NESTEROIDNI PROTUUPALNI LIJEKOVI I OZBILJNE GASTROINTESTINALNE NUSPOJAVE

NONSTEROIDAL-ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND SERIOUS UNDESIRABLE GASTROINTESTINAL EFFECTS

DAMIR FABIJANIĆ, DUŠKO KARDUM, MARKO BANIĆ, ANTONIJA FABIJANIĆ*

Deskriptori: Nesteroidni protuupalni lijekovi – neželjene reakcije, farmakologija, terapijska upotreba; Gastrointestinalne bolesti – kemijski izazvane, prevencija i kontrola; Želučana sluznica – učinci lijeka, patologija

Sažetak. Nesteroidni protuupalni lijekovi (nesteroidni antireumatici, NSAR) heterogena su skupina koja uključuje acetilsalicilnu kiselinu (ASK) i selektivne i neselektivne antagoniste ciklooksigenaze. Ovi se lijekovi najčešće rabe kao analgetici, antiinflamatorici, antipiretici, a niske doze ASK se zbog antiagregacijskog učinka široko primjenjuju u sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti. Najčešće nuspojave njihove primjene su oštećenja gastrointestinalnog (GI) trakta, primarno želučane erozije i ulkusi. U oko 50% pacijenata koji kronično primjenjuju NSAR endoskopskim se pregledom nalaze želučane erozije, a u 15–30% pacijenata vrijed želuca. Rizik od GI oštećenja značajno varira u odnosu na neke kliničke osobine, npr. ranija GI oštećenja, dob, istodobnu primjenu antikoagulansa (npr. varfarina), glukokortikoida ili antitrombocitnih lijekova (npr. tienopiridina) te dozu NSAR. U pregledu se razmatra mehanizam kojim NSAR uzrokuju GI oštećenja, prepoznavanje pacijenata s povećanim rizikom od njihova nastanka, prevencija i liječenje oštećenja uzrokovanih NSAR te konačno vrste NSAR s poboljšanim sigurnosnim GI profilom.

Descriptors: Anti-inflammatory agents, non-steroidal – adverse effects, pharmacology, therapeutic use; Gastrointestinal diseases – chemically induced, prevention and control; Gastric mucosa – drug effects, pathology

Summary. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a heterogeneous class including acetylsalicylic acid (ASA) and various other nonselective and selective inhibitors of cyclooxygenase. These drugs are most commonly used as analgesics, anti-inflammatory agents and antipyretics, and low-dose ASA because of its effect on platelet aggregability is widely used for the secondary prevention of thromboembolic events. The most common undesirable effects of NSAID are toxic effects in the upper gastrointestinal (GI) tract, primarily gastric erosions and ulcers. Approximately half of the patients who regularly take NSAIDs have gastric erosions, and 15–30% have ulcers when they are examined endoscopically. The risk of GI injury varies widely in relationship to some clinical features, e.g. history of GI events, age, concomitant anticoagulant (e.g. warfarin), steroid or antiplatelet use (e.g. tienopiridins), and NSAIDs dose. This review discusses mechanisms of NSAIDs toxicity, identification of patients at highest risk for development of NSAID-induced GI complications, use of co-therapies in prevention or therapy of NSAIDs toxicity, and finally classes of NSAIDs with improved GI safety profiles.

Liječ Vjesn 2007;129:205–213

Nesteroidni protuupalni lijekovi (nesteroidni antireumatici, NSAR), uključivši acetilsalicilnu kiselinu (ASK) raznorodna su skupina lijekova s protuupalnim, analgetičkim i antipiretičkim učinkom. Primjenjuju se za liječenje boli, upale, vrućice, a ASK se u niskim dozama (50–325 mg/dan) sve šire primjenjuje u prevenciji kardiovaskularnih bolesti.[1,2] Osnovni mehanizam djelovanja NSAR je inhibicija prostaglandina, no njihovu učinku pridonosi i vezanje ili sprječavanje stvaranja slobodnih radikala kisika i inhibitora kemotaksije i fagocitoze leukocita te antiagregacijski učinak na trombocite.[1,2]

Zbog širokog indikacijskog područja NSAR su među najpropisivanijim lijekovima, osobito u bolesnika starije životne dobi. Prema podatcima iz SAD-a više od 70% osoba starijih od 65 godina uzima NSAR barem jednom na tjedan, pri čemu polovina od tog broja bolesnika uzima najmanje 7 doza NSAR na tjedan.[3] U SAD-u se bilježi oko 111 400 000 propisivanja NSAR na godinu, što za posljedicu ima godišnju potrošnju od 4,8 milijardi američkih dolara.[4] Trećinu od ukupno propisanih NSAR i 60% sredstava koja se za ove lijekove izdvoje čine specifični inhibitori ciklooksigenaze 2 (COX-2 inhibitori, koksibi).[4] Prodaja analgetika/antipiretika bez recepta (OTC – engl. *over the counter*, tzv. ručna prodaja) dodatno ostvaruje godišnji promet u iznosu od 3 milijarde američkih dolara. Oko 60% od navedenog iznosa pripada NSAR (uključujući i ASK), a 40% paracetamolu.[4]

Osim zbog financijskih razloga, primjena NSAR je važna i zbog vrlo čestih gastrointestinalnih (GI) nuspojava koje navedene troškove dodatno povećavaju neposredno – izdatcima uloženim u njihovo liječenje ili pak posredno – troškovima koji nastaju zbog privremene radne nesposobnosti bolesnika. U SAD-u se godišnje zbog GI nuspojava NSAR

* **Klinika za unutarnje bolesti, KB Split** (mr. sc. Damir Fabijanić, dr. med.), **Klinika za unutarnje bolesti, KB Dubrava, Zagreb** (dr. sc. Duško Kardum, dr. med.; doc. dr. sc. Marko Banić, dr. med.), **Pedijatrijska ordinacija, Podstrana** (Antonija Fabijanić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. D. Fabijanić, Matice hrvatske 29/II, 21 000 Split, e-mail: damir.fabijanic@st.t-com.hr

Primljeno 10. kolovoza 2006., prihvaćeno 21. ožujka 2007.

(simptomatski ulkus, krvarenje i perforacija želuca) hospitalizira više od 100 000 bolesnika, a trošak njihova liječenja iznosi oko 4 milijarde američkih dolara.[5]

U istraživanju o potrošnji NSAR na području grada Zagreba tijekom 2001. i 2002. godine utvrđeno je da je za četiri najčešće propisivana NSAR (diklofenak, piroksikam, ketoprofen, ibuprofen) ostvaren promet nešto veći od 1,5 milijuna eura.[6] Pritom nisu obuhvaćeni NSAR u ručnoj prodaji, potrošnja ASK te neposredni i posredni troškovi vezani uz potencijalne nuspojave njihove primjene. Unatoč tomu što su podatci za Hrvatsku nedostatni, iz navedenog se istraživanja može zaključiti da propisivanje NSAR u našoj zemlji prati europske i svjetske trendove. Štoviše, sve šira primjena ASK u primarnoj, a napose u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti rezultira i potencijalnim nuspojavama. Važno je istaknuti da se u bolesnika s reumatskim bolestima te osobito u bolesnika s koronarnom bolešću sve češće primjenjuju kombinacije NSAR koje značajno povećavaju rizik od GI komplikacija. [7]

Namjera ovog pregleda je razmotriti patomehanizme kojima NSAR ostvaruju pozitivne, ali i toksične – ponajprije GI učinke, iznijeti parametre s pomoću kojih se može procijeniti rizik od GI oštećenja prije početka njihove kronične primjene te dati osnovne upute za prevenciju i liječenje nuspojava koje nastaju kao posljedica kronične primjene NSAR.

Kliničke manifestacije GI nuspojava

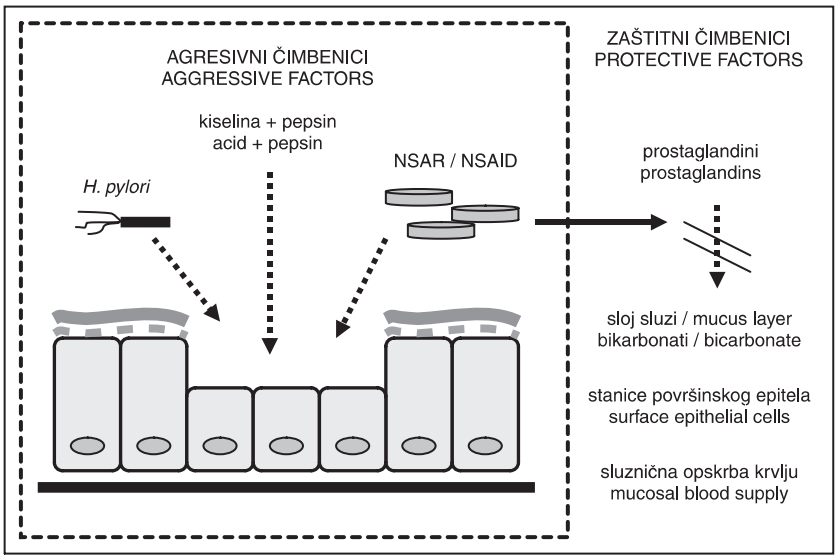
Akutna ozljeda sluznice želuca nastaje već 15–30 minuta nakon jednokratne primjene ASK u dozi od 600 mg, a manifestira se petehijalnim krvarenjem.[8,9] Višekratna primjena ASK tijekom 24 sata, npr. u dozi od 650 mg 4 puta na dan, rezultira nastajanjem želučanih erozija.[8,9] Nakon nekoliko dana kontinuiranog uzimanja ASK erozije želučane sluznice se mogu dokazati u gotovo svih pacijenata.[8,9] Ipak, opaženo je: ako se uzimanje ASK nastavi, navedene promjene – napose petehije – smanjuju se zbog procesa adaptacije.[10] Mehanizam adaptacije nije u cijelosti objašnjen, a može uključivati kompenzatorno jačanje obrambenih mehanizama sluznice kao što su npr. stimulacija stvaranja dušičnog oksida (NO) ili pak resetiranje proliferacije ili gubitka epitelnih stanica.[10] Akutne površinske ozljede GI sluznice značajno su rjeđe uz primjenu neaspirinskih NSAR nego u slučaju primjene ASK.[11,12] Subepitelna krvarenja i erozije primarno su oštećenja sluznice pa ne zahvaćaju veće krvne žile koje su locirane u submukozi ili dubljim slojevima stijenke. Stoga ovakva oštećenja u pravilu ne uzrokuju značajnije GI komplikacije u koje se ponajprije ubrajaju klinički manifestno krvarenje, perforacija ili opstrukcija GI trakta.

Najčešća nuspojava dugotrajne primjene NSAR su ulkusi definirani kao oštećenje sluznice od najmanje 5 mm u promjeru i podjednako u dubinu. Češće nastaju u želucu nego u dvanaesniku, u pravilu tijekom 7 dana od početka kronične primjene ASK, u najmanje 8% pacijenata.[8,9] Kronična primjena ASK tijekom 3 mjeseca rezultira pojavom ulkusa u 25–30% pacijenata, a nakon 6 mjeseci uzimanja u njih 45%.[9,13] Ipak, drži se da je prosječna učestalost ulkusa u kroničnih korisnika NSAR 15–30%.[9,13] Nastajanju i napredovanju ulkusa pogoduje to što NSAR otežavaju cijeljenje već nastalih oštećenja sluznice, a svojim analgetskim učincima prikrivaju ulkusnu bol čineći ga klinički neprepoznatljivim. Razumljivo je stoga opažanje da se većina ulkusa u kroničnih korisnika NSAR otkrije slučajno, prilikom endoskopije. Paradoksalno je da dispepsiju, koja je česta uz kroničnu primjenu NSAR, rijetko prati endoskopski primjetna, makroskopska ozljeda GI sluznice.[9,13]

Dugotrajnu primjenu NSAR često prate mikroskopske promjene antruma želuca klasificirane kao C-tip gastritisa.[9,13] Ovaj tip gastritisa karakteriziraju epitelna, endotelna i muskularna hiperplazija. Ipak, u ovom entitetu nisu potvrđene upalne promjene, zbog čega pojam gastritis ne odražava njegovu pravu etiopatogenezu. Nadalje, do danas nema ni čvrstih dokaza o povezanosti C-gastritisa s određenim kliničkim simptomima.[9,13]

Kronična primjena NSAR može biti praćena ezofagitisom i ezofagealnim strikturama, a akutna oštećenja jednjaka u pravilu se ne nalaze.[9,13] Neki NSAR uzrokuju akutne promjene u tankom crijevu koje često rezultiraju nastajanjem kroničnih ulceracija.[14,15] Toksičnost NSAR prema tankom crijevu može se manifestirati kao aktivna upala, kronični gubitak krvi, a možda i perforacija. Oštećenje tankog crijeva češće je uz NSAR koji se izlučuju putem žuči, dakle prilikom primjene pripravaka koji prelaze u enterohepatičnu cirkulaciju kao što su derivati propionske kiseline (ibuprofen, ketoprofen, naproksen) i derivati octene kiseline (diklofenak, indometacin).[14,15]

Konačno, moguće je da NSAR povećavaju propusnost debelog crijeva, uza sve više dokaza da je primjena ovih lije-



Slika 1. *Patogeneza oštećenja gastroduodenalne sluznice*
Figure 1. *Pathogenesis of gastroduodenal mucosal lesion*

kova često udružena s upalnim promjenama kolona.[15,16] Ovo opažanje je potkrijepljeno epidemiološkim dokazima o povezanosti primjene NSAR s relapsima i novonastalim ulceroznim kolitisom.[16]

Patomehanizmi GI nuspojava NSAR

Mehanizam kojim NSAR uzrokuju ozljedu jednaki su duž cijelog GI trakta, a mogu se podijeliti na: 1) mehanizme koji su ovisni o inhibiciji enzima COX i 2) mehanizme koji su nezavisni od njegove inhibicije (slika 1).[1,17–20] Treća kategorija obuhvaća lokalne toksične učinke NSAR na GI sluznici.

Inhibicija enzima COX

Poželjan učinak NSAR na smanjenje sistemske upale i njihov nepovoljni učinak na GI trakt je značajnim dijelom prouzročen istim mehanizmom – inhibicijom COX. Neaspirinski NSAR COX inhibiraju reverzibilno – acetiliranjem hidroksilne skupine na polipeptidnom lancu enzima intenzitetom koji je proporcionalan koncentraciji lijeka. Nasuprot tomu, ASK djeluje acetilacijom serina na poziciji 530 i tako prouzroči ireverzibilnu inhibiciju COX.[1,17–20] Za potpuni oporavak prostaglandina u sluznici želuca nakon jednokratne primjene niske doze ASK potrebno je 5–8 dana, a za oporavak trombocitnih prostaglandina oko 14 dana.[19] Kronična oralna primjena ASK već u dozi od 10 mg uzrokuje 60%-tnu supresiju prostaglandina u sluznici želuca i može rezultirati pojavom vrijeda.[20]

Početkom devedesetih godina 20. stoljeća identificirane su dvije, strukturno slične izoforme COX: 1) COX-1 koja je dokazana u većini ljudskih tkiva uključujući i želudac te 2) COX-2, najvjerojatnije osnovna izoforma enzima koja primarno sudjeluje u procesu upale.[17] Za razliku od COX-1, aktivnost COX-2 u zdravoj želučanoj sluznici i trombocitima je minimalna ili uopće ne postoji. Rezultati eksperimentalnih istraživanja na životinjama pokazali su da je za nastanak želučanog vrijeda nužna inhibicija obiju izoforma.[21] Stoga je razumljivo da primjenu COX-2 inhibitora prati značajno manja GI toksičnost nego što je to opaženo kod primjene nespecifičnih NSAR.[1,11,12,17]

Topički učinci

ASK, ali i neaspirinski NSAR oštećuju GI sluznicu dijelom i neposrednim topičkim učinkom. Već nekoliko minuta nakon oralne primjene NSAR se nakupljaju intracelularno u vrlo visokim koncentracijama uzrokujući ogoljenje (denudaciju) površnih epitelnih stanica i povećanu propusnost GI sluznice. Istodobno NSAR utječu na smanjenje sadržaja fosfolipida u sloju sluzi na površini želučane sluznice te tako smanjuju njegovu površinsku hidrofobnost.[19]

Topički učinci odgovorni su za pojavu akutnih ozljeda GI sluznice (petehije, erozije), opaženih nakon kratkotrajne primjene NSAR.[20] Tijekom kratkotrajne primjene (1–2 tjedna) »enteric coated« pripravci NSAR uzrokuju značajno manje topičkih erozivnih i hemoragijskih ozljeda u odnosu na standardne formulacije,[22,23] što posredno potvrđuje lokalni toksični učinak NSAR. Važno je napomenuti da dugotrajna primjena »enteric coated« pripravaka rezultira podjednakom učestalošću želučanih ulkusa kao i tijekom primjene standardnih preparata.[22,23] Zaključuje se da su kratkotrajni toksični GI učinci uzrokovani topičkim, a oni koji se javljaju naknadno tijekom kronične primjene NSAR sustavnim mehanizmima supresije prostaglandina. Sustavni učinak NSAR je objašnjenje pojave GI oštećenja koja se nalaze i u slučaju intravenske ili rektalne primjene ovih lijekova.

Procjena rizika od oštećenja GI sluznice

Nekoliko skupina bolesnika koji dugotrajno uzimaju NSAR ima povećan rizik od nastanka GI oštećenja (tablica 1). Najvažniji čimbenik rizika od pojave GI oštećenja je podatak o ranijem peptičnom vrijedu i njegovim komplikacijama. Bolesnici s prethodnim ulkusom koji kronično uzimaju NSAR imaju 2–4 puta veći rizik od GI oštećenja nego bolesnici bez prethodnih ulkusa.[24,25] Starija dob također je čimbenik rizika od GI nuspojava NSAR. Naime, rizik od GI nuspojava NSAR povećava se u bolesnika starijih od 65 godina linearno, u prosjeku za oko 4% na godinu.[26]

Podatci o ulozi duljine primjene i doze NSAR na pojavu GI oštećenja često su kontradiktorni. Klinička istraživanja parova (»case-control study«) pokazala su da je rizik od nastanka GI oštećenja najveći tijekom prvih 30 dana primjene NSAR.[9,11,12] Međutim, rezultati kontroliranih prospektivnih kliničkih istraživanja na većem broju bolesnika pokazuju da je rizik od značajnih GI oštećenja uzrokovanih kroničnom primjenom NSAR kumulativan i linearan.[9,11,12] Naime rizik od GI oštećenja (osobito rizik od nastanka ulkusa) raste paralelno s dozom i duljinom primjene NSAR, neovisno o vrsti lijeka odnosno skupini kojoj pojedini NSAR pripada. Stoga istodobna primjena dvaju ili više NSAR nije indicirana jer nema aditivni analgetski učinak, a ima značajno veću mogućnost nastanka ozbiljnih nuspojava, budući da kombinacija NSAR u pravilu povećava njihovu ukupnu dozu.[11,12] Opravdana je istodobna primjena NSAR s opijatnim analgeticima (npr. dodatak niske doze kodeina paracetamolu povećava njegov analgetski učinak za 40%), no nažalost takve kombinacije nema na našem tržištu. Razlog velikog broja fiksnih kombinacija blagih analgetika (ASK, paracetamol, propifenazon s npr. kofeinom) nije sinergistični, već ponajprije komercijalni učinak. Zbog navedenoga međusobna kombinacija nekoliko NSAR medicinski je potpuno neopravdana.

Među drugim čimbenicima rizika su istodobna primjena glukokortikoida ili antikoagulansa, kao i pridružene bolesti, primjerice ishemična bolest srca ili reumatoidni artritis koji mogu potencirati neke od patomehanizama uključenih u oštećenja GI sluznice.[27–29] Protivno čestom uvjerenju, primjena glukokortikoida sama po sebi nije nezavisni čimbenik za nastajanje ulkusne bolesti.[28]

Tablica 1. *Čimbenici rizika za vrijed prouzročen primjenom nesteroidnih antireumatika*

Table 1. *Risk factors for nonsteroidal anti-inflamatory drug-induced ulcers*

Sigurni / Definite	Mogući / Possible
Ranija ulkusna bolest Prior peptic ulcer disease	*Helicobacter pylori* *Helicobacter pylori*
Ranije gastrointestinalne komplikacije NSAR Prior NSAID gastrointestinal complications	Pušenje / Smoking
Starija dob / Advanced age	
Istodobna primjena glukokortikoida Concomitant use of glucocorticoids	
Istodobna primjena antikoagulansa Concomitant use of anticoagulants	
Visoke ili višestruke doze NSAR High or multiple doses of NSAIDs	
Pridružene bolesti / Comorbid diseases	
Konzumiranje alkohola / Ethanol use	

Precizna procjena rizika od GI nuspojava u kroničnih korisnika NSAR često je onemogućena nedokumentiranom primjenom NSAR iz ručne prodaje. Budući da se primjena ovih lijekova u pravilu ne evidentira, ukupna količina NSAR koju je pojedini bolesnik konzumirao često je podcijenjena. Stoga liječnici često nisu u potpunosti upoznati koliko i kojih NSAR uzimaju njihovi pacijenti, a pacijenti s opasnostima koje prate nekontroliranu uporabu ovih lijekova.

Kronična primjena niskih doza ASK

Unatoč paradoksu da je 1920. godine prilikom uvođenja u farmakoterapiju ASK promovirana kao lijek bez utjecaja na kardiovaskularni sustav, nekoliko desetljeća kasnije upravo su bolesti kardiovaskularnog sustava postale osnovna indikacija za široku primjenu ovog lijeka.[2] Pozitivan učinak ASK na kardiovaskularne događaje povezuje se primarno s njezinim djelovanjem na smanjenje agregacije trombocita. Analiza randomiziranih kliničkih istraživanja (Antiplatelet Trialists' Colaboration) na više od 54 000 bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom i prethodnim kardiovaskularnim događajem koja je provedena 1994. godine,[30] pokazala je da primjena ASK tijekom 2–3 godine na svakih 1000 liječenih bolesnika prevenira 40 kardiovaskularnih događaja. Istodobno je opaženo da više doze ASK (500–1500 mg/dan) ne preveniraju kardiovaskularne događaje učinkovitije od nižih doza (50–325 mg/dan).[30]

No istodobno s pozitivnim učincima na kardiovaskularni sustav, kroničnu primjenu ASK u dnevnoj dozi ≤325 mg prati 2–4 puta veći rizik od GI komplikacija.[30,31] U istraživanju u kojem je ASK tijekom 3 mjeseca primjenjivana u dozi od 10 mg/dan opaženo je značajno smanjenje razine prostaglandina u želučanoj sluznici i pojava ulkusa.[20,32] Čak i ako se primjenjuje intermitentno, npr. 81 mg svaki treći dan, ASK suprimira prostaglandine u sluznici tijekom najmanje 5 dana od posljednje primjene.[33] Značajno je opažanje da je učestalost GI krvarenja uz kroničnu primjenu »enteric-coated« pripravaka ASK, unatoč nešto manje učestalim dispeptičnim tegobama podjednaka riziku uz primjenu standardnih pripravaka ASK.[33] Očito je da ne postoji oblik ni doza ASK koja, uz povoljan kardiovaskularni, nema negativni GI učinak.

U sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti, da bi se prevenirala jedna kardiovaskularna smrt, treba 67 bolesnika liječiti niskim dozama ASK. Istodobno se tek u 1% liječenih bolesnika manifestira GI krvarenje.[30,31] To znači da je kroničnom primjenom niskih doza ASK uz pojavu 1 nesmrtonosnog GI krvarenja moguće prevenirati 1,5 smrtonosni kardiovaskularni događaj. Nadalje, preveniranje dvaju smrtonosnih cerebrovaskularnih događaja prati jedno nesmrtonosno GI krvarenje. Jednako povoljan omjer rizika i koristi dokazan je i za kroničnu primjenu ASK u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti u bolesnika koji su na temelju Framinghamskog skora svrstani u kategoriju 10-godišnjeg apsolutnog kardiovaskularnog rizika od 10 do 20%, a osobito u onih s rizikom >20%.[30,31] Na temelju ovih, ali i niza drugih opažanja, primjena ASK u dnevnoj dozi od 50 do 325 mg preporučena je u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti.[2]

Primjena NSAR u bolesnika s infekcijom *H. pylori*

Prema današnjim stavovima kronična primjena NSAR i infekcija *H. pylori* dva su osnovna uzroka oštećenja GI sluznice. Unatoč očekivanjima da je rizik od GI oštećenja, napose učestalost ulkusa, veći u slučaju istodobne prisutnosti obaju čimbenika, rezultati dosadašnjih istraživanja su nekonzistentni. Različita opažanja o sudjelovanju NSAR i *H. pylori* u patogenezi GI oštećenja, stoga i potencijalno većem riziku od njihova nastajanja, tumače se razlikama u karakteristikama istraživane populacije, protokolu istraživanja, vrsti NSAR te duljini liječenja i dozama u kojima su ovi lijekovi primjenjivani.

Na temelju dosadašnjih opažanja pretpostavlja se da eradikacija *H. pylori* prije kronične primjene neaspirinskih NSAR ne smanjuje pojavnost ulkusa ili njihovih komplikacija.[34] Ipak, na temelju rezultata dvaju istraživanja izgledan je sinergistički, toksični GI učinak *H. pylori* i ASK.[35,36] Naime, u jednom od navedenih istraživanja primjena niskih doza ASK tijekom 45 dana u bolesnika s infekcijom *H. pylori* bila je praćena značajno češćom pojavom želučanog ulkusa.[35] U drugom je istraživana učinkovitost eradikacije *H. pylori* nasuprot istodobnoj primjeni inhibitora protonske crpke (IPP) omeprazola u prevenciji GI krvarenja izazvanih kroničnom primjenom NSAR ili niskih doza ASK.[36] Na uzorku od 4 400 bolesnika s gastritisom uzrokovanim *H. pylori* i prethodnim GI krvarenjem eradikacija *H. pylori* i primjena omeprazola bile su jednako učinkovite u prevenciji rekurentnih GI oštećenja samo u skupini bolesnika liječenoj niskim dozama ASK. U skupini bolesnika liječenoj neaspirinskim NSAR (naproksen) dobit od primjene omeprazola bila je značajno veća od dobiti zbog eradikacije *H. pylori*.[36] Dakle, može se zaključiti kako unatoč činjenici da infekcija *H. pylori* i NSAR predstavljaju nezavisne čimbenike rizika od oštećenja gastroduodenalne sluznice, klinička istraživanja nisu zabilježila očekivani terapijski učinak eradikacijske terapije u bolesnika s infekcijom *H. pylori* i gastroduodenalnim oštećenjem koji kronično primjenjuju navedene lijekove. Ujedno, nije donesen konačan stav o učinkovitosti i opravdanosti eradikacije *H. pylori* prije dugotrajne primjene NSAR u cilju prevencije GI komplikacija. Ipak, na temelju dokazane učinkovitosti eradikacije *H. pylori* u prevenciji recidiva krvarenja iz želučanog ulkusa[37] držimo da je eradikacija *H. pylori* indicirana u bolesnika s ulkusnim komplikacijama koji nastavljaju kroničnu primjenu NSAR ili kardioprotektivnih doza ASK.

Prevencija i liječenje oštećenja GI sluznice prouzročenih primjenom NSAR

Prije dostupnosti NSAR sa sigurnijim profilom GI nuspojava, oštećenje GI sluznice pokušalo se spriječiti istodobnom primjenom lijeka sa zaštitnim učincima na GI sluznicu. Budući da u većine bolesnika koji kronično uzimaju NSAR neće nastati klinički manifestna GI oštećenja, propisivanje »zaštitne terapije« neosporno povećava troškove liječenja, uz klinički značajnu dobrobit tek za relativno malen broj bolesnika. Međutim, veličinu problema vezanu uz GI nuspojave NSAR nužno je sagledati u svjetlu njihove široke i učestale primjene u pučanstvu. Stoga se prilikom odluke o primjeni ovih lijekova treba voditi preporukama iznesenim na tablici 2. Sa svrhom zaštite sluznice probavnog trakta u bolesnika koji uzimaju NSAR najčešće se razmatra mogućnost primjene triju skupina lijekova: 1) prostaglandina, 2) antagonista H_2-receptora (H_2-R-antagonisti) i 3) inhibitora protonske pumpe.

Prostaglandini

Sintetski analog prostaglandina E1, misoprostol, smanjuje učestalost vrijeda i njegovih komplikacija u bolesnika

Tablica 2. *Preporuke za smanjenje rizika od gastrointestinalnih oštećenja u korisnika NSAR*

Table 2. *Recomendations for decreasing risk of clinical gastrointestinal events in NSAID users*

Primjena ne-NSAR analgetika ako je jednako učinkovita Use of non-NSAID analgesics if effective
Primjena najmanje učinkovite doze NSAR Use lowest effective dose of NSAIDs
Kada se primjenjuje neselektivni NSAR, primijeniti generički agens s potencijalno manjim rizikom: When using nonselective NSAID, consider generic agents with potentially lower risk: – paracetamol / paracethamol – ibuprofen (u dozi <1200 mg/d) / ibuprofen (in dose <1200 mg/d) – neacetilirane salicilate / non-acetylated salycilates
Primijeniti istodobnu GI terapiju (inhibitori protonske pumpe ili misoprostol) u bolesnika koji: Use GI cotherapy (proton pump inhibitor or misoprostol) in patients: – imaju čimbenike rizika, a uzimaju neselektivne NSAR ili niske doze ASK taking nonselective NSAID or low-dose aspirin with high risk factors – uzimaju selektivne NSAR (koksibe) uz prethodne GI komplikacije taking selective NSAIDs (coxibs) with prior GI complication
Eradicirati H. pylori infekciju prije kronične primjene niskih doza ASK Eradicate H. pylori infection before chronic low-dose ASA use.

na kroničnoj terapiji primjenom NSAR.[38] Glavni nedostatci primjene misoprostola su slabija suradljivost (compliance) bolesnika zbog višekratnog (u pravilu četverokratnog) dnevnog doziranja, neučinkovitost u odnosu na dispeptične tegobe te česta pojava dijareje ovisne o dozi.[38] U neposrednoj usporedbi misoprostola i ranitidina pokazana je podjednaka učinkovitost ovih lijekova u prevenciji duodenalnih ulkusa te veća učinkovitost misoprostola u prevenciji gastričnih ulkusa uzrokovanih kroničnom primjenom NSAR.[38] Valja napomenuti da misoprostol nije registriran u Hrvatskoj.

Antagonisti H_2-receptora

Sukladno rezultatima većine kliničkih istraživanja H_2-R--antagonisti, primijenjeni u dozama učinkovitim u liječenju peptičnog vrijeda, ne sprječavaju učinkovito ulkuse nastale zbog kronične primjene NSAR.[39,40] Štoviše, zabilježeni određeni učinak H_2-R-antagonista izraženiji je u prevenciji ulkusa dvanaesnika, a najveći broj ulkusa uz primjenu NSAR odnosi se na želučane ulkuse. Važno je upozoriti na potencijalnu opasnost od primjene H_2-R-antagonista u bolesnika koji uzimaju NSAR koja se očituje u smanjenju dispeptičnih tegoba te se u tih bolesnika nerijetko maskira već uznapredovalo oštećenje GI sluznice, a katkada i teže komplikacije ulkusne bolesti.[39,40] Jedno kliničko istraživanje učinka H_2-R-antagonista u bolesnika koji su uzimali NSAR, primjenom famotidina u maksimalnim dozama (2×40 mg/dan), bilježi značajno smanjenje učestalosti ulkusa, podjednako dvanaesnika i želuca što upućuje na moguću ulogu doze primijenjenog H_2-R-antagonista u preveniranju GI toksičnosti NSAR.[40]

Inhibitori protonske pumpe

Primjena IPP (primjerice omeprazola, lansoprazola, pantoprazola) postala je standardnom kliničkom terapijom s ciljem prevencije oštećenja GI sluznice prouzročenih primjenom NSAR. Potporu joj daju istraživanja koja su pokazala da je omeprazol značajno učinkovitiji u prevenciji želučanih i duodenalnih ulkusa u odnosu na ranitidin (150 mg, 2× dan) [41] i misoprostol (200 μg, 2× dan).[42] Objektivnost nalaže isticanje dvaju značajnih nedostataka navedenih istraživanja: 1) praćen je samo učinak omeprazola na prevenciju ulkusa, a ne i na prevenciju ulkusnih komplikacija, 2) doze u kojima su primjenjivani ranitidin i misoprostol bile su značajno niže od doza koje se uobičajeno primjenjuju za prevenciju ili liječenje ulkusa. Značajno je također da još nema istraživanja koja bi usporedila preventivni učinak IPP i visokih doza H_2-R-antagonista i misoprostola na GI komplikacije NSAR. Prema današnjim spoznajama, primjena IPP u bolesnika koji kronično primjenjuju NSAR pruža značajno veću zaštitu od potencijalnih GI oštećenja u odnosu na H_2-R-antagoniste ili eradikaciju *H. pylori*, jeftinija je od koksiba i analoga prostaglandina te, svakako, praćena značajno manjom učestalošću neželjenih učinaka u odnosu na posljednju skupinu lijekova.

Postupak u bolesnika s potvrđenim GI oštećenjem

U bolesnika u kojih se tijekom liječenja s NSAR utvrdi postojanje GI oštećenja prva je mjera prestanak uzimanja NSAR. Tijekom relativno kratkog razdoblja nakon prestanka uzimanja NSAR i početka primjene standardnog antisekretornog lijeka bilježi se brzi oporavak GI sluznice. U bolesnika u kojih se zbog osnovne indikacije primjena NSAR ne može prekinuti savjetuje se primjena IPP koja rezultira cijeljenjem GI oštećenja unatoč istodobnoj primjeni NSAR.[43]

NSAR s manjim toksičnim potencijalom u odnosu na GI sluznicu

Specifični inhibitori COX

Počevši od 1995. godine i tijekom sljedećega četverogodišnjeg razdoblja, klinička istraživanja selektivnih COX-2 inhibitora – celekoksiba i rofekoksiba – zabilježila su njihovu učinkovitost u smanjenju akutne i kronične upale u različitim bolestima, istovjetnu učinku neselektivnih NSAR.[24,25] S druge strane, u bolesnika liječenih COX-2 inhibitorima učestalost ulkusa je bila usporediva s učestalošću u placebnoj skupini (3–5%) i značajno manja od učestalosti ulkusa (20–40%) u bolesnika liječenih standardnim, neselektivnim, NSAR [11,12,44] Većina je ulkusa u objema skupinama bila asimptomatska. U važnim kliničkim istraživanjima CLASS i VIGOR[24,25] zabilježeno je da primjena selektivnih COX-2 inhibitora praktički utklanja rizik od krvarenja i perforacije ulkusa u bolesnika koji nemaju dodatne čimbenike rizika, no istodobno je zabilježena neočekivano veća pojavnost srčanog i mozgovnog infarkta u skupini liječenoj rofekoksibom u odnosu na bolesnike liječene standardnim NSAR – naproksenom.[25] Naknadna klinička istraživanja i metaanalize prethodnih istraživanja[45] potvrdili su veću učestalost kardiovaskularnih događaja u bolesnika na terapiji rofekoksibom, što je rezultiralo njegovim povlačenjem s tržišta. Opažena je, također, veća učestalost nepoželjnih kardiovaskularnih učinaka i uz primjenu drugih koksiba, među kojima su i koksibi druge generacije – parekoksib, valdekoksib, etorikoksib.[46–48] Danas, stoga, prevladava mišljenje da su neželjeni kardiovaskularni učinci karakteristika svih selektivnih inhibitora COX-2, što je smanjilo ili čak potpuno anuliralo njihove prednosti u odnosu na tradicionalne NSAR, osobito u starijih bolesnika koji su u pravilu skupina s istodobnim postojanjem indikacija za primjenu NSAR i povećanim kardiovaskularnim rizikom. Manji kardiovaskularni rizik u bolesnika liječenih standardnim, neselektivnim NSAR, tumači se 95%-tnim smanjenjem u produkciji tromboksana (učinak COX-1) i 88%-tnom inhibicijom agregacije trombocita, što razvidno smanjuje trombogenetski potencijal. Nasuprot tomu, selektivna inhibicija COX-2 rezultira smanjenim stvaranjem prostaciklina (prostaglandina I_2) koji inhibira agregaciju trombocita, uzrokuje vazodilataciju i prevenira pro-

liferaciju glatkih mišićnih stanica što, pak, rezultira porastom arterijskog tlaka, ubrzanom aterogenezom, povećanom sklonošću rupturi plaka i susljednoj trombozi.[46,49]

Značajno je da su učestaliji kardiovaskularni incidenti zabilježeni i uz uporabu standardnih NSAR, osobito uz primjenu diklofenaka.[50] Ovaj NSAR iskazuje značajno veću selektivnost prema COX-2 od drugih neselektivnih NSAR, npr. ibuprofena. Prema navodima iz literature COX-2 selektivnost diklofenaka usporediva je sa selektivnošću kakvu posjeduje celekoksib.[51]

Unatoč značajnoj neškodljivosti COX-2 inhibitora u odnosu na nastanak GI komplikacija njihova primjena u bolesnika s postojećim oštećenjima GI sluznice usporava cijeljenje lezije koje je usporedivo s inhibicijom kakvu obično prouzroči primjena standardnih neaspirinskih NSAR.[52] Važno je istaknuti i da istodobna primjena niskih doza ASK potire selektivnu COX-2 inhibiciju i rezultira značajno većom učestalošću GI oštećenja, u odnosu na ista oštećenja u skupini bolesnika liječenoj isključivo COX-2 inhibitorima.[53]

Na temelju dostupnih kontroliranih randomiziranih kliničkih istraživanja, Američka uprava za hranu i lijekove (FDA) zaključila je da bi povećani rizik od kardiovaskularnih događaja mogao biti »class effect« svih NSAR (osim ASK i paracetamola) te od proizvođača zahtijevaju promjenu upute u smislu upozorenja na navedene ozbiljne nuspojave, kao i isticanje kontraindikacije za primjenu neposredno nakon aortokoronarnog premoštenja.[54] Naime, obveza je proizvođača da na pakovanju NSAR, napose selektivnih COX-2 inhibitora, naznače kako uz istodobne kardiovaskularne bolesti ili čimbenike kardiovaskularnog rizika uzimanje ovih lijekova može potaknuti nastanak kardiovaskularnih komplikacija.[54] Nadalje, budući da su nepovoljni kardiovaskularni učinci NSAR ovisni o dnevnoj dozi lijeka, savjetuje se njihova primjena u najnižim djelotvornim dozama.[55]

NSAR u budućnosti

Primjena standardnih (neselektivnih) NSAR rezultira smanjenjem protoka krvi i smanjenom koncentracijom prostaglandina u sluznici probavnog sustava, uz posljedično prianjanje neutrofila na endotel krvnih žila.[56,57] Dušični oksid (NO), u odnosu na neželjene učinke NSAR vrlo je interesantan spoj budući da djeluje slično prostaglandinima – povećava protok krvi u sluznici i sprječava vezanje neutrofila za endotel djelujući kao jedan od ključnih čimbenika obrane GI sluznice.[57] Navedena svojstva NO potaknula su stvaranje kombiniranih pripravaka NSAR sa sposobnošću otpuštanja NO koji, unatoč tomu što neselektivno inhibiraju COX-1 i COX-2 te smanjuju razinu GI prostaglandina u istom opsegu kao i standardni NSAR, imaju dokazano manju GI toksičnost.[57] Učinci pripravaka NSAR s otpuštanjem NO dokazani su na životinjskim modelima, a njihova potencijalno atraktivna primjena u ljudi očekuje stroge kliničke provjere.

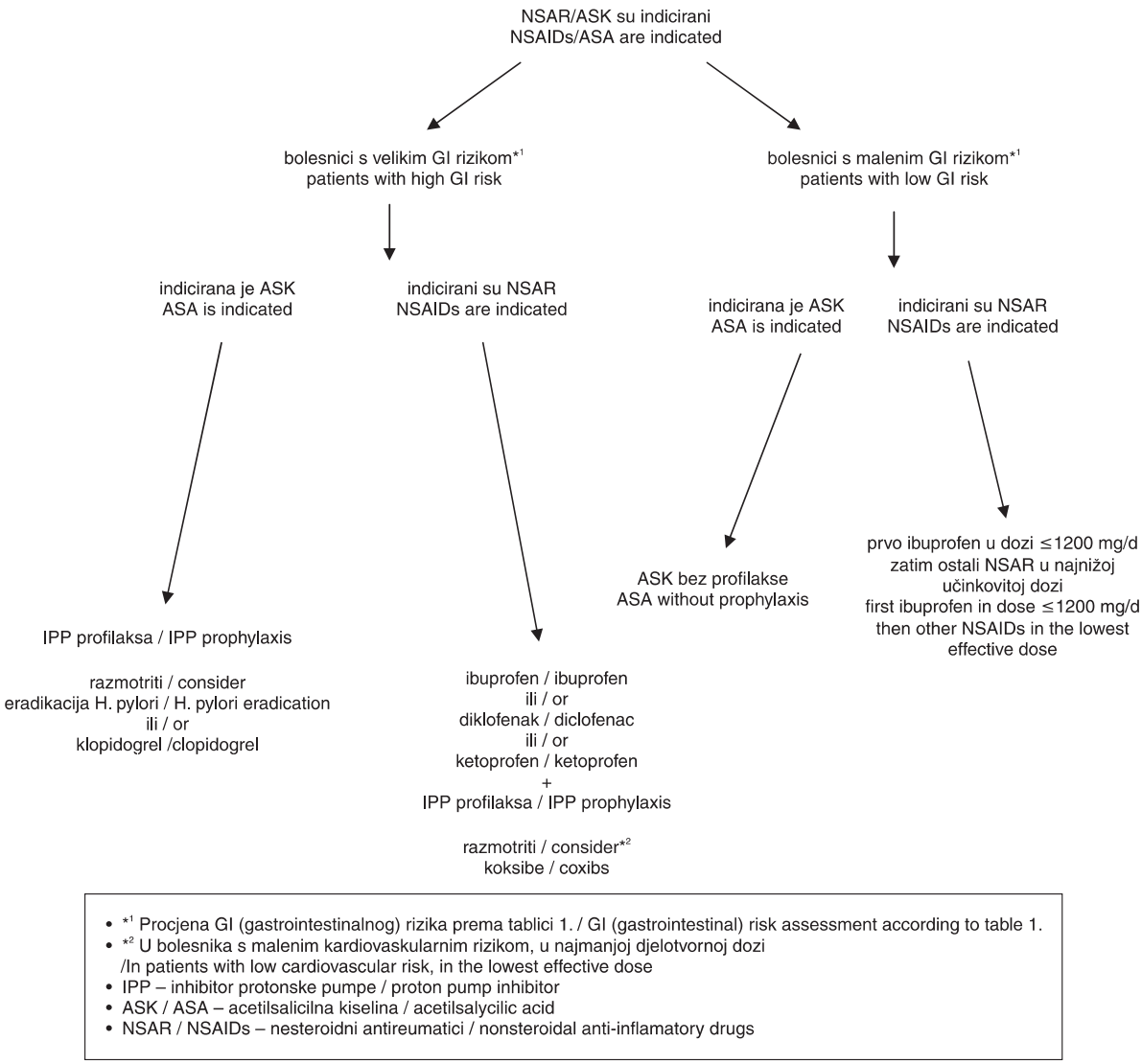
Sluz na površini GI trakta ima hidrofobnu, lipidnu površinu, koja je u pravilu rezultat lučenja fosfolipida. Sadržaj fosfolipida povećava se primjenom protektivnih agenasa, kao što su prostaglandini, a smanjuje se ubrzo nakon primjene NSAR koji smanjuju površinsku hidrofobnost kemijskim mehanizmima destabilizirajući fosfolipide u sluzi (osobito fosfatidil-kolin).[58,59] Nedavno su sintetizirane kombinacije standardnih NSAR i fosfatidil-kolina, a istraživanja na životinjskim modelima zabilježila su njihovu značajno manju GI štetnost i brže cijeljenje ulkusa u odnosu na standardne NSAR.[60] Kratkotrajna primjena fosfatidil-kolin-aspirina u ljudi praćena je značajno manjom učestalošću akutnih želučanih erozija u odnosu na primjenu standardnog ASK.[60] Ako buduća istraživanja potvrde pretpostavke o značajno manjoj GI škodljivosti kombinacije fosfatidil-kolina i NSAR u odnosu na standardne NSAR, ovi će lijekovi značiti napredak u liječenju bolesnika s indikacijama za dugotrajnu primjenu antireumatika i/ili antiagregansa.

Tablica 3. *Klasificiranje NSAR prema riziku od gastrointestinalnih nuspojava*
Table 3. *NSAIDs classification according to risk of gastrointestinal side effects*

Visok rizik / High risk
– piroksikam / piroxicam
Umjeren rizik / Medium risk
– diklofenak / diclofenac
– naproksen / naproxen
– indometacin / indomethacin
– ketoprofen / ketoprofen
Malen rizik / Low risk
– ibuprofen / ibuprofen

Diklofenak je jedan od starijih neaspirinskih i tradicionalnih (neselektivnih) NSAR s umjerenom do niskom GI štetnošću, što ga čini pogodnim za dugotrajnu primjenu (tablica 3).[61] Interesantnim se čini podatak da je u SAD-u registrirana kombinacija diklofenaka s misoprostolom (Arthrotec; Searle, Chicago, Illinois) čija primjena zbog protektivnog učinka misoprostola može rezultirati značajno manjim brojem GI nuspojava.[62]

Općenito, NSAR su glavni oslonac terapiji širokog spektra akutnih i kroničih upalnih stanja i predstavljaju jasnu dobrobit za kvalitetu života značajnog dijela svjetskog pučanstva. Unatoč činjenici da klinički značajne i za život opasne komplikacije oštećenja GI sluznice nastaju u relativno malenom postotku bolesnika na dugotrajnoj terapiji NSAR, široka uporaba te skupine lijekova čini ukupan broj GI komplikacija značajnim kliničkim i javnozdravstvenim problemom pučanstva i zdravstvenog sustava. Budući da su GI nuspojave NSAR ovisne o razini rizika za svaki pojedini NSAR, općenite smjernice preporučuju uporabu NSAR s manjim rizikom od nastanka GI oštećenja i njihovih komplikacija, uz uporabu najniže učinkovite doze lijeka. U skupinama bolesnika s povećanim rizikom od nastanka GI oštećenja udruženog s uzimanjem NSAR uporaba neselektivnih (tradicionalnih) NSAR u kombinaciji s IPP za sada se čini učinkovitom i dovoljno dobrom alternativom uporabi selektivnih COX-2 inhibitora. Pritom ne treba zaboraviti da mehanizam djelovanja IPP predstavlja inhibiciju lučenja želučane kiseline, no valja pretpostaviti da u nekih bolesnika ulkus nastaje putem mehanizma pretežito ovisnog o prostaglandinima, a u drugih putem mehanizma koji pretežito ovisi o sekreciji kiseline. U prilog tomu govori interesantan rezultat nedavnog istraživanja koji navodi da primjena IPP dodatno smanjuje rizik od nastanka gastroduodenalnog vrijeda u bolesnika na terapiji selektivnim COX-2 inhibitorima.[55] Zaključno, standardni NSAR unatrag nekoliko desetljeća i ASK unatrag više od jednog stoljeća predstavljaju farmakološki etablirane lijekove koji su duboko ukorijenjeni u svakodnevnoj kliničkoj praksi. S obzirom na značajnu učinkovitost tih lijekova u smanjenju akutne i kronične upale i popratnih pojava (bol i vrućica) te učinkovitost u prevenciji kardiovaskularnih događaja opravdano je očekivati pojavu i kliničku uporabu novih inačica i kombinira-



Slika 2. *Postupnik prije kronične primjene NSAR/ASK*
Figure 2. *Guidelines before chronic NSAIDs/ASA use*

nih pripravaka poboljšanih svojstava, s ciljem smanjenja incidencije oštećenja sluznice GI sustava.

Zamjenski lijekovi s antipiretskim, analgetskim i antiagregacijskim učincima

Antipiretici / analgetici

Paracetamol je slab inhibitor prostaglandina u središnjem živčanom sustavu s dobrim antipiretskim i analgetskim svojstvima, no bez protuupalnog djelovanja. Temperaturu snižava neposrednim djelovanjem na hipotalamički centar. Primjena paracetamola nije povezana s većom učestalošću GI krvarenja, zbog čega je prikladan za liječenje boli i povišene tjelesne temperature u bolesnika s povećanim rizikom od nastanka oštećenja sluznice probavnog sustava.[63] Opažanja da paracetamol u dozi višoj od 2 grama na dan može umjereno povećati rizik od GI krvarenja nisu provjerena u kliničkoj praksi zbog izuzetno malog broja bolesnika koji dugoročno uzimaju paracetamol u navedenoj dozi.[64]

Tramadol je analgetik gotovo bez rizika od nastanka oštećenja GI sluznice s posljedičnim krvarenem i preporučuje se kao alternativa NSAR, osobito u bolesnika kojima je potreban jači analgetski učinak.[65] Osnovna indikacija za tramadol je ublažavanje umjerene i umjereno jake boli.[65] Pretpostavka je da lijek djeluje tako što se veže za opioidne receptore i sprječava ponovno preuzimanje noradrenalina i serotonina.

Antiagregacijski lijekovi

Tienopiridini (tiklopidin, klopidogrel) koče agregaciju trombocita selektivno inhibirajući agregaciju induciranu adenozin-difosfatom (ADP), pritom ne utječući na ciklus arahidonske kiseline. Inhibicija ADP ovisna je o dozi lijeka, započinje već dva sata nakon peroralne primjene i traje više od 24 sata.[66–68]

Sukladno provedenim kliničkim istraživanjima učinkovitost tiklopidina u prevenciji recidiva kardiovaskularnih incidenata jednaka je učinku primjene niskih doza ASK, no šira klinička primjena tiklopidina nije zaživjela zbog izraženih i učestalih nuspojava. U uobičajene nuspojave tiklopidina bilježe se epigastrična bol, proljev i alergijske kožne promjene, a najvažnije i najteže nuspojave manifestiraju se u he-

matopoetskom sustavu – neutropenijom, aplastičnom anemijom, trombotskom trombocitopenijskom purpurom i hemolitičko-uremičkim sindromom.[69]

Klopidogrel je sintetiziran kao manje toksična alternativa tiklopidinu. Rezultati nekoliko istraživanja, osobito istraživanja pod akronimom CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients in Risk of Ischemic Events Trial)[70,71] pokazali su da klopidogrel ne uzrokuje značajniju supresiju koštane srži uz značajno manje zabilježenih GI nuspojava (osobito proljeva i krvarenja), u odnosu na tiklopidin. Podnošljivost klopidogrela u standardnoj dnevnoj dozi od 75 mg jednaka je podnošljivosti ASK primijenjenoj u dnevnoj dozi ≤ 325 mg.[70–72] U navedenim dozama klopidogrel uzrokuje tek nešto više kožnih osipa i proljeva, a ASK više dispeptičnih tegoba, GI krvarenja, ulkusa i poremećaja jetrene funkcije. Učestalosti sustavnih ili intrakranijalnih krvarenja u skupinama bolesnika liječenih tiklopidinom ili ASK-om značajnije se ne razlikuju.[70–72]

Usporedba primjene ASK i klopidogrela u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti na temelju učinkovitosti, neškodljivosti i cijene liječenja daje prednost ASK.[7] Sukladno vrijedećim preporukama klopidogrel je u dnevnoj dozi od 75 mg indiciran u bolesnika koji su alergični na ASK ili u kojih primjena ASK nije dala zadovoljavajući učinak.[7]

Budući da tienopiridini i ASK djeluju na agregaciju trombocita različitim mehanizmima, kombinacija ovih lijekova je sve češća u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Rezultati dosadašnjih istraživanja pokazali su prednost kombinirane terapije klopidogrelom i ASK-om u bolesnika s nestabilnom koronarnom bolešću te tijekom 12 mjeseci nakon perkutanih koronarnih intervencija s postavljanjem stenta.[7,70–72] Međutim, kombinacija ASK i klopidogrela praćena je značajno većim rizikom od GI krvarenja u odnosu na monoterapiju jednim od navedenih lijekova.[73] U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom dokazana je učinkovitost i prednost kombinirane antiagregacijske terapije, što čini prihvatljivim i rizik od nastanka toksičnih GI učinaka. Nasuprot tomu, dokazi o eventualnoj prednosti kombinacije antiagregacijskih lijekova u bolesnika sa stabilnom aterosklerotskom bolesti i fibrilacijom atrija očekuju se nakon kliničkih istraživanja koja su još u tijeku.

Kako prevenirati navedene nuspojave?

Primjenu NSAR i prevenciju nuspojava koje oni uzrokuju treba planirati na temelju individualnih karakteristika pacijenta, dostupnosti pojedinih lijekova te konačno i ekonomskih pokazatelja.[74–75] Prvi je korak, dakako, izbor prikladnog analgetika. Lijekovi izbora su paracetamol (ako je prisutna bol bez značajne upalne komponente) ili, u suprotnom, ibuprofen u dnevnoj dozi <1200 mg (više doze povećavaju relativni rizik nuspojava). Ako se odlučimo za druge NSAR, treba ih primijeniti u najnižoj učinkovitoj dozi, u što kraćem periodu. Pritom svakako treba izbjegavati primjenu NSAR s visokim relativnim rizikom od nastanka ozbiljnih GI nuspojava (indometacin, piroksikam), a također istodobnu primjenu NSAR s kortikosteroidima i antikoagulansima. Na temelju trenutačnih spoznaja IPP su lijekovi prvog izbora u prevenciji nuspojava NSAR u visokorizičnih bolesnika. Temeljem navedenoga, na slici 2. iznosimo prijedlog postupnika prilagođenog našemu zdravstvenom sustavu.

Zahvala. *Rad je izrađen kao dio projekta pod pokroviteljstvom Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske, pod naslovom »C-reaktivni protein i gastroduodenalno oštećenje u koronarnih bolesnika«, br. 198-0000000-3103.*

LITERATURA

1. *Brooks P, Emeray P, Evans JF i sur.* Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. Rheumatology (Oxford) 1999;38:779–88.
2. *Hennekens CH, Dyken MC, Fuster V.* Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 1997;96:2751–3.
3. *Talley NJ, Evans JM, Fleming KC i sur.* Nonsteroidal antiinflammatory drugs and dyspepsia in the elderly. Dig Dis Sci 1995;40:1345–50.
4. Retail & Provider Perspective, National Prescription Audit, 1999–2000. Plymouth: IMS Health; 2000.
5. *Singh G, Triadafilopoulos G.* Epidemiology of NSAID-induced GI complications. J Rheumatol 1999;26:18–24.
6. *Vukušić I, Štimac D, Čulig J.* Cost-efficiency of nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing in Zagreb, Croatia. Coll Antropol 2005; 29:143–7.
7. *Gorelick BP, Born VRG, D'Agostino BR i sur.* Aspirin revisited in light of the introduction of clopidogrel. Stroke 1999;30:1716–21.
8. *O'Laughlin JC, Hoftiezer JW, Ivey KJ.* Effect of aspirin on the human stomach in normals: endoscopic comparison of damage produced one hour, 24 hours, and 2 weeks after administration. Scand J Gastroenterol 1981;16:211–4.
9. *Lanza FL.* A review of gastric ulcer and gastroduodenal injury in normal volunteers reciving aspirin and other non-steroidal antiinflammatory drugs. Scand J Gastroenterol 1989;24:24–31.
10. *Graham DY, Smith JL, Dobbs SM.* Gastric adaptation occurs with aspirin administration in man. Dig Dis Sci 1983;28:1–6.
11. *Laine L, Harper S, Simon T i sur.* A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a COX-2-specific inhibitor, to ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of osteoarthritis patients. Gastroenterology 1999;117: 776–83.
12. *Hawkey C, Laine L, Simon T i sur.* Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2000;43:370–7.
13. *Laine L.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. Gastrointest Endosc Clin North Am 1996;6:489–504.
14. *Adebayo D, Bjarnason I.* Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? Postgrad Med J 2006;82:186–91.
15. *Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B i sur.* Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with colecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:133–41.
16. *Takeuchi K, Smale S, Premchand P i sur.* Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:157–9.
17. *Pairet M, Engelhardt G.* Distinct isoforms (COX-1 and COX-2) of cyclooxigenase: possible physiological and therapeutic implications. Fundam Clin Pharmacol 1996;10:1–17.
18. *Chenevard R, Hurlimann D, Bechir M i sur.* Selective COX-2 inhibition improves endothelial function in coronary artery disease. Circulation 2003;107:405–9.
19. *Lichtenberger LM, Wang ZM, Romero JJ.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) associate with zwitterionic phospholipids: insight into the mechanism and reversal of NSAID-induced gastrointestinal injury. Nat Med 1995;1:154–8.
20. *Cryer B, Feldman M.* Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury. Gastroenterology 1999;117:17–25.
21. *Wallace JL, McKnight W, Reuter B, Vergnolle N.* NSAID-induced gastric damage in rats: requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2. Gastroenterology 2000;119:706–14.
22. *Lanza FL, Royer GL, Nelson RS.* Endoscopic evaluation of the effects of aspirin, buffered aspirin, and enteric-coated aspirin on gastric and duodenal mucosa. N Engl J Med 1980;303:136–8.
23. *Trondstad RI, Aadland E, Holler T i sur.* Gastroscopic findings after treatment with enteric-coated and plain naproxen tablets in healthy subjects. Scand J Gastroenterol 1985;20:239–42.
24. *Silvesteein FE, Faich G, Goldstein JL i sur.* Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumathoid arthritis: the CLASS study: a randomised controlled trial. JAMA 2000;284:1247–55.
25. *Bombardier C, Laine L, Reicin A i sur.* VIGOR study group. Rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000;343:1520–8.
26. *Griffin MR, Piper JM, Daughtery JR i sur.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. Ann Intern Med 1991;114:257–63.
27. *Piper JM, Ray WA, Daughtery JR i sur.* Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Ann Intern Med 1991;114:735–40.

28. *Simon LS, Hatoum HT, Bittman RM i sur.* Risk factors for serious nonsteroidal-induced gastrointestinal complications: regression analysis of the MUCOSA trial. Fam Med 1996;28:204–10.
29. *Weil J, Langman MJS, Wainwright P i sur.* Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Gut 2000;46:27–31.
30. *Antiplatelet Trialists' Collaboration.* Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet treatment, I: prevention of vascular death, MI and stroke by prolonged antiplatelet agents in different categories of patients. Br Med J 1994;308:235–46.
31. *Weisman MS, Graham YD.* Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. Arch Intern Med 2002;162:2197–202.
32. *Feldman M, Shewmake K, Cryer B.* Time course inhibition of gastric and platelet COX activity vs acetilsalicylic acid in humans. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2000;279:G113–G120.
33. *Savon JJ, Allen ML, DiMarino AJ Jr i sur.* Gastrointestinal blood loss with low dose (325 mg) plain and enteric-coated aspirin administration. Am J Gastroenterol 1995;90:581–4.
34. *Hawkey CJ, Tuillasay Z, Szczepanski L.* Helicobacter pylori eradication in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs: the HELP NSAIDs study. Lancet 1998;352:1016–21.
35. *Feldman M, Cryer B, Mallat D i sur.* Role of H. pylori infection on gastroduodenal injury and gastric prostaglandin synthesis during long-term/low-dose aspirin therapy: a prospective-controlled, double-blind randomized trial. Am J Gastroenterol 2001;96:1751–7.
36. *Chan FKL, Chung SCS, Suen BY i sur.* 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.
37. *Horvat D, Včev A, Soldo I i sur.* The results of Helicobacter pylori eradication on repeated bleeding in patients with stomach ulcer. Coll Antropol 2005;29:139–42.
38. *Raskin JB, White RH, Jaszewski R.* Misoprostol and ranitidine in the prevention of NSAID-induced ulcers: a prospective, double-blind, multicenter study. Am J Gastroenterol 1996;91:223–7.
39. *ten Wolde S, Dijkmans BA, Hermans J i sur.* High-dose ranitidine for the prevention of recurrent peptic ulcer disease in rheumatoid arthritis patients taking NSAIDs. Aliment Pharmacol Ther 1996;10:347–51.
40. *Taha AS, Hundal O, Hawkey CJ.* Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcer caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1996;34:1435–9.
41. *Yeomans ND, Tullasay Z, Juhasz L.* A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1998;338:719–26.
42. McDonald TM, Morant SV, Robinson GC. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. Br Med J 1997;315:1333–7.
43. *Walan A, Bader J, Classen M i sur.* Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer. N Engl J Med 1989;320:69–75.
44. *Emery P, Zeidler H, Kvien TK i sur.* Colecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. Lancet 1999;354:2106–11.
45. *Bresalier RS, Sandler RS, Quan H i sur.* Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. N Engl J Med 2005;352:1092–102.
46. *Kearney PM, Baigent C, Godwin J i sur.* Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. Br Med J 2006;332:1302–8.
47. *McGettigan P, Henry D.* Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. JAMA. 2006;296: 1633–44.
48. *Caldwell B, Aldington S, Weatherall M i sur.* Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. J R Soc Med 2006;99:132–40.
49. *Hernandez-Diaz S, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA.* Non-steroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2006;98:266–74.
50. *McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA i sur.* Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96:272–7.
51. FDA – Department of Health and Human Services. NSAID package insert labeling template. Dostupno na: http:/www.fda.Gov/cder/drug/infopage/COX2/ NSAIDRxtemplate.pdf. Pristup 24. lipnja 2005.
52. *Andersohn F, Suissa S, Garbe E.* Use of first- and second-generation cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of acute myocardial infarction. Circulation 2006;113:1950–7.
53. *Fitzgerald GA.* COX-2 and beyond: approaches to prostaglandin inhibition in human disease. Nat Rev Drug Discov 2003;2:879–90.
54. *Schmassmann A, Peskar BM, Stettler C i sur.* Effects of inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase-2 in chronic gastro-intestinal ulcer models in rats. Br J Pharmacol 1998;123:795–804.
55. *Hawkey CJ, Langman MJ.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs: overall risks and management. Complementary roles for COX-2 inhibitors and proton pump inhibitors. Gut 2003;52:600–8.
56. *Wallace JL, Reuter B, Cicala C i sur.* Novel nonsteroidal anti-inflammatory drug derivatives with markedly reduced ulcerogenic properties in the rat. Gastroenterology 1994;107:173–9.
57. *Davies NM, Roseth AG, Appleyard CB.* NO-naproxen vs naproxen: ulcerogenic, analgesis and anti-inflammatory effects. Aliment Pharmacol Ther 1997;11:69–79.
58. *Kurinets A, Lichtenberger LM.* Phosphatidylcholine-associated aspirin accelerates healing of gastric ulcers in rats. Dig Dis Sci 1998;43: 786–90.
59. *Lichtenberger LM, Ulloa C, Vanous AL.* Zwitterionic phospholipids enhance aspirin's therapeutic activity as demonstrates in rodent model systems. J Pharmacol Exp Ther 1996;277:1221–7.
60. *Anand BS, Romero JJ, Sanduja SK i sur.* Phospholipid association reduces the gastric mucosal toxicity of aspirin in human subjects. Am J Gastroenterol 1999;94:1818–22.
61. *Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA i sur.* Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative metaanalysis. Br Med J 1996; 312:1563–6.
62. *Bocanegra TS, Weaver AL, Tindall EA i sur.* Diclofenac/misoprostol compared with diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee or hip: a randomized, placebo-controlled trail. Arthrotec Osteoarthritis Study Group. J Rheumatol 1998;25:1602–11.
63. *Blot WJ, McLaughlin JK.* Over the counter non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastrointestinal bleeding. J Epidemiol Biostat 2000;5:137–42.
64. *Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz.* Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Epidemiology 2001;12:570–6.
65. *Itoh T.* Control of non-malignant chronic pain conditions in Japan and the possible future role of tramadol. Eur J Pain 2001;5 (Suppl. A):87–9.
66. *Scrutinio D, Cimminiello C, Marubini E i sur.* Ticlopidine versus aspirin after myocardial infarction (STAMI) trial. J Am Coll Cardiol 2001; 37:1259–65.
67. *Machraoui A, Germing A, Lindstaedt M i sur.* Efficacy and safety of ticlopidine monotherapy versus ticlopidine and aspirin after coronary artery stenting: follow-up results of a randomizes study. J Invasive Cardiol 2001;13:431–6.
68. *Berger PB, Mahaffey KW, Meier SJ i sur.* Safety and efficacy of only 2 weeks of ticlopidine therapy in patients at increased risk of coronary stent thrombosis: results from the Antiplatelet Therapy alone versus Lovenox plus Antiplatelet therapy in patients at increased risk of Stent Thrombosis (ATLAST) trial. Am Heart J 2002;143:841–6.
69. *Medina PJ, Sipols JM, George JN.* Drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Curr Opinn Hematol 2001;8:286–93.
70. *Creager MA.* Results of the CAPRIE trail: efficacy and safety of clopidogrel. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. Vasc Med 1998;3:257–60.
71. *CAPRIE Steering Committee.* A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329–39.
72. *Reichenberger F, Wirtz H, Paschke R.* Clopidogrel and side effects. Cardiology 2001;96:51–2.
73. *Hallas J, Dall M, Andries A i sur.* Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. Br Med J 2006;333:726–31.
74. *Hooper L, Brown TJ, Elliott R i sur.* The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. Br Med J 2004;329:948–57.
75. *Brown TJ, Hooper L, Elliott RA i sur.* A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modelling. Health Technol Assess 2006;10:1–183.
76. *Rostom A, Dube C, Wells G i sur.* Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2002;4:CD002296.
77. *Goldstein JL, Huang B, Amer F, Christopoulos NG.* Ulcer recurrence in high-risk patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs plus low-dose aspirin: results of a post HOC subanalysis. Clin Ther 2004; 26:1637–43.