialne za ryzyko nowotworów układu moczowego. Kontynuacja przyjmowania analgetycznych mieszanek, nawet tych bez fenacetyny, niesie ryzyko kancerogenezy, która jest trudna do przewidzenia. Uważa się, że istnieje ryzyko rozwoju nowotworu dróg moczowych — *urothelioma* (8–10% w nefropatii analgetycznej, poniżej 1% u pacjentów bez współistniejącej z tego powodu choroby nerek). Dlatego wskazane jest wykonanie dwa razy w roku badania moczu z osadem [1, 2, 33]. Ryzyko rozwoju raka sutka ocenia się na 10% [2].

Wszystkie pozostałe terapeutyczne kroki są podobne do tych, które wykonuje się u pacjentów z innymi

przewlekłymi chorobami nerek i obejmują: leczenie nadciśnienia tętniczego, infekcji dróg moczowych, kompensację kwasicy metabolicznej i zaburzeń elektrolitowych oraz wczesną terapię zaburzeń gospodarki wapnia i fosforu.

Powszechnie akceptowana jest dostępność dializ i transplantacji nerki dla pacjentów z nefropatią analgetyczną, podobnie jak dla chorych z innymi chorobami nerek. Pacjenci z nefropatią analgetyczną zajmują szczególne miejsce w obrębie tych grup chorych, charakteryzuje ich większa chorobowość i często praktykują samolecznictwo lekami nasennymi i przeczyszczającymi poza przyjmowaniem analgetyków. Wykazują także mniejszą motywację, by poddać się przeszczepieniu nerki [1].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne a dializoterapia

Kwas acetylosalicylowy i NLPZ mogą powodować nefrotoksyczność, poprzez ich zdolność do hamowania syntezy prostaglandyn, szczególnie, jeżeli nerki starają się kompensować hipowolemię, co samo w sobie może być przyczyną ich niewydolności. W przypadku ustalonej niewydolności nerek mechanizm ten odgrywa mniejszą rolę. Leki te zwykle są metabolizowane w wątrobie, a ich metabolity usuwane przez nerki. W niewydolności nerek czas pomiędzy dawkami nie musi być zmieniany. Dawki należy zredukować w łagodnej dysfunkcji, NLPZ powinno się w zasadzie unikać w stadiach od umiarkowanej do ciężkiej niewydolności nerek. Usuwanie następuje przez hemodializę, ale nie przez dializę otrzewnową. NLPZ, takie jak ibuprofen, indometacyna, naproksen, nie są usuwane przez hemodializę. Diklofenak, ketonal i piroksikam są prawdopodobnie także trudno usuwalne przez hemodializę.

Prewencja nefropatii analgetycznej

Działania prewencyjne przede wszystkim powinny zmierzać do zaprzestania niewłaściwego przyjmowania mieszanek przeciwbólowych. Muszą być powszechnie dostępne informacje o potencjalnym ryzyku stosowania tych leków. Nie ma mocnych dowodów, że potencjał działania analgetyków w mieszanekach jest większy, a ryzyko ich stosowania mniejsze w wyniku łączenia różnych obwodowo działających analgetyków. Jest kilka twardych danych przedstawiających korzyści kofeiny jako przeciwbólowego środka uzupełniającego. Jest także stosowana w kombinacji z nową generacją analgetykami z grupy NLPZ. Skuteczne zapobieganie to regularna kontrola oraz dostrzeganie występowania powikłań i chorób związanych z analgetykami w takim samym stopniu jak rozwija się ich sprzedaż [1].

Nie ma skutecznych metod farmakologicznej profilaktyki uszkodzenia nerek. Należy bardzo rozważnie ustalać wskazania, zwłaszcza przy zwiększonym ryzyku i pamiętać o kontroli funkcji nerek zarówno w ocenie klinicznej, jak i w badaniach biochemicznych. Należy pamiętać, że także u pacjentów z prawidłową czynnością nerek występują farmakologiczne ograniczenia do stosowania powyższych leków. Paracetamol oraz NLPZ wykazują efekt pułapowy (sufitowy), który ogranicza ich stosowanie do dawek zalecanych przez producenta. Stosowanie większych dawek nie wpłynie na poprawę kontroli bólu, może natomiast wywołać objawy niepożądane, także ze strony nerek.

Wzrost spożycia NLPZ, zarówno przepisywanych przez lekarza, jak i dostępnych bez recepty, w rezultacie prowadzi do wzrostu przypadków nefrotoksyczności. U wszystkich pacjentów z trudnym do wytłumaczenia pogorszeniem funkcji nerek i/lub proteinurią należy poszukiwać w wywiadzie przyjmowania NLPZ. U pacjentów ze wzrostem ryzyka indukowanej NLPZ niewydolnością nerek, funkcja tego narządu powinna być regularnie kontrolowana.

Piśmiennictwo

- Molzahn M., Sommer W., De Broe M.E., Elseviers M.M. Analgesic nephropathy. [W:] Davison A.M., Cameron J.S., Grunfeld J-P, Kerr D.N.S., Ritz E., Winearls C.G. Oxford Textbook of Clinical Nephrology, Volume 2, Second Edition. Oxford University Press 1998: 1129–1146.
- Herold G. i wsp. Choroby nerek – nefropatia analgetyczna („nerka fenacetynowa”) [W:] Medycyna wewnętrzna, wyd. 5, tom II, PZWL, Warszawa 2008: 797–799.
- Elseviers M.M., De Broe M.E. Analgesic abuse In the elderly. Renal sequelae and management. *Drugs Aging* 1998; 12(5): 391–400.
- Cronin R., Henrich W.L. Toxic nephropathies in pathogenesis of renal disease. [W:] Brenner and Rector’s The Kidney, Volume II, Sixth Edition. W.B. Saunders Company 2000; 1574–1597.
- Betting R.M. Mechanizm of action of acetaminophen: is there a cyclooxygenase 3? *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31 (Suppl 5): 202–210.
- Leppert W. Rola niesteroidowych leków przeciwzapalnych w leczeniu bólu u chorych na nowotwory. *Współczesna Onkol.* 2012; 16(1) supl. 2: 14–19.
- Jarosz J., Hilgier M. Zasady diagnostyki i leczenia bólu. [W:] De Walden-Gałuszko K. (red.) Podstawy opieki paliatywnej, PZWL, Warszawa 2004; 20–49.
- Dobrogowski J., Przekłasa-Muszyńska A., Wordliczek J. Leczenie bólu u chorych w wieku podeszłym [W:] Dobrogowski J., Wordliczek J. Medycyna bólu, PZWL, Warszawa 2004; 612–30.
- Ferrell B.A., Whiteman J.E. Pain [W:] Morrison R.S., Meier D.E., Capello C. Geriatric Palliative Care, Oxford University Press 2003: 205–229.
- Deiner H.C., Kindler D., Maier C. Leczenie — farmakoterapia bólu [W:] Deiner H.C., Maier C. Leczenie bólu, Urban & Partner, Wrocław 2005: 283–343.
- Schung S.A., Cardwell H.M. Clinical pharmacology — including tolerance [W:] Sykes N., Fallon M.T., Patt R.B. Clinical pain management cancer pain, Arnold, London 2003: 33–62.
- Kurella M. i wsp. Analgesia in patients with ERDS: a review of available evidence. *Am. J. Dis.* 2003; 42: 217–228.
- Watson M.S., Lucas C.F., Hoy A.M., Back I.N. Leczenie bólu [W:] Opieka Paliatywna. Urban & Partner, Wrocław 2007: 173–239.
- Levy J., Morgan J., Brown E. Oxford Handbook of Dialysis: Part 7 — Special situations. Oxford University Press, Second Edition, Oxford 2004: 569–618.
- Graham G.G., Scott K.F., Day R.O. Tolerability of paracetamol. *Drugs* 2003; 2: 43–6.
- Twycross R., Wilcock A. Paracetamol. [W:] Palliative care formulary. Third Edition. Palliatedrugs.com Ltd, Nottingham 2010; 218–222.
- DeMaria A.N., Weir M.R. Coxibs—beyond the GI tract: renal and cardiovascular issues. *J. Pain Symptom Manage* 2003; 23: 41–49.
- Tse W.Y., Adu D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the kidney [W:] Davison A.M., Cameron J.S., Grunfeld J-P, Kerr D.N.S., Ritz E., Winearls C.G. Oxford Textbook of Clinical Nephrology, Volume 2, Second Edition. Oxford University Press 1998: 1147–1156.
- McQuay H.J., Moore A. Non-opioid analgesics [W:] Doyle D., Hanks G., Cherney N., Calman K. Textbook of Palliative Medicine, Third Edition. Oxford University Press, Oxford 2005: 342–349.
- Broadbent A. Palliation and chronic renal failure: non-opioid medication dosage guidelines. *Progr. Palliat. Care* 2003; 11: 59–61.
- Twycross R., Wilcock A. Non-steroidal-anti-inflammatory drugs (NSAIDs). [W:] Palliative Care Formulary. Third Edition. Palliatedrugs.com Ltd, Nottingham 2010; 223–52.
- Ravenscroft P. Nonopioid analgesic drugs. [W:] Sykes N., Fallon M.T., Patt R.B. Clinical Pain Management Cancer Pain, Arnold, London 2003: 183–208.
- Gosney M. Elderly cancer. [W:] Morrison R.S., Meier D.E., Capello C. Geriatric Palliative Care, Oxford University Press 2003: 349–365.
- Tegeder I. Schmidt R.F., Willis W.D. NSAIDs, Adverse Effects W: Encyclopedia of Pain. Springer, Berlin New York 2007.
- Lee A. Adverse Drug Reaction. Glasgow. Pharmaceutical Press, 2006.
- Atman E., Bennet J., Daugherty A. Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: An Update for Clinicians: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2007; 115: 1634–1642.
- Ray W.A. i wsp. Cardiovascular risk of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients after hospitalization in serious coronary heart disease. *Circ. Cardiovasc. Dual outcomes* 2009; 2:155–163.
- Trelle S. i wsp. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: c7086.
- Rimon G. i wsp. Coxib interfere with the action of aspirin by winding tightly to one monomer of cyclooxygenase-1. *PNAS* 2010; 107: 28–33.
- Wordliczek J., Woroń J., Dobrogowski J. Nieopioidowe leki przeciwbólowe. [W:] Leczenie bólu. Wordliczek J., Dobrogowski J. (red.), Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2011: 26–45.
- Brune K., Hinz B. Paracetamol, ibuprofen, or a combination of both drug against knee pain: an excellent new randomized clinical trial answers old questions and suggests new therapeutic recommendations. *Ann. Rheum. Dis.* September 2011; 70: 1521–1522.
- Hinz B., Brune K. Paracetamol and cyclooxygenase inhibition: is there a cause for concern? *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71: 20–25.
- Remuzzi G., Perico N., De Broe M.E. Tubulointerstitial Diseases [W:] Brenner B.M. (red.) Brenner & Rector’s The Kidney, 8th ed; Saunders Elsevier, Philadelphia, 2008: 1174–1202.