

# Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar, Endikasyon, Kontrendikasyon, Endikasyonsuz Kullanım, Komplikasyonları Önlemek İçin Ne Yapmalı?

Hüseyin Savaş GÖKTÜRK

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Kliniği, Konya

**N**on-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (ya da steroid dışı yangı önleyici ilaçlar), kısaca NSAİİ, analjezik (ağrı kesici), antipiretik (ateş düşürücü) ve anti-inflamatuvar (inflamasyonu azaltıcı) ilaçlardır. Çoğu organik asit yapısında olan ve yapısal olarak genellikle heterojen olmalarına rağmen benzer terapötik etki ve yan etki gösteren bir ilaç grubudur. Asetilsalisilik asid (Aspirin) bu grubun prototip ilacıdır. “Non-steroidal” terimi bu ilaçları benzer etkileri olan steroidlerden ayırmak için kullanılır (1). Anti-inflamatuvar etkinliği, sentetik veya doğal en güçlü anti-inflamatuvar ilaçlar olan glukokortikoidlere göre zayıftır. Analjezik etkinlikleri de güçlü analjezikler olan, fakat anti-inflamatuvar etkisi bulunmayan narkotik analjeziklerinkine göre genellikle zayıftır. NSAİİ’nin en çok kullanılan ilaç gruplarından olmasını sağlayan özelliklerinin başında narkotik analjezikler gibi bağımlılık potansiyeli taşıması ve sedasyon veya solunum depresyo-

nu yapmaması ve glukokortikoidler kadar yan etkiye sahip olmaması gelmektedir (2). NSAİİ tercih edilme gerekçeleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

İlk NSAİİ olan asetilsalisilik asid’in (ASA) Felix Hoffman tarafından 1897’de sentezinin üzerinden yüz yıldan fazla zaman geçmiştir. 1897 yılında Aspirin’in bulunmasından sonra NSAİİ terimi ilk kez 1949 yılında fenilbutazon için kullanılmış ve bu tarihten sonra da birçok benzer etkili preparat kullanıma sunulmuştur. 1971’de Sir John Vane tarafından etki mekanizmasının silooksijenaz (COX) enzim inhibisyonu olduğu saptanmıştır. Gelişmeler, COX enziminin tek bir molekül olmadığını ve izomerlerinin bulunduğunun saptanması, etki mekanizmalarının anlaşılması ile kullanım alanlarının artmasının yanı sıra yan etkilerin saptanması ile daha geniş alanlara yayılmıştır (3). NSAİİ başlıca kullanım alanları Tablo 2’de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** NSAİİ tercih edilme gerekçeleri

• Periferik ve santral düzeyde ağrı iletimini durdurmaları	• Yoğun sedasyon yapmamaları
• İnflamatuvar yanıtı azaltmaları	• Uyku paternini yapmamaları
• Bağımlılık yapmamaları	• Psikolojik aktiviteyi baskılamamaları
• Solunum depresyonu yapmamaları	• Gastrik motiliteyi azaltmamaları
• Başka grup analjeziklere sinerjik etki yapmaları	• Üriner retansiyon yapmamaları

**Tablo 2.** NSAİİ Kullanım alanları

• Anti-inflamatuvar	• Kalp-damar hastalıklarının profilaksisi (AMI, inme)
• Analjezik	• Kolorektal kanser profilaksisi
• Anti-piretik	• Alzheimer's hastalığı tedavisi
• Gout hastalığını tedavisi	

Günümüzde, NSAİİ dünyada en sık reçete edilen ilaç grupları içerisinde yer almaktadır. Avrupa genelinde NSAİİ tüm reçetelerin %7,7'sini oluşturmaktadır. İbuprofen ve Aspirin'in de dâhil olduğu bazı NSAİİ'in görece güvenli olarak değerlendirilmeleri ve tüm dünyada reçetesiz olarak satılması ile birlikte aslında gerçek oranın bundan daha fazla olduğu düşünülmektedir (4). NSAİİ kullanım oranı kadınlarda erkeklerden daha fazladır ve yaş ile birlikte de bu oran artmaktadır. NSAİİ içeren reçetelerin %90'ının 65 yaş ve üzerine ait olduğu bilinmektedir (5).

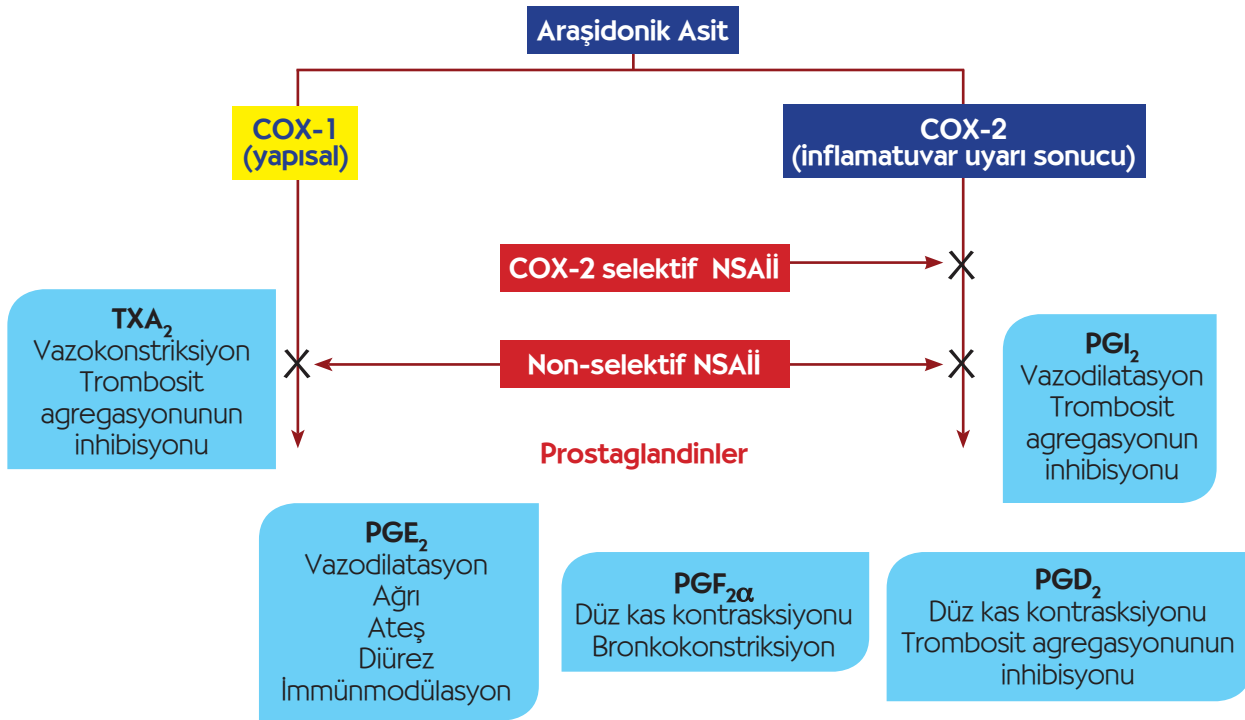
## ETKİ MEKANİZMALARI

Doku hasarına neden olan uyarılar, hücre membranında yer alan fosfolipidlerden fosfolipaz A<sub>2</sub> enzimi aracılığı ile araşidonik asid oluşumuna neden olur. Araşidonik asid tüm eikozanodilerin (prostanodilerin) kaynağını oluşturmaktadır. NSAİİ'dan daha güçlü anti-inflamatuvar etki gösteren glukokortikoidler fosfolipaz A<sub>2</sub> enzimi üzerine inhibitör etki gösterirler. Araşidonik asid ise COX izoenzimleri ile önce prostaglandin (PG) G'ye sonra PGH<sub>2</sub>'ye dönüşmektedir. Daha sonra bir seri ardışık reaksiyon ile PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PG<sub>12</sub> (prostasiklin) ve tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) üretimi gerçekleşmektedir (6). Bu biyoaktif ürünler farklı dokularda, farklı reseptörler aracılığı ile fizyolojik ve patolojik durumlarda farklı etkiler ve yan etkiler oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (7).

NSAİİ'in, anti-inflamatuvar, analjezik ve anti-piretik etki açısından temel mekanizmaları siklooksijenaz enzimleri (COX-1 ve COX-2) ile prostanoid biyosentezinin inhibisyonudur.

Her iki izoformun farklı görevleri vardır ve bu izoenzimlerin inhibisyonları ile oluşan etkiler ve yan etkiler de birbirinden farklılıklar göstermektedir (8). COX-1 izoenzimi yapısal olarak birçok dokuda (endotel, monositler, gastrointestinal epitel hücreleri, trombositler vb) bulunmaktadır. COX-1 izoenzimi ile oluşan prostanoidler birçok fizyolojik olayda düzenleyici rol oynamaktadır. Bunlar arasında PGE<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub> aracılığı ile gastrik mukozanın korunması ve renal kan akımının düzenlenmesi, TXA<sub>2</sub> aracılığı ile trombosit agregasyonu sayılabilir. Bu enzimin inhibisyonu ile NSAİİ'in çok iyi bilinen yan etkileri ortaya çıkmaktadır. Öte yandan COX-2 izoenzimi yapısal olarak çok az dokuda (lökositler, vasküler düz kas hücreleri, sinoviyositlerde) bulunmaktadır. Üretimi mitojenler, sitokinler ve endotoksin gibi ancak bir uyarı ile aktivitesi artmakta ve inflamasyondan sorumlu prostanoid sentezini kontrol etmektedir. Genel olarak COX-2 inhibisyonu NSAİİ'in istenen etkilerini sağlamaktadır (9,10). NSAİİ temel etki mekanizması Şekil 1'de gösterilmiştir.

NSAİİ'in yaygın kullanımı bu görece güvenli olan ilaçların yan etkilerinin yaygınlaşarak artmasına yol açmıştır. NSAİİ arasında etkileri açısından gözlenen bireysel farklılıklar yan etkiler açısından da geçerlidir ve genellikle doza bağımlı olarak ortaya çıkar. Bu ilaçlar, dünyada yaygın olarak kullanılan ilaçlardır ve tüm ilaç yan etkilerinin yaklaşık 1/4'ünden sorumlu oldukları düşünülmektedir. NSAİİ'a ait her sisteme ait (kardiyovasküler, renal, hematolojik, pulmoner, dermatolojik, hepatik vs) yan etkiler ve ilaç etkileşimleri (antikoagülanlar, antihiertansifler, diüretikler, oral antibiyotikler, kortikosteroidler vs) bilin-



**Şekil 1.** NSAİİ başlıca etki mekanizmaları.

mektedir. Öte yandan, bu derlemenin amacına uygun olarak, NSAİİ ile en sık birliktelik gösteren yan etkileri oluşturan gastrointestinal sistem yan etkileri ve oluşan komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi işlenecektir (11).

## NSAİİ VE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

Gastrointestinal komplikasyonlar, NSAİİ ile tedavinin en iyi bilinen ve en sık görülen yan etkileridir. NSAİİ'yi kullananların yaklaşık %25'inde gastrointestinal sisteme (GİS)'e ait yan etkiler görülmektedir (12,13). Bu yan etkiler (komplikasyonlar) nedeniyle NSAİİ kullanan hastaların yaklaşık %10'unda tedavinin kesilmesi gerekmektedir. Özellikle yaşlılarda tipik ülser belirtileri görülmezken NSAİİ nedeniyle oluşan ülselerin %50'sinde ilk belirti kanama olmaktadır (14).

NSAİİ sadece üst gastrointestinal sistemde değil orta ve alt gastrointestinal sistemde de olumsuz etkilere neden olabilmektedir (Tablo 3). Özellikle enterik kaplı formların daha çok kullanılır hale gelmesi ile üst gastrointestinal sistem dışında daha çok lezyon ve bunlara bağlı komplikasyon

**Tablo 3.** NSAİİ GİS yan etkiler

Üst Gastrointestinal Sistem
• Dispeptik semptomlar
• Subepitelyal hemorajiler
• Erozyonlar
• Ülserler
• Kanama
• Perforasyon/Obstrüksiyon
Orta Gastrointestinal Sistem
• Ülserler
• Striktürler
• Diyafraamlar
• Enteropati
Alt Gastrointestinal Sistem
• Kolit
• Ülserler
• Striktürler
• Divertiküler kanama veya perforasyon
• Kollajenöz kolit
• IBH nüksü

izlenmektedir. Orta ve alt GİS'de meydana gelen yan etkilerin sıklığı ve klinik önemine dair giderek artan miktarda veri yayınlanmaktadır. Bununla birlikte yakın tarihli bir çalışmadan, NSAİİ'ya bağlı üst GİS komplikasyonlarına bağlı hastane yatış oranlarının çalışmanın yayınlandığı 10 yıllık süre zarfında giderek azalırken alt GİS kaynaklı komplikasyonlara bağlı yatış oranlarında artış olduğu gösterilmiştir (15). Klinik açıdan ise bu lezyonların endoskopik olarak saptanması daha güç olmakta ve ayırıcı tanıda zorluklara neden olmaktadır.

## GASTROİNTESTİNAL HASARIN MEKANİZMALARI

NSAİİ'nin gastrointestinal kanal üzerindeki yan etkileri, doğrudan bölgesel etki (COX enzim inhibisyonu ile ilişkisiz) ve sistemik etki (COX inhibisyonu ile ilişkili) ile meydana gelmektedir. Sistemik etki oluşan hasar için daha belirgin rol oynamaktadır (7). Bu duruma en büyük kanıt ise rektal ve parenteral uygulanan NSAİİ ile mukozal hasarın önlenemesidir (16).

### Doğrudan Bölgesel Etki

Aspirin ve birçok NSAİİ karboksilik asit yapısındadır. Mide lümenindeki asidik pH'da iyonize olmadan kalırlar. Bu zayıf asid formu lipofilik özelliktedir. Böylece yüzey epiteli içerisine kolayca geçebilmektedir. NSAİİ mukozal hücrelerin içine girince nötral intrasellüler pH'da iyonize olarak H<sup>+</sup> iyonlarını diğer hücresel bileşiklere vererek daha fazla negatif yüklü molekül halini alırlar. Bu negatif yüklü iyonların hücrede birikimi ile diğer intrasellüler stabilize edici mekanizmalar ile

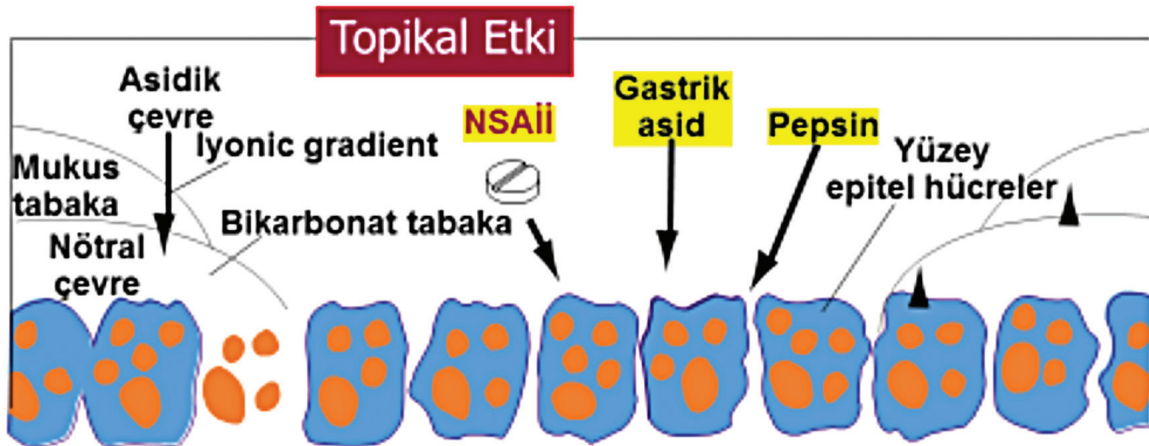
etkileşerek mukozal hasara neden olabilmektedir (Şekil 2). Bu topikal etki genellikle saatler içerisinde oluşur ve günler içerisinde, artan mukozal hücre çoğalması ve gastrik kan akımında düzelme sonucunda "adaptasyon fenomeni" adı verilen süreçle iyileşme eğilimine girer. Bu adaptif olayın yetersiz kaldığı bazı hastalarda ise ülser oluşumu meydana gelir (17).

### Sistemik Etki

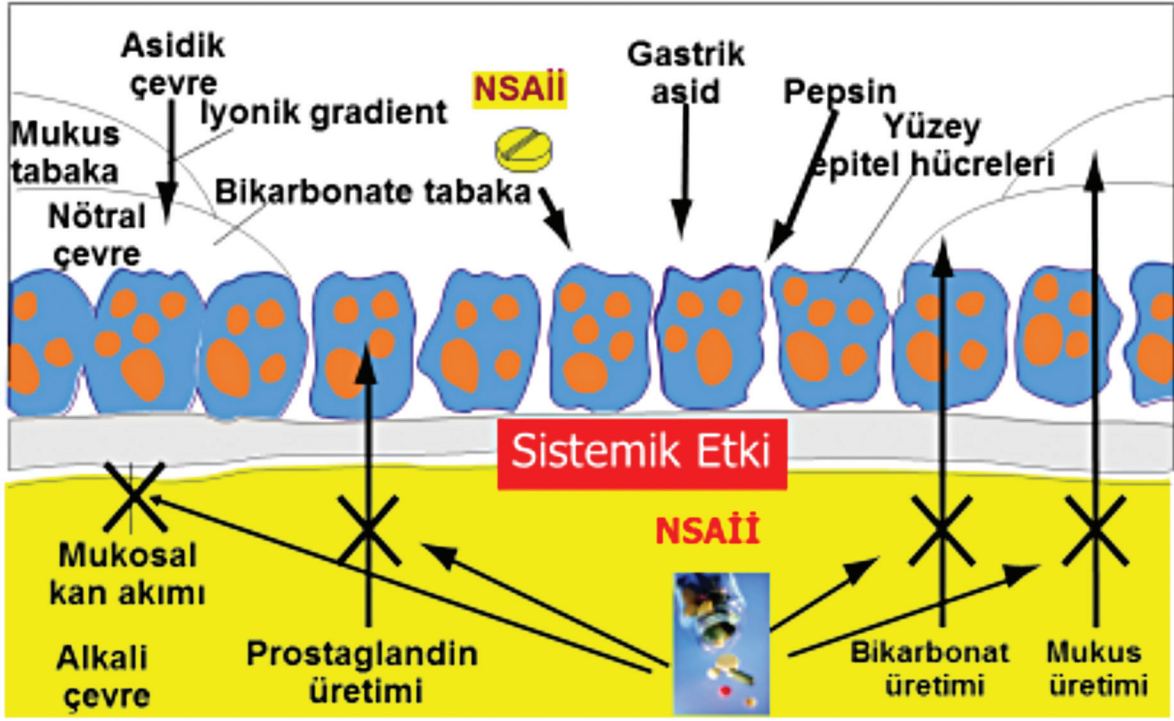
Gastrik mukozal bariyer ve sitoproteksiyonda en önemli rolü oynayan prostaglandinler gastrointestinal sistem mukozasını zedelenmelere karşı korurlar. NSAİİ'ya bağlı COX-1 süpresyonunun prostaglandin sentez inhibisyonu ile gastrik asit salınımını artırdığı, bikarbonat ve gastrik mukus oluşumunu azalttığı, gastrik mukozanın hücresel proliferasyon hızını yavaşlattığı ve tüm bunların sonucunda da midenin normal savunma mekanizmalarını bozduğu bilinmektedir. GİS mukozal hücrelerinde COX aktivitesinin inhibisyonu sonucu gastroduodenal mukozada prostaglandin miktarının azalması NSAİİ ilişkili mukozal toksisitenin en önemli mekanizması olarak bilinmektedir (15,18) (Şekil 3).

NSAİİ arasında etkileri açısından gözlenen bireysel farklılıklar yan etkiler açısından da geçerlidir. Farklılıkları belirleyen etkenler arasında, NSAİİ dozu, kullanım süresi, COX-1 ve COX-2 seçiciliği önemli rol oynamaktadır (5).

Bu derlemede, NSAİİ'ya bağlı üst GİS yan etkiler klinik bakış açısı ile ele alınacaktır. Bunlar; belirtiler, klinik önemi net olmayan gastroduodenal hasar, semptomatik ülserler ve komplikasyonlardır.



Şekil 2. NSAİİlerin gastrik mukozaya topikal etkisi.



Şekil 3. NSAİİ'lerin gastrointestinal mukoza üzerine sistemik etkisi.

### I. Belirtiler

NSAİİ'nin kullanımına bağlı en sık görülen yan etkilerdir. Dispepsi, bulantı-kusma, karın ağrısı ve pirozis NSAİİ kullanan hastaların yaklaşık %40'ında bildirilmektedir (19). Ancak, semptomların varlığı gastrointestinal lezyonların ve komplikasyonların gelişimini öngörmeye yetersiz kalmaktadır. Bu durumun en önemli kanıtı ise semptomları olan hastaların %50'sinde de endoskopide lezyon saptanmazken komplikasyon gelişen hastaların %50-60'ında öncesinde semptom bulunmamasıdır. %10 hastada semptomlar nedeniyle tedavi kesilmek zorunda kalınmaktadır (20).

### II. Klinik Önemi Net Olmayan Gastroduodenal Hasar

NSAİİ kullanan hastaların %25-30'unda izlenir ve hasardan kastedilen subepitelyal hemorajiler, erozyonlar ve ülserasyonların değişik birliklilikleridir. Çoğu asemptomatik olan bu lezyonların klinik önemi net olarak ortaya konabilmiş değildir. Üst GIS'de en sık gastrik antrumda izlenen bu lezyonların çoğu tedaviye devam edilse bile ya kendiliğinden düzelmekte ya da sayıca azalmaktadır. Bu durumun gastrik kan akımındaki düzelme ve artan mukozal hücre çoğalması meydana gelen bir adaptasyon mekanizması olduğu düşünülmekle birlikte,

adaptasyon mekanizmalarının yetersiz kalması durumunda klinik ülser geliştiği de bilinmektedir (21).

### III. Semptomatik Ülserler ve Komplikasyonlar

Kronik NSAİİ kullanan hastaların en az %25'inde peptik ülser geliştiği; bu ülserlerin %2-4'ünde ise kanama ya da perforasyon gibi komplikasyonların geliştiği bilinmektedir. En sık gastrik antrumda ve bulbusta görülür ancak diğer bölgelerde de görülebilmektedir. Komplikasyon gelişimi için en riskli dönemin ilk iki ay olduğu sonrasındaki riskin azalmakla birlikte devam ettiği bilinmektedir (22).

Dispeptik semptomların peptik ülser ve komplikasyonlarının gelişimini öngörmeye yetersiz kaldığının ortaya konması nedeniyle NSAİİ kullananlardaki risk faktörlerinin belirlenmesi ve buna göre korunma ve tedavi yöntemlerinin kullanılması önem kazanmıştır (23). Birçok çalışmada GIS'e ait yan komplikasyonlar açısından hastaya ve ilaca ait risk faktörleri ortaya konmuştur ve bunlar Tablo 4'te gösterilmektedir.

Belirtilen hastaya ait risk faktörleri arasında etki olarak en fazla öneme sahip olanlar, pek çok çalışmada, daha önce komplikasyonlu peptik ülser öyküsüne sahip olmak ve ileri yaş olarak belirlenmiştir. İlerleyen yaş ile birlikte NSAİİ

**Tablo 4.** GIS komplikasyonları açısından risk faktörleri

Hastaya Ait
• Ülser hikâyesi
• Yaş > 65
• Daha önce NSAİ ilaçları tolere edememe
• Birlikte steroid kullanımı
• Birlikte anti-koagülan kullanılması
• Eşlik eden sistemik hastalık varlığı
• Alkol kullanılması
• <i>Helicobacter pylori</i>
NSAİİ Ait
• NSAİİ dozu
• NSAİİ süresi
• NSAİİ sayısı
• NSAİİ COX seçiciliği
• Yeni NSAİİ kullanıcısı olmak

kullanım oranının yanı sıra ilave risk faktörleri bulunma oranı da artmaktadır (22,24).

## KORUNMA VE TEDAVİ

NSAİİ kullanan hastalara ait olabilecek yan etkilerin yönetimi öncelik komplikasyonların önlenmesidir. Mukozal lezyonların ve komplikasyonların yönetimi de diğer amaçlardır. Bunu yaparken NSAİİ kullanan tüm bireylere rutin profilaksi yapmak, en azından maliyet etkinlik çalışmalarına göre, pratik bir yaklaşım gibi görünmemektedir. Bir veya daha fazla risk faktörünü birlikte bulduran hastalarda koruyucu bir takım önlemlerin alınması ilk sıra yaklaşım olmalıdır.

### Risk Faktörlerinin Düzeltilmesi

Yaş gibi değiştirilemeyen risk faktörleri bulunmakla birlikte, pek çoğu değiştirilebilmektedir. İlk akla gelmesi gereken gerçekten NSAİİ ihiyacılı olup olmadığıdır. İnflamasyon olmayan bir tabloda veya antipiretik olarak, ilk seçenek olarak NSAİİ yerine parasetamol tercih edilmelidir. Eğer NSAİİ kullanımı gerekliyse artan doz ile birlikte yan etkilerin de arttığı hatırla tutulmalı ve NSAİİ en düşük dozda ve en kısa sürede kullanılmalıdır. Kombinasyon tedavileri yerine gerçek endikasyonda tek ilaç tercih edilmeli ve birlikte antikoagülan, kortikosteroid, asetilsalisilik asit (ASA) veya antikoagülan kullanımından olabildiğince uzak durulmalıdır (25).

*Helicobacter pylori* ve NSAİİ'lerin, farklı patofizyolojik mekanizmalarla ülser neden oldukları ve ülser gelişiminde bağımsız ve sinerjik etki gösterdikleri bilinmektedir. *H. pylori* enfeksiyonunun tanı, takip ve tedavisine yönelik olarak aralıklarla yapılan Maastricht toplantılarının sonuncusu kısa bir süre önce yapılmış olup bir uzlaşma metni de yayımlanmıştır. Bu metinde de belirtildiği üzere NSAİİ ve/veya düşük doz ASA kullananlarda *H. pylori* eradikasyonu peptik ülser (PU) riskini azaltmaktadır. NSAİİ başlamadan önce *H. pylori* eradikasyonu yapılmasının en büyük korumayı sağladığı, uzun süreli NSAİİ almakta olan hastalarda *H. pylori* eradikasyonunun PU riskini azaltmayabileceği ancak eradikasyon sonrası koruma amaçlı yaklaşımın devam edilmesi gerektiği ifade edilmektedir (26).

Kardiyovasküler hastalıklardan sekonder korunma amacıyla düşük doz ASA kullanımı da NSAİİ gastrointestinal yan etkilerini artıran bir diğer etkidir. Düzenli NSAİİ kullanan hastaların yaklaşık olarak %20'sinin aynı zamanda düzenli olarak düşük doz ASA kullanmak zorunda olduğu bildirilmiştir. Bu hasta grubu bu açıdan özel bir risk grubu olarak belirtilmekte ve kardiyovasküler ve gastrointestinal risk faktörleri ön planda olmak üzere maliyet etkinlik de gözönüne alınarak çeşitli klavuzlarda öneriler yayınlanmıştır (22,27)

### Tedavi

NSAİİ ile ilişkili belirtilerin, lezyonların ve komplikasyonların tedavisinde temel yaklaşım öncelikli olarak yapılabiliriyorsa ilaç alınımının durdurulmasıdır. Bunun mümkün olmadığı durumlarda ise tercih edilen yaklaşım mide mukozasını koruyucu ilaçların eklenmesi olmaktadır. Mide asid sekresyonunu azaltan ilaçlar, özellikle de proton pompası inhibitörlerinin (PPI) dispepsi, bulantı-kusma, karın ağrısı ve pirozis gibi belirtileri büyük oranda düzelttiği ancak buna rağmen %10 hastada istenen etkinin sağlanmadığı bildirilmiştir (28). Gerek korunma amaçlı gerekse de tedavi amaçlı olarak sukralfat, prostaglandin analogu (misoprostol), H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri (H<sub>2</sub>RA) kullanılmış ve çeşitli derecelerde etkinlikler bildirilmiş olsa da günümüzde en yaygın kullanılan ilaç grubu PPI'lardır. Yapılan çalışmalarda NSAİİ'ye bağlı ülser ve komplikasyonların önlenmesinde ve tedavisinde H<sub>2</sub>RA'ye üstün bulunmuştur. Misoprostol ile yapılan etkinlik karşılaştırma çalışmalarında her ne kadar benzer bulgulara ulaşılsa da misoprostol ile intoleransın daha sık gözlenmesi ve maliyet nedeniyle PPI öne çıkmaktadır (29).

Sonuç olarak, NSAİİ sadece gerçek endikasyonunda, mümkün olan en düşük dozda ve gereken en kısa sürede kullanılmalıdır. Değiştirilebilir risk faktörlerinin saptanarak yöne-

tilmesi ve gerekli durumlarda PPI kullanılması istenmeyen sonuçların gelişimini önlemede büyük oranda etkili görünmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Buer JK. Origins and impact of the term 'NSAID'. *Inflammopharmacology* 2014;22:263-7.
2. Melli M, Kayaalp SO. Non-Steroidal Antiinflatuar ilaçlar. In: Kayaalp SO (Ed). Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 13. Baskı. Pelikan Yayıncılık, 2012:869-902.
3. Ardoin SP, Sundry JS. Update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:221-6.
4. Jones R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing: past, present, and future. *Am J Med* 2001;110:4S-7S.
5. Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanás A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:121-32.
6. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res* 2015;8:105-18.
7. Patrignani P, Tacconelli S, Bruno A, et al. Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2011;4:605-21.
8. Ricciotti E, Fitzgerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:986-1000.
9. Rao P, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci* 2008;11:81s-110s.
10. Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev* 2004;56:387-437.
11. Rostom A, Dube C, Wells G, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002296.
12. Green GA. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2. *Clin Cornerstone* 2001;3:50-60.
13. Atchison JW, Herndon CM, Rusie E. NSAIDs for musculoskeletal pain management: current perspectives and novel strategies to improve safety. *J Manag Care Pharm* 2013;19(9 Suppl A):S3-S19.
14. García Rodríguez LA, Barreales TL. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology* 2007;132:498-506.
15. Lanás A, García Rodríguez LA, Polo-Tomas M, et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1633-41.
16. Masso Gonzalez EL, Patrignani P, Tacconelli S, García Rodríguez LA. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum* 2010;62:1592-601.
17. Schoen RT, Vender RJ. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. *Am J Med* 1989;86:449-58.
18. Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowski T. Prostaglandins and ulcer healing. *J Physiol Pharmacol* 2005;56(Suppl 5):5-31.
19. Brun J, Jones R. Non-steroidal anti-inflammatory drug-associated dyspepsia: the scale of the problem. *Am J Med* 2001;110:12S-13S.
20. Lanás A, Hunt R. Prevention of anti-inflammatory drug induced gastrointestinal damage: benefits and risks of therapeutic strategies. *Ann Med* 2006;38:415-28.
21. Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD, Graham DY. Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic steroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 1987;82:1153-8.
22. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104:728-38.
23. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
24. Crooks CJ, West J, Card TR. Comorbidities affect risk of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2013;144:1384-93.
25. Brooks J, Warburton R, Beales IL. Prevention of upper gastrointestinal haemorrhage: current controversies and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis* 2013;4:206-22.
26. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66:6-30.
27. Tamura A, Murakami K, Kadota J; OITA-GF Study Investigators. Prevalence and independent factors for gastroduodenal ulcers/erosions in asymptomatic patients taking low-dose aspirin and gastroprotective agents: the OITA-GF study. *QJM* 2011;104:133-9.
28. Yeomans ND, Lanás A, Talley NJ, et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:795-801.
29. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, et al; NSAID-Associated Gastric Ulcer Prevention Study Group. Ulcer prevention in longterm users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med* 2002;162:169-75.