

СТРАТЕГИЈА У ПРЕВЕНЦИЈИ КОМПЛИКАЦИЈА ИЗАЗВАНИХ НЕСТЕРОИДНИМ АНТИ-ИНФЛАМАТОРНИМ ЛЕКОВИМА НА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНОМ ТРАКТУ

Дејановић Б.

Интерна клиника, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

STRATEGIES IN THE PREVENTION OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS INDUCED COMPLICATIONS IN THE GASTROINTESTINAL TRACT

Дејановић Б.

Internal clinic, Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Nonsteroidal antiinflammatory drugs are currently one of the most widely used categories of drugs, because there is a huge number of indication for theirs purpose. This huge purpose of this drugs has theirs own price, which is shown in side effects, especialy in the upper parts of gastrointestinal tract: erosions of the mucose in 35-60 %, ulcers in 10-25%, strong bleeding or perforation in <1%. It is appears that this drugs are responsible for 10-20 thousands lethal outcome in the world. Even small dose of acetilsalicylic acid by 75 mg, which is used in prevention of cardiovascular disease, brings to the damage of mucose GIT and 11% have ulcer. Inhibition ciklooxigen-1, which have main role in protection mucose of stomach and duodenum on the part of NAAIL, lead to damage mucose GIT, and that is the result of sistemic inhibition, which is indenpendant of the way of getting drugs. Some author instigate a local effect of Nail, as week acid. It is necessary to protect highrisk pacient with using gastroprotektiv drugs.

Key words: Strategy, Prevention, Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), Therapy.

САЖЕТАК

Нестероидни антиинфламаторни лекови су међу најчешће преписиваним лековима, због великог броја индицијација за њихову примену. Овако велика примена ових лекова има и своју цену која се огледа у њиховим нежељеним ефектима од којих су најчешћи они на горњим партијама гастроинтестиналног тракта. Гастродуоденалне ерозије слузокоже у 35-60% пацијената, улкус у 10-25% и јако крварење или перфорацију у <1%. Процењује се да је употреба ових лекова одговорна за 10-20 хиљада смртних исхода у свету. Чак и мале дозе ацетилсалицилне киселине од 75 мг, које се користе у превенцији кардиоваскуларних болести, доводе до општећења слузокоже ГИТ и 11% имају улкус. Општећење слузокоже ГИТ настаје инхибицијом циклооксигеназе-1 која има протективну улогу на слузокожу желуца и дуоденума од стране НСАИЛ, и то је резултат системске инхибиције, која је независна од пута узимања. Неки аутори наводе и локални ефекат НАИЛ као слабе киселине. Код високоризичних пацијената неопходна је заштита гастропротективним лековима.

Кључне речи: Стратегија, Превенција, Нестероидни антиинфламаторни лекови, Терапија.

УВОД

Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) су међу најчешће преписиваним лековима у свету. Број преписаних рецепата 1989. године био је 458 милиона, као и податак да више од 30 милиона људи широм света узима сваког дана НСАИЛ. (1) Најчешће се користе, у лечењу дегенеративних болести коштаног система, запаљенским реуматским болестима, у лечењу нереуматских стања као што је главобоља, зубобоља, дисменореичне тегобе и као антипиретици. (1) Задњих година порширује се индикационо подручје па се користе за превенцију кардиоваскуларних и церебро-

васкуларних болести где се ацетилсалицилна киселина користи као антиагрегациони лек, а потенцијално и за превенцију неоплазми дебелог црева, профилаксу Alzheimer-ове болести. (2,3,4,5) Један од разлога раста употребе НСАИЛ је продужење животног века. Старењем се повећава број дегенеративних реуматских болести које захтевају употребу НСАИЛ, а њихова примена побољшава квалитет живота. Рапидно повећање потрошње ових лекова лежи и у чињеници да већина ових лекова може да се купи без рецепта. Овако велика употреба ових лекова оптерећена је озбиљним нежељеним

ефектима, који се јављају скоро на свим органским системима. (6).

Нежељене нуспојаве везане за ЦНС, као што су главобоља, спаност, конфузија, описују се у литератури. Тежи хематолошки нежељени ефекти виђају се ретко. Пролазно повишење нивоа трансминаза у току коришћења НСАИЛ често се среће, егзацербацију астме, нарочито код пацијената са назалном полипозом, раш на кожи и др. (7,8).

За разлику од претходних нежељених ефеката, кардиоваскуларни се јављају релативно чешће и то повећањем артеријског притиска просечно од 10ммHg(7). НСАИЛ инхибицијом бубрежних простагландина модификује антихипертензивни ефекат бета-блокатора и АЦЕ-инхибитора. Ретенцијом течности могу довести до погоршања конгестивне срчане инсуфицијенције. Инхибицијом простагландина смањује се ефективни циркулаторни волумен и на тај начин могу да доведу до акутне бубрежне инсуфицијенције, егзацербације хроничне бубрежне инсуфицијенције, хиперкалијемije и др. (7,8).

Међутим главни и најозбиљнији нежељени ефекти испољавају се на ГИТ.

Спектар нежељених ефеката на горње партије ГИТ:

Чести

- диспептичне тегобе,
- гастроэзофагеални рефлукс,
- ерозије слузокоже желуца,
- гастродуоденални улкус,
- гастроинтестинално крварење,
- перфорација

Ређи

- улцерације и стриктуре танког црева,
- улцерације дебелог црева,
- перфорација дивертикула колона,
- пролив.

По подацима из литературе хронична употреба НСАИЛ доводи до гастродуоденалних ерозија слузокоже у 35-60% пацијената, улкус у 10-25% и јако крварење или перфорацију у <1%. Процењује се да је употреба ових лекова одговорна за 10-20 хиљада смртних исхода (6-11).

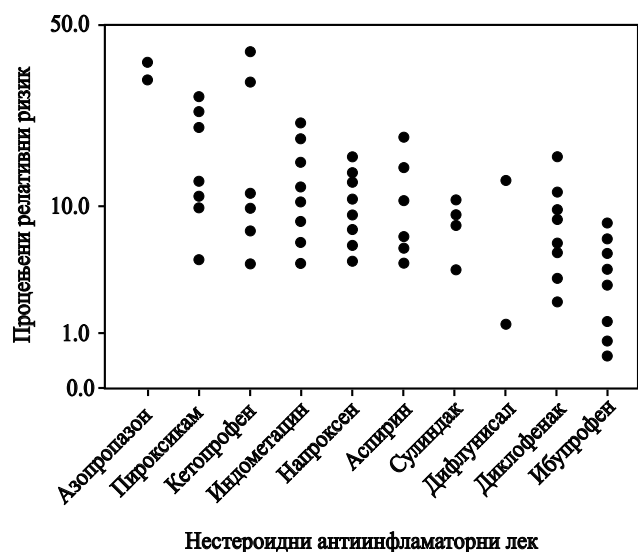
Према налазима мултицентричних, добро контролисаних клиничких студија и мале дозе ацетилсалицилне киселине од 75 мг, које се користе у превенцији кардиоваскуларних и цереброваскуларних болести, доводе до општењања слузокоже ГИТ-а, и у 11% имају улкус као и двоструко већи ризик за настанак крварења из горњих партија ГИТ-а. Ово су потврдили и резултати мета анализа 24 клиничке студије. Оно што је битно, и треба нагласити, је то да нема разлике у изазивању нежељених ефеката, да ли се ради о пуферисаним или непуферисаним облицима ацетилсалицилне киселине, као и да је небитно место ресорпције, јер се ради о системској инхибицији простагландина односно цикло-

оксигеназе-1 (Cox-1). Такође се треба нагласити, да стања која захтевају комедикацију ацетилсалицилне киселине и НСАИЛ-ова у пракси веома често срећу, наиме ради се о старијим болесницима који веома често болују и од кардиоваскуларних и од дегенеративних болести коштанозглобног система. Тако да се додатно повећава ризик од нежељених ефеката и крварења из ГИТ-а са 2.6% на 5.9%. (6) Додатна опасност представља присуство *Helicobacter pylori* (Hр), инфекције која независно од НСАИЛ-ова носи ризик од крварења из горњих партија ГИТ-а за 1.8 пута. По неким ауторима, особа која има Hр инфекцију и користи НСАИЛ-ове има 61 пут већу вероватноћу акутног крварења у односу на особу која је Hр негативна и не користи НСАИЛ-ове. (6,13-15).

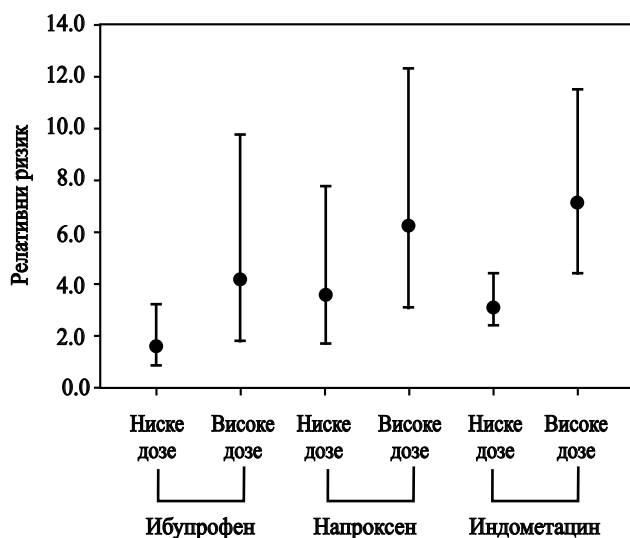
Познавање овог проблема има значај ради планирања адекватне терапије, као и у циљу превенције ових компликација. Доказано је, да код пацијената код којих је терапија НСАИЛ-има у току, ризик од развоја улкусне болести расте са узимањем већих доза НСАИЛ-а, као и да је ризик највећи у току првог месеца коришћења НСАИЛ-а (6,7).

На танком цреву изазивају: инфламацију са губитком крви и протеина, дијареју, стриктуре у облику паукове мреже, драматичне опструкције, улцерације и хеморагије (7,10). Такође изазивају улцерације, стриктуре и перфорације на дебелом цреву (7).

Garcia Rodriguez је у мета-анализи расположивих епидемиолошких студија показао велике разлике између појединих НСАИЛ-а, у погледу ризика од настанка ГИ-их компликација. Овај аутор је пронашао да су ибупрофен и диклофенак удружени са најнижим релативним ризиком, док су индометацин, паргохен, sulindac и аспирин удружени са интермедијалним ризиком. Употреба азапрозона, толмегина, кетопрофена и пироксикама удружена је са највишим релативним ризиком од настанка ГИТ компликација, (графикон 1.) (7,9).



Графикон 1. - Процењени релативни ризик антиинфламаторних лекова.



Графикон 2. - Релативни ризици ниских и високих доза ибупрофена, напроксена и индометацина.

Такође је доказано, за одређене НСАИЛ-е, као што су аспирин, ибупрофен, напроксен и индометацин, да постоји позитивна дозно-зависна релација у погледу релативног ризика везаног за ГИ-у токсичност графикон 2.(9).

Због тога што препарати ацетилсалицилне киселине врше ирверзибилну инхибицију (преко ацетилације серина 530 у Сох-1) Сох-1 у тромбоцитима и на тај начин блокира синтезу проагрегатног тромбоксана А₂, користи се у профилакси кардиоваскуларних болести. За разлику од ацетилсалицилне киселине, остали неселективни НСАИЛ такође у одређеној мери врше инхибицију Сох-1 у тромбоцитима, али за разлику од аспирина, ова инхибиција Сох-1 је реверзибилна, због чега је њихов антиагрегациони ефекат ограничен. Док високо селективни Сох-2 инхибитори не врше инхибицију и немају утицај на агрегацију тромбоцита.(17)

Ибупрофен и индометацин су у стању да блокирају ацетилацију Сер-530, тако што они заузму активно место и блокирају канал. На тај начин може доћи до поништавања антиагрегационог ефекта ацетилсалицилне киселине. То има значај да није пожељно комбиновати ацетилсалицилну киселину са ибупрофеном или индометацином. McDonald, у свом истраживању наводи смањење кардиопротективног ефекта аспирина при коадминистрацији са ибупрофеном, док је по његовим истраживањима много боља комбинација аспирин са диклофеном. (18)

Повољани кардиопротективни учинак ацетилсалицилне киселине, преко инхибиције агрегације тромбоцита, је у другим околностима нежељено дејство тј. када дође до крварења из ГИ тракта и прилоком хируршких интервенција, о чему треба водити рачуна. Продужено време крварења може имати веома озбиљне последице, а нарочито код старијих болесника, где је време крварења и онако компромитовано атеросклерозом крвних судова.(17-19)

Механизам оштећења слузокоже НСАИЛ-ма

Мукоза желуца је дифузна баријера, у којој јон водоник замењује јон натријума на површини ћелија мукозе. У одбрани желудачне мукозе од великог је значаја адекватно лучење мукуса и бикарбоната. Површинска хидрофобичност желудачне мукозе, значајно ограничава дифузију јона водоника. (7,19,20). Компензационим повећањем крвотока у мукози интрацелуларни јон водоник се укљача у стањима када је нарушена мукозна баријера желуца. Простагландини су витална компонента мукозне одбране желуца. У том смислу, простагландини стимулишу лучење бикарбоната и синтезу мукуса (7,20). У основи постоје 2 типа мукозних лезија индукованих НСАИЛ-има: 1) суперфицијалне лезије и 2) улкуси.

Суперфицијалне лезије

Субепителијалне петехије или хеморагије и ерозије могу се видети и код акутне и код хроничне ингестије НСАИЛ-а. Унутар једног сата од узимања појединачне дозе аспирина, мултипле, субепителијалне хеморагије се виђају у желуцу, првенствено у фундусу. Поновљене дозе аспирина у периоду од 24 часа доводе до гастричних ерозија, преобладајуће у антруму. Чини се да су оне узроковане углавном директним, локалним ефектима унешеног лека и од мале су клиничке важности у развоју гастродуоденалних улкуса. Ако се аспирин даје континуирано неколико дана, петехије и ерозије постају мање проминентне - овај феномен је познат под називом "гастрична адаптација". Упркос гастричној адаптацији, у 30 - 50% пацијената који континуирано узимају НСАИЛе, ендоскопски се нађу гастричне ерозије (7). У желуцу, у киселој средини, аспирин и већина других НСАИЛ-а као слабе органске киселине су нејонизовани и липосолубилни. Као недисоцирана, неутрална и липосолубилна једињења, НСАИЛ-и лако дифундују из гастричног лумена у ћелије мукозе, где у условима неутралног рН цитоплазме, ови лекови постају јонизовани, мање растворљиви у липидима, без могућности да напусте ћелије и с тога се нагомилавају у високим концентрацијама у ћелијама гастричне мукозе. Овај феномен, познат као "заробљавање јона" директно оштећује ћелије гастричне мукозе, а уједно доводи до промена у пермеабилности ћелијске мембране (ефекат тзв. "разбијања баријере"), што уз повратну дифузију јона водоника из лумена и последичног смањења разлике трансмукозног потенцијала доводи до оштећења мукозе и дисрупције епитела (6,7).

Улкуси желуца и дуоденума

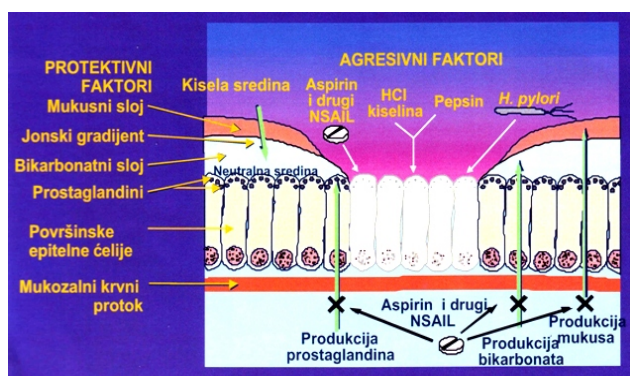
Доказано је да хронична ингестија НСАИЛ-а изазива гастродуоденалне улцерације, али је релативни ризик и данас контраверзан. Према највећим студијама код пацијената на континуираној терапији НСАИЛ-има, преваленција гастричног улкуса је рангирана од 9 до 31% (просечно 13%), а дуоденалног улкуса од 0 до 19% (просечно 11%), што збирно даје преваленцију од око 25% за гастрични и дуоденални улкус (7,21).

Нажалост, симптоми изазвани НСАИЛ-има имају врло мало везе са ерозијама или улцерацијама које се могу ендоскопски видети. Ова клиничка загонетка је потврђена у великом броју студија, тако су Geis и сарадници, током великог ендоскопског скрининга, у 22% пацијената који нису имали никакве симптоме везане за ГИТ, установили присуство клинички значајних лезија. Исто тако, готово половина пацијената који су имали изражене субјективне ГИТ тегобе није имала никаква ендоскопски видљива оштећења, могуће да су лезије смештене ниже ван домапаја ендоскопа. Чак у 60% пацијената који су се јавили због масивног крварења били су асимптоматски. (22).

На основу досадашњих сазнања, оштећења изазваних НСАИЛ-има је мултифакторијална и укључује комбинацију два основна механизма: 1) директно, локално дејство које доводи до нарушавања физичко-хемијске баријере мукозе желуца и 2) системски ефекти преко инхибиције Сох-1 и на тај начин инхибиције биосинтезе простагландина (7).

Чињеница да администрација ентеро-обложених форми НСАИЛ-а и НСАЛ-а у виду "про-лекова", или давање НСАИЛ-а парентералним путем у великој мери превенира или ублажава локалне токсичне ефекте, али да не смањује инциденцију улкуса и озбиљних компликација, сугерише да локални ефекти нису једина, нити најважнија компонента НСАИЛ-има индуковане гастродуоденопатије (7).

Клинички важни ефекти, НСАИЛ-има индуковано стварање улкуса и сигнификантних компликација улкусне болести, чини се да су углавном узроковани системским ефектима НСАИЛ-а. Инхибиција Сох-1 са последичним смањењем ендогених простагландина слика 1. (7,23).



Слика 1. - Ефекти НСАИЛ на слузницу желуца.

Позната је чињеница да се максимална инхибиција мукозних простагландина и тромбосана јавља већ са малим дозама аспирина, као што су: 30-80 мг/24 h. Међутим, клиничка искуства сугеришу да су компликације улкуса мање удружене са тим ниским дозама аспирина и да ризик од појаве компликација расте са високим дозама аспирина. Ове контраверзе сугеришу да постоје и други важни фактори који доприносе појави НСАИЛ-има - удружених лезија (23).

Док простагландини остају главни медијатори заштите гастричне мукозе, данас је јасно да постоји међузависност између три главне мреже заштите: 1) ПП синтезе, 2) производње НО и 3) дејства ентеро нервног система. Интерференција са било којим од ових заштитних механизма компромитује интегритет мукозе желуца, а интерференција са више од једним, узрокује синергистички пораст оштећења (7,23).

Фактори ризика код употребе нестероидних антиреуматика

- Старије животно доба (>60 г)
- Анамнестички подаци о гастродуоденалном улкусу независно од употребе НСАИЛ,
- «акутни» корисници (најчешће прва недеља употребе НСАИЛ),
- велике дозе НСАИЛ,
- претходна употреба антацида, Н2 блокатора или инхибитора протонске пумпе,
- присуство хроничних болести (Реуматоидног артритиса, ХОБП, КВБ),
- анамнестички податак о ранијим боловима у трбуху,
- антикоагулантна терапија,
- истовремена примена глукокортикоида (10≥ мг преднизона),
- конзумирање алкохола и пушење,
- Helicobacter pylori? (24)

Превенција гастро интестиналног крварења из горњих партија ГИТ-а

Идеална стратегија би подразумевала престанак узимања НСАИЛ, укључујући и препарате ацетилсалицилне киселине, који се користе као антиагрегациона терапија. С обзиром да то није често могуће, преостаје нам следеће:

1. Кад год је могуће, треба заменити НСАИЛ чистим аналгетицима или употреба локалне терапије,
2. Минимизација дозе НСАИЛ (антиагрегациона доза аспирина 75 мг дневно, најмања ефективна доза НСАИЛ)
3. Избор безбеднијег лека (у односу на на ГИ подношљивост) или Сох-2 инхибитор
4. Комедикација са цитопротективним лековима (инхибитори протонске пумпе или синтетских аналога простагландина)
5. Ерадикација Helicobacter pilory инфекције (6, 25, 26)

Механизам селективних Сох-2 инхибитора заснива се на селективној инхибицији циклооксигеназе 2, која се сматра одговорном за синтезу инфламаторних простагландина. Треба рећи да су селективни Сох-2 инхибитори само делимично испунили очекивања. Важно је знати да је њихова ефикасност слична осталим неселективним НСАИЛ и да је њихова предност у смањењу инциденце нежељених ефеката на ГИТ, коју су они смањили на пола, али да је њихова употреба донекле ограничена због постојеће токсичности ових лекова (углавном се овде мисли на високоселективне Сох-2 инхибиторе нпр. rofe Soxib) као што је петоструки пораст ри-

зика од тромбоемболијских компликација, појаве периферних едема, бубрежне дисфункције, поремећаје срчаног ритма. Такође смањење нежељених ефеката Сох-2 инхибитори на ГИТ испољавају само уколико се користе самостално, а већ у присуству малих доза аспирина долази до смањења овог ефекта (резултати CLASS студије). Треба напоменути да Сох-2 инхибитори ипак смањују број нежељених ефеката на дисталним деловима ГИТ-а (6,27).

Гастропротективна терапија

Постоје три групе лекова које се данас користе у комедикацији са НСАИЛ ради смањења њихових нежељених ефеката на ГИТ-у а то су:

- а) H_2 -блокатор (ранидин, фамотидин, и др),
- б) ИПП-инхибитори протонске пумпе (омепразол, пантопразол, лансопразол и есмопразол),
- с) синтетски аналози простагландина (мизопростол),

Треба знати да H_2 блокатори нису ефикасни у заштити слузокоже желуца, што су показале скоро све студије, и могу се давати само код пацијената са ниским ризиком од ГИ општења и имају ефекта у заштити дуоденалне слузокоже, и то у већим дозама (6,7).

ИПП су се показали ефикасни и у заштити слузокоже желуца и дуоденума. Код дуготрајне примене ИПП, могу да доведу до бактеријске колонизације желуца, јејунума и илеума због супресије киселе желудачне секреције. Неке индикације показују да може да буде повезана са појавом карциноида ЕЦЛ (ентерохроматофиним-сличним ћелијама) мада на анималном моделу то није доказано, појавом полипа на мукози желуца и прогресија атрофичног гастритиса. (6).

Мизопростол је синтетски аналог простагландина, даје се у дози од 200 микрограма и представља фи-

зиолошку супституцију недостајућих простаноида. У току терапије мизопростолом веома су чести нежељени ефекти које се испољавају болним грчевима у стомаку и проливом (6,22).

Препоруке за избор терапије у пацијената који узимају НСАИЛ

Препоруке су дали аутори Chan i Graham и препоручили су да се пацијенти поделе на следеће групе:

1. пацијенти са ниским ризиком (без присутних фактора ризика) који у 0.8% случајева након употребе НСАИЛ добију компликовани улкус гастроуденума

2. пацијенти са умереним ризиком, који имају идентификована до два фактора ризика и код којих је у 2% случајева очекивано крварење из ГИТ након уноса НСАИЛ

3. пацијенти са високим ризиком код којих су идентификована бар 3 фактора ризика или који поред НСАИЛ истовремено користе аспирин, стероиде или антикоагулансе и у којих је ризик од крварења из ГИТ 9%,

4. пацијенти са веома високим ризиком који имају позитивну личну анамнезу компликоване улкусне болести и код којих је ризик од крварења 18%. Код ових пацијената не препоручује се терапија аспирином/НСАИЛ. За пацијенте високог ризика у којих би могла да се очекује озбиљна компликација на нивоу ГИТ, а одсуство терапије салицилатима значајно погоршава функцију миокарда и/или мозга, препоручује се комбинација селективног Сох-2 инхибитора, ниске дозе аспирина (мање од 100мг дневно) уз додатну протективну терапију инхибиторима протонске пумпе или мизопростолом. (1,2,6)

Табела 1. - Клинички облици примарног поремећаја карнитинског транспортног система.

Ризик код пацијената	Врста НСАИЛ	Гастропротективни лек
- Низак	- Најмање улцерогени неселективни и у минималној дози	- НЕ
- Средњи (1 до 2 фактора ризика)*	- Најмање улцерогени неселективни плус један антисекреторни лек или мизопростол - Сох-2 инхибитор	- ИПП или бар - H_2 блокатор - Мизопростол 200 μ г
- Висок (≥ 3 фактора ризика или комедикација аспирина, кортикостероидима, или варфарина)	- Сох-2 инхибитор плус ИПП или мизопростол код узимања и аспирина - Сох-2 инхибитор плус мизопростол код узимања варфарина - Сох-2 инхибитор код узимања кортикостероида	- ИПП или мизопростол - Мизопростол
- Веома висок ризик (скорашњи податак компликације улкусне болести)	- Избегавати НСАИЛ ако је неопходан - Сох-2 инхибитор плус ИПП и/или мизопростол	- Избегавање је најбоља превенција - Препорука није тестирана клинички

*старије особе, присуство кардиоваскуларне болести, високе дозе или комбиновање НАИЛ, узимање аспирина или других антиагрегационих лекова, варфарина, кортикостероида. НСАИЛ нестероидни антиинфламаторни лекови, Сох-2 циклооксигеназа-2, ИПП инхибитори протонске пумпе

ЗАЉУЧАК

НСАИЛ спадају у групу најчешће коришћених лекова. Иако и мале дозе могу изазвати нежељене ефекте, углавном је учесталост нежељених ефеката дозно зависна. Независно од начина апликације лека (пер ос, ректално, параентерално), независно од облика лека (таблете, капсуле, филмтаблете, пуферисани и др.) учесталост озбиљних компликација на ГИТ се не мења. Кад год је могуће ићи са минималном дозом лека, употребом чистих аналетика, предочити пацијентима ризик од могућих компликација. Код ризичних група обавезно укључити гастропротективну терапију, H_2 блокатори нису ефикасни у заштити гастричне слузокоже. Индикувана је ерадикација *Helicobacter pylori*.

ЛИТЕРАТУРА

- Review. Cyclooxygenase-2 implications on maintenance of gastric mucosal integrity and ulcer healing: controversial issues and perspectives. *Gut*. 2001; 49:443-53.
- Chan LK, Graham DY. Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications - review and recommendations based on risk assessment. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 111.
- Hennekens CH. Update on aspirin in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Am Heart J* 1999;137:913.
- Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Eng J Med* 1993;328:131-316.
- Stewart WF, Kawas C, Corrada M, et al. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 1997; 48: 626-32.
- Sokić-Milutinović A., Krstić M.N., Popović D., Mijalković N.S., Đuranović S., Čulafić Đ. Uloga *Helicobacter pylori* infekcije i nesteroidnih antiinflamatornih lekova u etiopatogenezi krvarenja iz gornjeg dela gastrointestinalnog trakta. *Acta Chir Jugosl.* 2007; vol. 54(1): 51-62.
- Damjanov D. Odnos nesteroidnih antiinflamatornih lekova i ulceroerozivnih lezija gornjih segmenata gastrointestinalnog trakta. [disertacija]. Novi Sad, Srbija: Univerzitet u Novom Sadu, 2003.
- Brooks P. Use and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 1998; 104 (3A): 913-30.
- Garcia Rodriguez LA, Walker AM, Gutthann SP. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and gastrointestinal hospitalizations in Saskatchewan: a cohort study. *Epidemiology* 1992; 3 : 337-342.
- Matsuhashi N, Yamada A, Hiraishi M, et al. Multiple strictures of the small intestine after long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *Am J Gastroenterol.* 1992; 87: 1183-1186.
- Rodriguez LAG. Variability in risk of gastrointestinal complications with different nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *AM J Med* 1998;104 (3A): 304
- Agrawal NM. Epidemiology and prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug effects in the gastrointestinal tract. *British Journal of Rheumatology* 1995; 34(supl.1):5-10.
- Chan F, Ching J, Hung L, et al. Clopidogrel versus Aspirin and Esomeprazole to Prevent Recurrent Ulcer Bleeding. *NEJM* 2005; 352:238-44.
- Chan F, Chung S, Syen UB, et al. 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: 967-73.
- Chan F, To KF, Wu J, Yung M et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial *Lancet* 2002; 359: 913.
- Rodriguez LAG. Variability in risk of gastrointestinal complications with different nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *AM J Med* 1998; 104 (3A): 304.
- Ouellet M, Friendeau D, Percival DM. A high level of cyclooxygenase-2 inhibitor selectivity is associated with a reduced interference of platelet cyclooxygenase-1 inactivation by aspirin. Available from: (<http://pnas.org/cgi/content/full/98/25/14583>)
- MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet*. 2003;361:573-4
- Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971; 231:23-25.
- Schoen RT, Vender RJ. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug induced gastric damage. *Am J Med* 1989; 86: 449-58.
- Soll AH, Weinstein WM, Kuroda J, McCarthy D. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and peptic ulcer disease. *An Intern Med* 1988; 114: 307-13.
- Geis GS, Stead H, Wallemark CB, Nicholson PA. Prevalence of mucosal lesions in the stomach and duodenum due to chronic use of NSAID in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis, and interim report on prevention by misoprostol of diclofenac associated lesions. *J Rheumatol* 1991; 18 (Suppl 28):11-14.
- Stefanović D. Racionalna upotreba nesteroidnih antireumatika. 2004 Sep 29.09-02.10; Niška banja, Srbija.
- Scarpignato C, Bjarnason I, Bretagne JF, et al. Towards a GI safer antiinflammatory therapy. *Gastroenterology International* 1999; 12 : 186-215.
- Graham DY. Guidelines' or marketing for non-steroidal anti-inflammatory drug and proton pump inhibitor use? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1323-1325.
- Hawkey CJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: who should receive prophylaxis? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (Suppl. 2): 59-64.
- Graham DY. Cox-2 Inhibitors, Other NSAIDs and Cardiovascular Risk. The seduction of Common Sense. *JAMA* 2006; 296:1653-1656.