

Non Steroid Antiinflatuar İlaç Kullanan Her Hastada Gastrik Profilaksi Gerekli mi?

Is Gastric Prophylaxis Necessary in Every Patient Using Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs?

Kadir GİŞİ, Murat İspiroglu, Bülent KANTARÇEKEN

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroentereoloji BD, Kahramanmaraş, Türkiye

Geliş tarihi: 09.01.2020 **Kabul tarihi:** 02.03.2020 **DOI:** 10.17517/ksutfd.671049

Özet

Non steroid antiinflatuar ilaç (NSAİİ) kullanımı, ülser veya kanama gibi gastrointestinal sistem (GİS) komplikasyon riskini artırıp, gastrik ve duodenal ülserle ilişkili anlamlı derecede morbidite ve mortaliteye neden olurlar. İleri yaş, peptik ülser (PÜ) öyküsü, Helikobakter pilori (HP) enfeksiyonu ve antikoagülan veya antitrombosit ajanların kullanımı gibi faktörlerin varlığı bu riski daha da arttırmaktadır. Proton pompa inhibitörleri (PPI) özellikle yüksek riskli hastalarda, NSAİİ'lerin gastrointestinal (Gİ) komplikasyonlarını önlemede profilaktik olarak kullanılabilen ilaçlardır. Bu derlemede NSAİİ ile ilişkili gastroduodenal komplikasyonların önlenmesi ve tedavisine pratik bir yaklaşım sunmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: NSAİİ kullanımı, Profilaksi, Proton pompa inhibitörü, Mide

Abstract

The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) increases the risk of complications of the gastrointestinal tract, such as ulcers or bleeding, resulting in significant morbidity and mortality associated with gastric and duodenal ulcers. The presence of factors such as advanced age, history of peptic ulcer, Helicobacter pylori infection and the use of anticoagulant or antiplatelet agents further increase this risk. Proton pump inhibitors (PPI) are drugs that can be used prophylactically to prevent gastrointestinal complications of NSAIDs, especially in high risk patients. In this review, it was aimed to present a practical approach to the prevention and treatment of NSAID-associated gastroduodenal complications.

Keywords: NSAID use, Prophylaxis, Proton pump inhibitor, Stomach

Yazışma Adresi: Kadir Gişi Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroentereoloji BD, Kahramanmaraş, Türkiye,

Telefon: +903443003048 **e-mail:** kadirgisi@gmail.com **ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0003-4082-4832, 0000-0002-0655-7235, 0000-0003-4214-817X

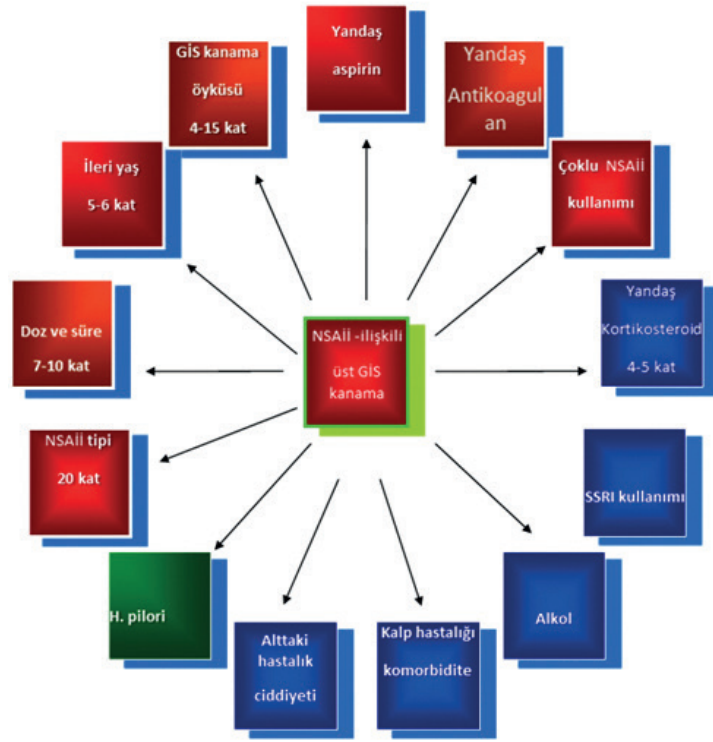
GİRİŞ

Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), dünyada en sık reçete edilen ilaç grupları içerisinde yer alır. NSAİİ' lar gastrointestinal (Gİ) mukozada prostoglandinleri (PG) azaltarak ve yüzey epitel hücrelerinde topikal hasar oluşturarak, gastroduodenal lezyonlara neden olurlar. Gastrik mukozal bariyer ve sitoproteksiyonda en önemli rolü oynayan PG'ler, gastrointestinal sistem (GİS) mukozasını hasara karşı korurlar. NSAİİ'lar PG sentezinin hız kısıtlayıcı basamağında yer alan siklooksijenaz(COX) enzimini inhibe ederek,PG sentezini azaltır ve buda mukozal hasara yatkınlık oluşturur. COX-1 GİS'de baskın olan formdur. COX-2 ise temel olarak inflamasyon alanlarında bulunur ve COX-2 enzimini bloke eden NSAİİ'lar gastrointestinal PG miktarını daha az azalttıkları için ülserlere daha az sıklıkla sebep olurlar. NSAİİ' larla ilişkili komplikasyonlar, ileri yaş, eşlik eden antikoagülan kullanımı, kortikosteroidler, geçirilmiş ülser veya Gİ kanama öyküsü durumunda artmaktadır. Gastroduodenal ülserlerin en sık sebebi (%95) H. pilori (HP) enfeksiyonu ve NSAİİ kullanımıdır (1). NSAİİ'lar(aspirin dahil) kullananlarda risk faktörlerine bağlı olarak hafif dispepsiden, kanama, perforasyon ve obstrüksiyonlara kadar değişen ciddi komplikasyonlara neden olur. %3- 4.5 klinik GİS olayı,%1 semptomatik ülser,%20 endoskopik ülser, %1.5 (major kanama, perforasyon, obstrüksiyon vb.)ciddi komplikasyon, %0,6 kanayan ülser, %0,08 ölüm gelişeceği tahmin edilmektedir.ABD'de % 2-4'ünde üst GİSkanaması gelişeceği varsayımı ile yıllık yaklaşık 20000 ölüme (Sadece USA'da) neden olduğu tahmin edilmektedir (2,3). Akut üst GİS kanaması dünya çapında yaygın bir hastalıktır. Yıllık insidansı 40-150/100000 dir. Özellikle yaşlı hastalarda önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Peptik ülserler (PÜ), üst GİS kanamasının yaklaşık% 31-67'sini oluşturan varis dışı üst Gİ kanamanın en yaygın nedenidir.PÜ'ler en çok aspirin veya diğer NSAİİ'lar veya HP enfeksiyonu veya her ikisinin birden neden olduğu mukozal savunma mekanizmalarında azalmadan kaynaklanır (4). NSAİİ 'lar aspirin dahil gastrik ve duodenal ülserlerle ilişkili olarak anlamlı derecede morbidite ve mortaliteye neden olurlar. NSAİİilişkili gastroduodenal hasarda merkezi rolü mide asiti oynar ve hasar pH bağımlıdır. Alınan her NSAİİ dozuyla birlikte hastaların çoğunda bir miktar gastrik erozyon gelişir ve kronik NSAİİ kullananların %10-25'inde PÜ gelişir (5-8). NSAİİ kullanımında gastrik ülser oluşumu duodenal ülser oluşumundan daha siktir. Çok önemli bir nokta, NSAİİ ile ilişkili PÜ komplikasyonlarının %50-60'ının sessiz gelişmesidir. NSAİİ'ye bağlı gelişen ülserlerin çoğu asemptomatiktir ve NSAİİ kullanan hastalardadispepsi varlığı cid-

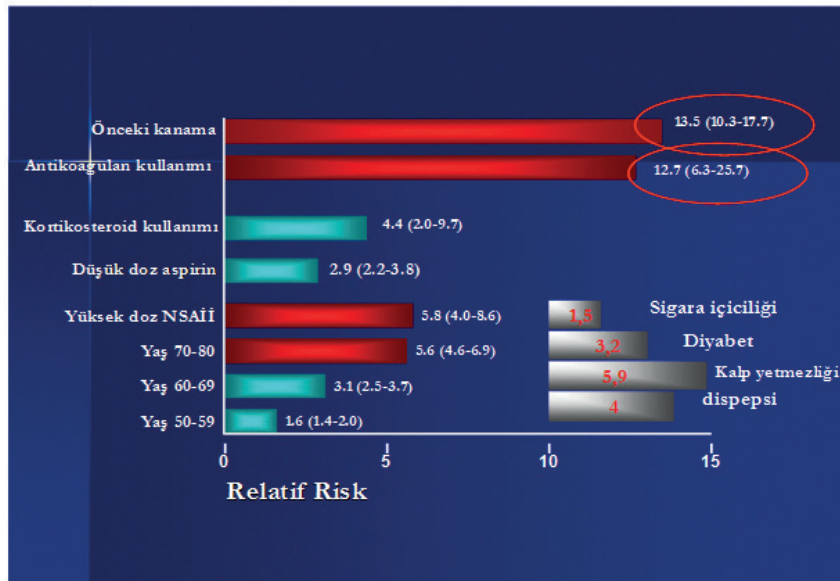
di bir Gİ lezyon prediktörü değildir. İlaça bağlı mortaliteler içinde NSAİİ'lar önemli yer tutarken, PÜ ilişkili ölümlerin %80'i NSAİİ kullananlarda oluşur ve ayrıca GİS kanama ile başvuranlarda NSAİİ kullanımını belirgin olarak fazladır (9-12). Bundan dolayı NSAİİ ilaç kullanıma endikasyonunun iyi belirlenmesi, mutlaka NSAİİ kullanması gereken hastaların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi, Gİ kanama ve diğer Gİ hadiseler yönünden risk faktörlerinin gözden geçirilerek uygun tedavi veya koruyucu seçeneklerin verilmesi temel hususlar olmalıdır.PPI'lar 24 saate kadar asit sekresyonunu azaltan antisekretuar ajanlardır. Mide asit salgısını güçlü ve uzun süreli inhibe ettikleri için NSAİİ kaynaklı PÜ ve mukozal hasarı önlemede yaygın olarak kullanılırlar.Bu ilaçların NSAİİ ile ilişkili ülserlerin iyileşmesinde etkili olduğu kanıtlanmıştır (13).

NSAİİ kullanımında GİS kanama için risk faktörleri

Günümüzde NSAİİ ilaçlara bağlı olarak gelişen gastroduodenal lezyonlar ve sonucunda ortaya çıkan üst Gİ kanama için çeşitli risk faktörleri belirlenmiştir. Gİ kanama riskini özellikle ileri yaş (Ortalama 65) 5-6 kat, önceki Gİ olay öyküsü (Ülser, kanama vs.) 4-5 kat, yandaş oral antikoagulan kullanımı 10-15 kat, yüksek dozda NSAİİ kullanımı (Normalin iki katından fazla) 10 kat, yandaş glukokortikoid kullanımı 4-5 kat artırmaktadır. Gİ olay gelişiminde NSAİİ'ların kendine ait özelliklerine göre risk 20 kata kadar, seçilen doza göre ise risk 3-7 kata kadar değişebilmektedir. Ayrıca bir NSAİİ ile birlikte asetilsalisilik asit (aspirin, ASA) kullanımının, uzun süre aspirin kullanımının, aspirin ile birlikte klopidogrel kullanımı, birden fazla NSAİİ kullanımının, kardiyovasküler hastalık varlığının ve yandaş selektif serotonin reuptake inhibitörü (SSRI) ve alkol kullanımının da Gİ kanama riskini artırdığı bildirilmiştir (10,14-20). Riskin birinci haftada en yüksek olduğu ve daha sonra azaldığı bildirilmiştir (19). HP ve NSAİİ, PÜ oluşumunda bağımsız iki risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmekle beraber, özet olarak değerlendirildiğinde; Yüksek riskli NSAİİ kullanıcılarında H.pilori eradikasyonu tedavi sonucunu değiştirmekte ancak NSAİİ tedavisine başlamadan H. piloriyi eradike etmek NSAİİ ilişkili PÜ oluşumunu azaltmaktadır (21,22). Dolayısıyla H.pilori,NSAİİ/ASA kullanıcılarında üst GİS kanama riskini artırmaktadır (23-25). Ayrıca H.pilori eradikasyonu ülser komplikasyonlarını azaltmaktadır (Kanama vs.) (26). Ancak NSAİİ kullanan hastalarda H. pilori enfeksiyonunun varlığı ile ülser kanaması arasında negatif bir ilişkide bildirilmiştir (11). Üst GİS kanama için risk faktörleri ve risk oranları **Şekil 1** ve **Grafik 1**'de şematize edilmiştir.



Şekil 1. Üst Gastrointestinal sistem kanamaları için major risk faktörleri (5,8,10-12,14-18,20,29-31)



Grafik. NSAİİ kullananlarda risk faktörlerine göre ciddi GİS komplikasyonları için risk oranları (32-36)

Genel olarak selektif COX-2 inhibitörleri artı PPI'ların kombine edilmesi en iyi Gİ korumayı, ardından selektif COX-2 inhibitörleri ve üçüncü olarak non selektif NSA-

İ'lar ve PPI'ların kombinasyonu en iyi üst GİS korumasını sağlar (27).Risk faktörlerine göre kimlere profilaksi verilmesi gerektiği (**Tablo 1**) ve korunma önerileri (**Tablo 2**) tablolarda özetlenmiştir.

Tablo 1. Kronik NSAİİ kullanan-kullanması gereken kişilerde profilaksi veya tedavi önerileri (2,33-46)

Risk	Tanım	Önerilen tedavi
Düşük	<65 yaş, aspirin kullanımı yok, önceki ülser ve komplikasyonu yok,	Yalnızca nonselektif NSAİİ
Orta	Bir veya iki risk faktörü (Örn. yaş >65, Yüksek doz NSAİİ, düşük doz aspirin)	Kısmen selektif NSAİİ + PPI veya misoprostol veya Selektif COX-2 inhibitör
Yüksek	>3 risk faktörü veya yandaş aspirin, kortikosteroid, warfarin	Selektif COX-2 inhibitör + PPI veya misoprostol
Çok yüksek	Önceki ülser veya ülser-ilişkili komplikasyon	Selektif COX-2 inhibitör + PPI veya misoprostol; Tek başına selektif COX-2 inhibitörlerinden ve non-selektif NSAİİ dan kaçınılmalı

Tablo 2. Kronik NSAİİ kullanan-kullanması gereken hastalarda üst gastrointestinal toksisite riskini azaltmak için öneriler (2,33-46)

1. Tedavi endikasyonlarını ve risk faktörlerini gözden geçir a. Gerçekten NSAİİ gerekli mi? b. Hem GİS hem CVS için risk faktörlerini değerlendir c. Risk faktörlerini azalt (Alkol, sigara kesilmesi, kan basıncı, glukoz kontrolü vs)
2. En düşük riskteki ilaçlar yazılmalı a. Eğer hayati Gİ kanama riski kardiyak riske ağır basıyorsa en düşük riskli NSAİİ (İbuprofen, etodolac, nabumetone) veya Cox-2 (Celecoxib vs.) b. Kardiyak riski ağır basanlarda Cox-2'lerden kaçınılmalı. Yüksek CVS riski olanlara düşük doz aspirin önerilmeli, düşük doz aspirin veya bir başka non-selektif NSAİİ ilaç ile birlikte verildiğinde Cox-2'nin avantajı kaybolur. İbuprofen vd. non-steroidler aspirinin CVS etkisini bozabilir. Bunlarda PPI uygun seçenek olabilir.
3. Süreyi ve dozu kısıtla a. Kombine NSAİİ kullanımından kaçın, NSAİİ +ASA riski katlayarak artırır, kaçınılmalı. b. CVS riskinden dolayı Cox-2 ile birlikte ASA tedavisi önemli olabilir. Ancak Cox-2'nin avantajı sınırlanır. NSAİİ+PPI uygun olabilir.
4. H. Pylori varsa eradike edilmeli
5. Tedavi seçimi; Yüksek riskli hastalarda öncelikle misoprostol (600mg/gün ve üstü) veya PPI önerilmeli

Sonuç olarak NSAİİ kullanan ve kullanmak zorunda olan hastalarda öncelikle risk faktörleri gözden geçirilmeli, bu hastalarda H.pilori pozitifse eradike edilmeli, NSAİİ ile birlikte ASA kullanımı riski artıracığından kaçınılmalı, uzun süreli ASA ve NSAİİ kullanan riskli hastalara beraberinde profilaktik PPI verilmesi güvenli ve koruyucu seçenek olarak gözükmektedir (**Şekil-2**).

Bununla birlikte PPI'ların ve NSAİİ'lerin birlikte kullanılmasının üst GİS ülseri ve ülser kanaması üzerine faydalı

etkileri olurken, yaygın kullanımda muhtemelen bağırsak disbiyozu ve artmış bağırsak geçirgenliği ile ince bağırsak mukozası üzerinde potansiyel olarak zararlı etkileri olabilir. Üst GİS profilaksisi verilen hastalarda bu durumda göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Çıkar Çatışması ve Finans Durumu: Çalışmamız bir kurum ve kuruluşça finanse edilmemiştir. Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.



Şekil-2. Sonuç algoritması

KAYNAKLAR

- Gwee KA, Goh V, Lima G, Setia S. Coprescribing proton-pump inhibitors with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: risks versus benefits. *J Pain Res.* 2018;11:361-374. Published 2018 Feb 14. doi:10.2147/JPR.S156938.
- Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology.* 2001;120(3):594-606. doi:10.1053/gast.2001.21907.
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs [published correction appears in *N Engl J Med* 1999 Aug 12;341(7):548]. *N Engl J Med.* 1999;340(24):1888-1899. doi:10.1056/NEJM199906173402407.
- Thomas J, Savides And Dennis M. Jensen 2016. Gastrointestinal Bleeding. Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Lawrence J. Brandt (ed), Tenth Edition: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 2016, s297-335
- Solomon DH, Shao M, Wolski K, Nissen S, Husni ME, Paynter N. Derivation and Validation of a Major Toxicity Risk Score Among Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Users Based on Data From a Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(8):1225-1231. doi:10.1002/art.40870.
- Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Rabenda V, Bouvenot G, Audran M, et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(7):759-766. Review.
- Brown GJ, Yeomans ND. Prevention of the gastrointestinal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the role of proton pump inhibitors. *Drug Saf.* 1999;21(6):503-512. doi:10.2165/00002018-199921060-00006.
- Burke TA, Zabinski RA, Pettitt D, Maniadas N, Maurath CJ, Goldstein JL. A framework for evaluating the clinical consequences of initial therapy with NSAIDs, NSAIDs plus gastroprotective agents, or celecoxib in the treatment of arthritis. *Pharmacoeconomics.* 2001;19 Suppl 1:33-47. doi:10.2165/00019053-200119001-00003
- Ofman JJ, MacLean CH, Straus WL, Morton SC, Berger ML, Roth EA, et al. A metaanalysis of severe upper gastrointestinal complications of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol.* 2002 Apr;29(4):804-812.
- Singh G, Rosen Ramey D. NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective--1997. *Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System.* *J Rheumatol Suppl.* 1998;51:8-16.
- Okan A, Tankurt E, Aslan BU, Akpınar H, Simsek I, Gonen O. Relationship between non-steroidal anti-inflammatory drug use and Helicobacter pylori infection in bleeding or uncomplicated peptic ulcers: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18(1):18-25. doi:10.1046/j.1440-1746.2003.02889.x
- Dincer D, Duman A, Dikici H, Arici C, Suleymanlar I, Isitan F. NSAID-related upper gastrointestinal bleeding: are risk factors considered during prophylaxis?. *Int J Clin Pract.* 2006;60(5):546-548. doi:10.1111/j.1742-1241.2006.00794.x
- Scheiman JM. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. *Arthritis Res Ther.* 2013;15 Suppl 3(Suppl 3):S5. doi:10.1186/ar4177.
- Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(11):2037-2046. doi:10.1111/j.1572-0241.1998.00588.x.
- Blot WJ, McLaughlin JK. Over the counter non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastrointestinal bleeding. *J Epidemiol Biostat.* 2000;5(2):137-142.
- Wolfe MM. Risk factors associated with the development of gastroduodenal ulcers due to the use of NSAIDs. *Int J Clin Pract Suppl.* 2003 Apr;(135):32-37.

17. Kaufmann DW, Kelly JP, Wilholm BE, Laszlo A, Sheehan JE, Koff RS et al. The risk of acute major upper gastrointestinal bleeding among users of aspirin and ibuprofen at various levels of alcohol consumption. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3189-3196
18. Wessinger S, Kaplan M, Choi L, Williams M, Lau C, Sharp Let. al. Increased Use Of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors In Patients Admitted With Gastrointestinal Haemorrhage: A Multicentre Retrospective Analysis *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:937-944
19. Lewis SC, Langman MJ, Laporte JR, Matthews JN, Rawlins MD, Wiholm BE. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NANSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 Sep;54(3):320-326.
20. Laine L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin - what's the risk?. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(6):897-908. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.03077.x
21. Garcia EB, Michaud K, Wolfe F. Gastrointestinal prophylactic therapy among patients with arthritis treated by rheumatology specialists. *J Rheumatol*. 2006 Apr;33(4):779-784.
22. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, van Rensburg CJ, Filipowicz-Sosnowska A, Lanas A, et al. Randomised controlled trial of Helicobacter pylori eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. Helicobacter Eradication for Lesion Prevention. *Lancet*. 1998 Sep 26;352(9133):1016-21. Erratum in: *Lancet* 1998 Nov 4;352(9140):1634
23. Chan FK, Sung JJ, Chung SC, To KF, Yung MY, Leung VK, et al. Randomised trial of eradication of Helicobacter pylori before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet*. 1997 Oct 4;350(9083):975-979.
24. Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, 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 Mar 29;344(13):967-973
25. Huang JQ, Srisar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359 (9300):14-22.
26. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Paris F, Cascavilla L, Longo MG et al. Proton-pump inhibitors reduce the risk of uncomplicated peptic ulcer in elderly either acute or chronic users of aspirin/non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Nov 15;20(10):1091-1097.
27. uan JQ, Tsoi KK, Yang M, Wang JY, Threapleton DE, Yang ZY, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness and safety of strategies for preventing NSAID-associated gastrointestinal toxicity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jun;43(12):1262-1275. doi: 10.1111/apt.13642..
28. Melcarne L, García-Iglesias P, Calvet X. Management of NSAID-associated peptic ulcer disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(6):723-733. doi:10.1586/17474124.2016.1142872
29. Zullino DF, Khazaal Y. Increased risk of gastrointestinal adverse effects under SSRI/NSAID combination may be due to pharmacokinetic interactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Jan;59(1):118-119
30. Lanas A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreño S, Guardia J et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2000 Sep 21;343(12):834-839
31. Tarone RE, Blot WJ, McLaughlin JK. Nonselective nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding: relative and absolute risk estimates from recent epidemiologic studies. *Am J Ther*. 2004;11(1):17-25. doi:10.1097/00045391-200401000-00007.
32. García Rodríguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*. 1994 Mar 26;343(8900):769-772.
33. Gutthann SP, Garcia LA, Raiford DS. Individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation. *Epidemiology*. 1997;8(1):18-24.
34. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med*. 1993 Jul 26;153(14):1665-1670.
35. Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, Snowden M, Ray WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med*. 1991 Feb 15;114(4):257-263.
36. Weil J, Langman M J S, Wainwright P, D Lawson, M Rawlins, R Loganet al. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2000;46:27-31
37. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1905-1915.
38. Laine L, Bombardier C, Hawkey CJ, Davis B, Shapiro D, Brett C ,et al. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* 2002, 123:1006-1012.
39. Micklewright R, Lane S, Linley W, McQuade C, Thompson F, Maskrey N. *Aliment Pharmacol Ther*. Review article: NSAIDs, gastroprotection and cyclo-oxygenase-II-selective inhibitors. 2003 Feb;17(3):321-332.
40. Chan FK, Graham DY. Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications—review and recommendations based on risk assessment *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1051-1061.
41. Dubois RW, Melmed GY, Henning JM, Laine L. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclo-oxygenase-2-specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:197-208.
42. Lanas A. Review article: recommendations for the clinical management of patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs – a gastroenterologist's perspective. *Aliment Pharmacol Ther symp ser* 2005;1(1):16-19.
43. Tannenbaum H, Bombardier C, Davis P, Anthony S. Russell. An Evidence-Based Approach To Prescribing Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. Third Canadian Consensus Conference. *J Rheumatol* 2006;33:140-157

44. American Gastroenterological Association; Wilcox CM, Allison J, Benzuly K, Borum M, Cryer B, Grosser Tet al. Consensus development conference on the use of nonsteroidal anti-inflammatory agents, including cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors and aspirin. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Sep;4(9):1082-1089.
45. Lanás A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Bujanda L, Gómollón F, Forné Met al ; Investigators of the Asociación Española de Gastroenterología (AEG). Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol*. 2007 Mar;102(3):507-515.
46. Bhatt D L. ACCF/ACG/AHA Expert Consensus Document: Antiplatelets, NSAIDs, and GI Risk Circulation October 28, 2008. Downloaded from circ.ahajournals.org by on October 16, 2008. (Published online 3 October 2008)