

OSVRTI

Medicina temeljena na dokazima: preporuke za farmakološko liječenje bolesnika s osteoartritisom

Evidence Based Medicine: Recommendations for Pharmacological Treatment of Osteoarthritis Patients

Branko Kopjar¹, Božidar Ćurković², Simeon Grazio³, Tonko Vlak⁴

¹Department of Health Services, University of Washington, Seattle, SAD

²Zavod za reumatologiju i rehabilitaciju

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

³Zavod za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

Klinička bolnica "Sestre milosrdnice"

10000 Zagreb, Vinogradska c. 29

⁴Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju

Klinički bolnički centar Split

21000 Split, Marmontova 4

Sažetak Nesteroidni antireumatici (NSAR) lijek su izbora u liječenju boli u bolesnika s osteoartritisom (OA). Velik broj različitih NSAR dostupnih na tržištu otežava izbor pojedinoga.

Cilj rada: Kritički pregledati tri tipa podataka koji se odnose na NSAR (rezultati istraživanja, kliničko iskustvo i troškovi), radi davanja preporuka kao pomoć pri odlučivanju o terapiji.

Materijali i metode: Pretražene su Cochrane, Medline i Embase baze podataka za pregledne članke i kontrolirana randomizirana ispitivanja o kliničkoj djelotvornosti i nuspojavama NSAR. Kliničko iskustvo temelji se na stavovima liječnika-kliničara koautora rada. Podaci o troškovima i prodaji za NSAR odnose se na hrvatsko tržište.

Rezultati: Svi NSAR, uključujući i COX-2 selektivne inhibitore, imaju sličnu djelotvornost u kontroli OA boli. Štetni učinak na gornji dio probavnoga trakta najmanji je za diklofenak i ibuprofen, dok za COX-2 selektivne inhibitore, iako vjerojatno manji, nije potpuno utvrđen. Ostale nuspojave rijetko imaju kliničko značenje, a za COX-2 selektivne inhibitore još nisu dovoljno istražene. Dugogodišnje povoljno kliničko iskustvo postoji s diklofenakom i ibuprofenom. Najniži su troškovi liječenja za diklofenak, dok su COX-2 selektivni inhibitori znatno skuplji od neselektivnih NSAR.

Zaključak: Diklofenak, a potom ibuprofen ostaju prvi lijek izbora farmakološkog liječenja bolesnika s OA.

Ključne riječi: nesteroidni antireumatici, osteoartritis

Summary Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the treatment of choice for pain control in patients with osteoarthritis (OA). Numerous NSAIDs are available on the market, making a clinical choice difficult.

Objective: to review three types of data related to NSAIDs (research results, clinical experience and costs) and thus assist in a clinical decision-making process.

Materials and methods: We searched Cochrane, Medline and Embase for systematic reviews and randomized controlled trials about clinical efficacy and side effects of NSAIDs. Clinical experience is based on the opinion of clinicians, i.e. the co-authors of this paper. Costs and sales statistics were obtained for the Croatian drug market.

Results: All NSAIDs, including the new selective COX-2 inhibitors, have similar efficacy in controlling the OA pain. Toxicity on upper gastrointestinal tract is the lowest for diclofenac and ibuprofen, whilst for selective COX-2 inhibitors, although probably lower, has not been fully established. Other side effects are rarely clinically relevant and they have not been elucidated for COX-2 inhibitors. There is a long-term favorable clinical experience with the use of diclofenac and ibuprofen. The costs are the lowest for diclofenac, while COX-2 inhibitors are much more expensive than non-selective NSAIDs.

Conclusion: Diclofenac, followed by ibuprofen, remains the drug of choice in the pharmacological treatment of OA patients.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, osteoarthritis

Osteoartritis (OA) kronična je i progresivna bolest zglobova i okolnog tkiva, od koje boluje oko 14% odrasle populacije uopće (1). Procjenjuje se da bolest pogađa svaku drugu osobu stariju od 60 godina (2). Prema neobjavljenim podacima prevalencija osteoartritisa u

Hrvatskoj iznosi 11% ili ukupno 500 000 bolesnika (Orešković S, 2002. godine).

Osteoartritis je bolest karakterizirana bolima, ograničenom pokretljivošću i periartikularnom hipotrofijom mišića. U većine se bolesnika boli s vremenom

pojačavaju, a funkcija lokomotornog sustava smanjuje. Liječenje OA najčešće je simptomatsko. Kratkoročni je cilj liječenja smanjiti bol, a dugoročni poboljšati odnosno održati funkciju. Na raspolaganju su različiti oblici liječenja koji uključuju medicinsku gimnastiku (3); fizikalnu terapiju (4); transkutanu električnu živčanu stimulaciju (TENS od engl. transcutaneous electrical nerve stimulation) (5); edukaciju bolesnika (6); lokalne infiltracije glukokortikoida (7) i kirurško liječenje (8). Kako je glavni cilj liječenja smanjenje boli, lijekovi izbora kod blaže ili srednje jake boli su paracetamol i nesteroidni antireumatici (NSAR). Potonji uključuju i novu generaciju selektivnih inhibitora enzima ciklooksigenaze 2 (tzv. koksibe). Poznato je da su nesteroidni antireumatici dokazano djelotvorni za kontrolu boli u OA. No, oni imaju i određene nuspojave, a poglavito povećavaju rizik od oštećenja sluznice gornjeg dijela probavnog trakta. Smatra se da COX-2 selektivni inhibitori donose manji rizik od razvoja gastrointestinalnih komplikacija nego tradicionalni NSAR (9). Prodaja COX-2 selektivnih inhibitora u svijetu naglo raste, usprkos relativno visokoj cijeni u usporedbi s tradicionalnim NSAR.

Izbor NSAR vrlo je složen i svakom se bolesniku pristupa individualno. Pokazalo se da su pri odabiru lijeka važni: dokazi dobiveni kvalitetnim kliničkim istraživanjima (tzv. dobra klinička praksa), kliničko iskustvo te bolesnikova sklonost (10).

Cilj ovog rada je kritički pregledati tri tipa podataka koji se odnose na izbor NSAR u liječenju OA: rezultate istraživanja, klinička iskustva i troškove. Nadalje, dali smo glavne preporuke, utemeljene na dokazima, za izbor NSAR u bolesnika s OA u Hrvatskoj.

Materijali i metode

Radi prikupljanja podataka o rezultatima kliničkih istraživanja o djelotvornosti i nuspojavama, kliničkom iskustvu i sklonosti bolesnika i liječnika glede liječenja NSAR u OA, poslužilo je nekoliko izvora informacija.

Podaci o kliničkim istraživanjima prikupljeni su pretraživanjem velikih baza podataka. Strategija pretraživanja bila je dvojaka. Traženi su pregledni članci i metaanalize koje se odnose na NSAR u Cochrane Library, MEDLINE i EMBASE bazama podataka uključujući razdoblje 1986. do 2002. godine. Iste su baze podataka pretražene i za kontrolirana randomizirana klinička ispitivanja o djelotvornosti i nuspojavama selektivnih COX-2 inhibitora budući da oni nisu bili uključeni u nađene metaanalize. Svaki pronađeni rad je ručno pregledan, a dodatno je analiziran i svaki rad koji je autorima bio poznat, ali nije pronađen pretraživanjima.

Kliničko iskustvo temelji se na stavovima liječnika-kliničara, koautora rada koji imaju značajno iskustvo u liječenju ovih bolesnika.

Troškovi liječenja te sklonost liječnika i bolesnika prema pojedinom NSAR procijenjeni su prema dostupnim cijenama lijekova i podacima prodaje u Republici Hrvatskoj.

Rezultati

Učinkovitost

Učinkovitost NSAR glede kontrole boli u bolesnika s OA ispitana je u velikom broju istraživanja. Rezultati tih istraživanja skupljeni su u nekoliko metaanaliza i preglednih članaka (11-15).

Nekoliko ispitivanja uključilo je usporedbu NSAR (etodolak, tenoksikam, ketoprofen) s placebom, kojima su se NSAR pokazali statistički djelotvornijima od placeba. Procjena najboljeg učinka je redukcija boli za oko 30%. Većina ostalih ispitivanja predstavljala je međusobnu usporedbu NSAR. Iako istraživanja upućuju na to da postoje određene razlike u djelotvornosti različitih NSAR, one nisu dosljedne pa ih nije moguće, sa sigurnošću, rangirati prema učinkovitosti (14). Osim toga, istraživanja se razlikuju u metodologiji evaluacije, a mnogi metodološki problemi, uključivo i primijenjene različite doze lijeka, uvelike otežavaju usporedbe među njima (14, 16).

Učinkovitost selektivnih COX-2 inhibitora u kontroli boli kod OA ispitivana je u nekoliko kontroliranih randomiziranih kliničkih istraživanja (17-19). Ova istraživanja su pokazala sličnu djelotvornost selektivnih COX-2 inhibitora u usporedbi s neselektivnim NSAR (17, 18). U jednom je istraživanju promatrana učinkovitost ibuprofena, rofekoksiba i diklofenaka, u bolesnika s OA kuka i koljena, nakon 6 tjedana i nakon 1 godine primjene. Diklofenak pokazao je manju, ali statistički značajnu prednost pred rofekoksibom (19). COX-2 selektivni inhibitori su, kao i neselektivni NSAR, djelotvorniji od placeba.

Nuspojave

Glavna nuspojava povezana s uporabom NSAR je njihov nepovoljni učinak na sluznicu probavnog trakta. NSAR uzrokuju erozije sluznice probavnog trakta i povećavaju rizik od gastrointestinalnih krvarenja te perforirajućih ulkusa. Nepovoljni gastrointestinalni učinci NSAR dokazani su u većem broju opservacijskih i kliničkih istraživanja. Metaanaliza o gastrointestinalnoj štetnosti NSAR pokazuje da stupanj te štetnosti varira ovisno o preparatu (20). Standardni NSAR s najmanjom štetnošću su ibuprofen i diklofenak, s tim da štetnost ibuprofena u punoj protuupalnoj dozi (1500 mg na dan) premašuje onu diklofenaka (21, 22).

Apsolutni rizik od krvarenja iz gastrointestinalnog trakta povezanog s uporabom NSAR različito je procijenjen u različitim istraživanjima, a ovisno o veličini populacije, vrsti odabira ispitanika, dozi lijeka i načinu dokaza krvarenja (23).

U velikoj kohortnoj studiji provedenoj u SAD-u na bolesnicima mlađim od 65 godina kombinirani rizik od peptičkog ulkusa i krvarenja u gornjem dijelu probavnog trakta bio je 1,6 na 1.000 bolesnika koji uzimaju NSAR (24). U drugoj velikoj kohortnoj studiji iz Velike Britanije

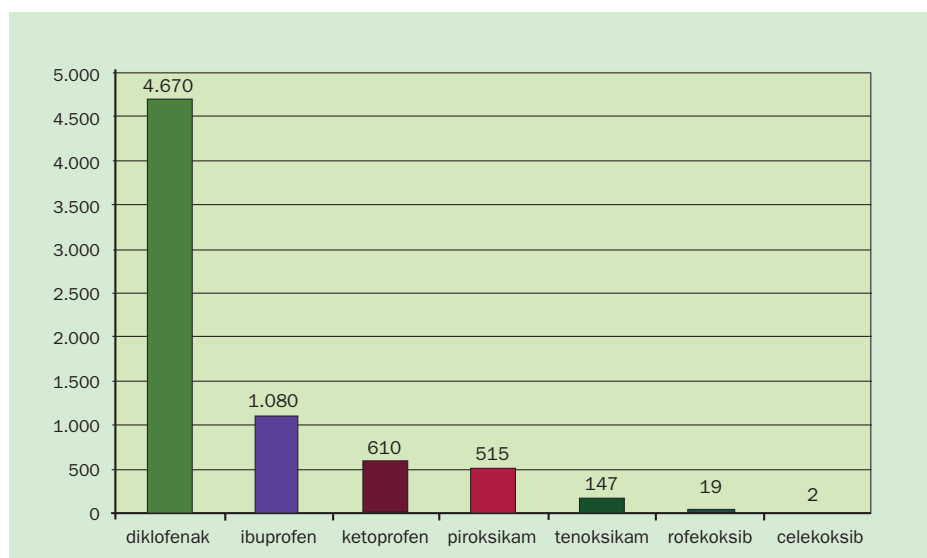
koja je uključila sve dobne skupine, rizik od krvarenja u gornjem dijelu probavnog trakta bio je oko 1 na 10.000 bolesnika kod uporabe ibuprofena ili diklofenaka. U metaanalizi gastrointestinalne toksičnosti procjenjuje se da je apsolutno povećanje rizika od masivnog krvarenja povezanog s uzimanjem NSAR otprilike 7 na 1.000 bolesnika (25). Iako se procjene u pojedinim istraživanjima dosta razlikuju, jedno im je zajedničko: apsolutni rizik od ozbiljnih štetnih učinaka za probavni trakt je općenito nizak, ali on postoji. Broj potreban da nastupi štetni učinak (NNH od engl. *number needed to harm*), odnosno broj bolesnika koji trebaju uzimati neki lijek da se dogodi jedan nepoželjni učinak, za NSAR varira između 100 do 1.000 bolesnika. Iako se ovo čini malenim brojem, kad se uzme u obzir da NSAR uzima velik broj ljudi, utjecaj na cjelokupnu populaciju i broj ozbiljnih štetnih učinaka na probavni trakt povezanih s NSAR su značajni (26). U svrhu smanjenja rizika od štetnih učinaka na probavni sustav od strane NSAR predložena je istodobna uporaba lijekova koji bi ih mogli prevenirati, npr. inhibitori protonске pumpe (omeprazol - Ulzol®, PLIVA) ili misoprostol (27, 28). Međutim u kliničkoj praksi, za sada, to preventivno liječenje nije zaživjelo u većoj mjeri.

Selektivni COX-2 inhibitori sintetizirani su s ciljem da se, u usporedbi sa standardnim NSAR, gastrointestinalni štetni učinci pokušaju smanjiti. Koksibi uzrokuju manje štetnih učinaka na gornji dio probavnoga trakta od neselektivnih NSAR, ali ipak više nego placebo (29). Istraživanja koja su uspoređivala selektivne COX-2 inhibitore i neselektivne NSAR općenito su pokazala manje oštećenja gastrointestinalne sluznice od strane koksiba u obliku endoskopskih erozija i ulceracija (30). No, još ima premalo podataka o povoljnom učinku selektivnih COX-2 inhibitora glede smanjenja rizika od ozbiljnih štetnih učinaka na probavni trakt (krvareći ulkus, hospitalizacija zbog gastrointestinalnih krvarenja). Najveća i

najčešće citirana studija iz ovog područja je studija CLASS (17). U njoj je pokazano statistički značajno smanjenje komplikacija gastrointestinalnih nuspojava (perforacije, krvarenja, opstrukcije, simptomatski ulkusi) primjenom selektivnog COX-2 NSAR, celekoksiba u usporedbi s ibuprofenom i diklofenakom u 6 mjeseci praćenja kod pacijenata s OA. Međutim, ovaj je nalaz ozbiljno doveden u pitanje, a autori su optuženi za neobjavlivanje *post-hoc* promjena u nacrtu istraživanja, kao i rezultata nakon 12 mjeseci liječenja, iako su oni bili dostupni (31). Nedavno provedena ponovna analiza podataka prema originalnom nacrtu istraživanja i nakon 12 mjeseci praćenja pokazala je da je najmanja stopa nuspojava od strane probavnog trakta bila u grupi koja je uzimala diklofenak, a slijedila je grupa bolesnika koji su uzimali celekoksib te konačno ibuprofen. Razlike nisu bile statistički značajne (31).

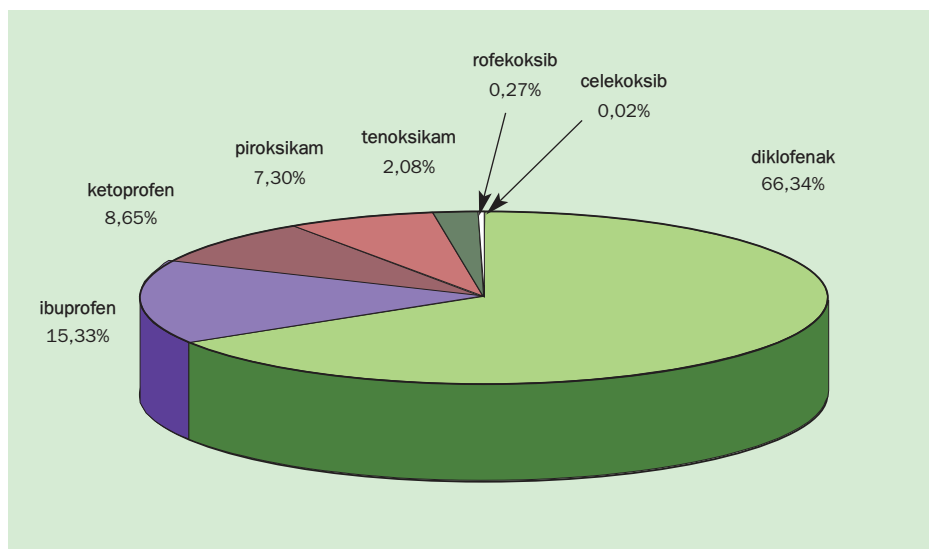
Pojavnost ostalih komplikacija i štetnih učinaka vezanih uz NSAR je niska. Metaanaliza jetrenih poremećaja induciranih NSAR-om pokazala je da je rizik od oboljenja jetre vrlo nizak i klinički nevažan (32).

Iskustva s upotrebom COX-2 inhibitora još su ograničena. Postoji određena zabrinutost glede mogućih kardiovaskularnih nuspojava koksiba (33). Čini se da selektivni COX-2 inhibitori imaju povećan rizik od kardiovaskularnih trombotskih događaja u odnosu na standardne NSAR (34-37). Ti, i drugi mogući rijetki učinci ili učinci zbog dugotrajne primjene zahtijevaju oprez i daljnje praćenje. Osim toga, mogući manji štetni učinak na probavni trakt uporabom koksiba mogao bi biti poništen uporabom acetilsalicilne kiseline, koja je nerijetko nužna radi kardioprotekcije i obrnuto, uporaba niskih doza acetilsalicilne kiseline može djelomično ili potpuno poništiti relativno povoljan gastrointestinalni profil koksiba (29, 38, 39).



Slika 1.
Raspodjela NSAR prema broju prodanih pakovanja lijeka u Republici Hrvatskoj 2003. godine

Izvor podataka:
MIS 2003. godine



Slika 2.
Relativni udio pojedinog NSAR s obzirom na broj prodanih pakovanja lijeka na hrvatskom tržištu u 2003. godini

Izvor podataka:
MIS 2003. godine

Troškovi

U terapijskim dozama troškovi diklofenaka su niži (1,58 kn na dan, dnevna doza 150 mg) nego oni ibuprofena (2,14 kn na dan, dnevna doza 1800 mg). Koksibi su puno skuplji od standardnih NSAR (rofekoksib 11,2 kn na dan, dnevna doza 25 mg, celekoksib 15,60 kn, dnevna doza 400 mg). U bolesnika s niskim rizikom od štetnih gastrointestinalnih učinaka povezanih s NSAR visoka cijena koksiba nije opravdana.

Kliničko iskustvo

NSAR su lijekovi izbora u kliničkoj praksi usprkos preporuci da su analgetici tipa paracetamola prva linija terapije. Razlog je djelomično u tome što u bolesnika s izraženim bolima i razvijenom kliničkom slikom bolesti NSAR općenito imaju jači analgetski učinak nego paracetamol (40, 41). Budući da svi NSAR imaju sličnu učinkovitost, odabir NSAR od strane kliničara ovisi ponajprije o potencijalnoj toksičnosti lijeka, bolesnikovoj sklonosti i cijeni lijeka (15). Od različitih NSAR najbolji toksični profil imaju ibuprofen (u dozi do 1200 mg) i diklofenak. Diklofenak ima kliničku prednost u punoj dozi pred ibuprofenom zbog boljeg profila gastričke podnošljivosti (20).

Statistika prodaje

U 2003. godini na hrvatskome tržištu prema broju pakovanja 66,34% prodaje iznosio je diklofenak, 15,33%

ibuprofen, 8,65% ketoprofen, 7,3% piroksikam, 0,27% rofekoksib i 0,02% celekoksib. Prikaz ovih statistički podataka dan je na slikama 1. i 2.

Zaključak

Prema rezultatima našeg istraživanja može se zaključiti da su NSAR učinkoviti u smanjenju simptoma, primarno boli, u bolesnika s OA, a različiti NSAR imaju sličnu učinkovitost. U odsutnosti jasne superiornosti odabir pojedinog NSAR mora se osnivati na sigurnosti njegove primjene i troškovima. Prema tim kriterijima COX-2 inhibitori imaju nepovoljniju cijenu i upitne moguće nuspojave, pa bi bili indicirani samo kod dokazanih ranijih štetnih gastrointestinalnih učinaka standardnih NSAR, ali se pri odluci mora uzeti u obzir i dob bolesnika, eventualna istodobna primjena glukokortikoida, peroralnih antikoagulancija i antiagregacijske terapije (acetilsalicilna kiselina). Za standardne NSAR postoji višegodišnje iskustvo i glede učinkovitosti i nuspojava, a najnižu stopu gastrointestinalnih nuspojave u punoj terapijskoj dozi ima diklofenak (Voltaren®, PLIVA), slijedi ibuprofen. Cijena ovih dvaju lijekova je niska i gotovo podjednaka. To su lijekovi prvog izbora u odabiru kliničara, a njihova visoka prodaja djelomično odražava i sklonost bolesnika prema tim lijekovima. Stoga su u Hrvatskoj diklofenak, a potom ibuprofen i dalje prvi izbor u liječenju bolesnika s OA.

Literatura

1. FORMAN MD, MALAMET R, KAPLAN D. A survey of osteoarthritis of the knee in the elderly. *J Rheumatol* 1983; 10: 282 - 7.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of disabilities and associated health conditions - United States, 1991-1992. *JAMA* 1994; 272: 735 - 6.
3. Van BAAR ME, ASSENDELFT WJ, DEKKER J, OOSTENDORP RA, BIJLSMA JW. Effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a systematic review of randomized clinical trials. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1361 - 9.
4. OOSTERVELD FG, RASKER JJ. Effects of local heat and cold treatment on surface and articulare temperature of arthritic knees. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1578 - 82.
5. LEWIS B, LEWIS D, CUMMING G. The comparative analgesic efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation and a non-steroidal anti-inflammatory drug for painful osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 455-60.
6. SUPERIO-CABUSLAY E, WARD MM, LORIG KR. Patient education interventions in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a meta-analytic comparison with non-steroidal anti-inflammatory drug treatment. *Arthritis Care Res* 1996; 9: 292 - 301.
7. CREAMER P. Intra-articular corticosteroid treatment in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 417 - 21.
8. KNUTSON K. Arthroplasty and its complications. U: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, ur. *Osteoarthritis*. Oxford UK: Oxford University Press; 1998.; str. 388 - 402.
9. WARNER TD, GIULIANO F, VOJNOVIC I, BUKASA A, MITCHELL JA, VANE JR. Non-steroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full *in vitro* analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:7563-8.
10. RYCROFT-MALONE J, KITSON A, HARVEY G, McCORMACK B, SEERS K, TITCHEN A, ESTABROOKS C. Ingredients for change: revisiting a conceptual framework. *Qual Saf Health Care* 2002;11:174-80.
11. BROOKS PM, DAY RO. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs-differences and similarities. *N Eng J Med* 1991;324:1716-25.
12. TOWHEED TE, SHEA B, WELLS G, HOCHBERG M. Analgesia and non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis of the hip. *The Cochrane Library* 2000; Issue 3.
13. TOWHEED TE, HOCHBERG MC. A systematic review of randomized controlled trials of pharmacological therapy in osteoarthritis of the knee, with an emphasis on trial methodology. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 26: 755-70.
14. TOWHEED TE, HOCHBERG MC. A systematic review of randomized controlled trials of pharmacological therapy in osteoarthritis of the hip. *J Rheumatol* 1997; 24: 349-57.
15. WATSON MC, BROOKES ST, KIRWAN JR, FAULKNER A. Osteoarthritis: the comparative efficacy of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs for the management of osteoarthritis of the knee. *The Cochrane Library* 2002; Issue 1.
16. GOTZSCHE P. Meta-analysis of NSAIDs: contribution of drugs, doses, trial designs, and meta-analytic techniques. *Scand J Rheumatol* 1993; 22(6): 255 - 60.
17. SILVERSTEIN FE, FAICH G, GOLDSTEIN JL i sur. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*. *JAMA* 2000; 284: 1247 - 55.
18. CANNON GW, CALDWELL JR, HOLT P i sur. Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium: results of one-year, randomized clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee and hip. *Rofecoxib Phase III Protocol 035 Study Group*. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 978 - 87.
19. SAAG K, VAN DER HEIJDE D, FISHER C, i sur. Rofecoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, shows sustained efficacy comparable, with other nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a 6-week and a 1-year trial in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Studies Group*. *Arch Fam Med* 2000; 9: 1124 - 34.
20. GARCIA RODRIGUEZ LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ulcers and risk: a collaborative meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 26(6 Suppl 1): 16 - 20.
21. 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 meta-analysis. *BMJ* 1996; 312: 1563 - 6.
22. GARCIA RODRIGUEZ LA. Variability in risk of gastrointestinal complications with different nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998; 104(3A): 30S-34S.
23. BOLLINI P, GARCIA RODRIGUEZ LA, PEREZ GUTTHANN S, WALKER AM. The impact of research quality and study design on epidemiologic estimates of the effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on upper gastrointestinal tract disease. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1289 - 95.
24. LANZA LL, WALKER AM, BORTNICHAK EA, DREYER NA. Peptic ulcer and gastrointestinal hemorrhage associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients younger than 65 years. A large health maintenance organization cohort study. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1371 - 7.
25. CHALMERS TC, BERRIER J, HEWITT P i sur. Meta-analysis of randomized controlled trials as a method of estimating rare complications of non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1988 (2 Suppl 1): 9 - 26.
26. KURATA JH, NOGAWA AN. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and smoking. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24:2 - 17.
27. ROSTOM A, WELLS G, TUGWELL P, WELCH V, DUBE C, MCGOWAN J. The prevention of chronic NSAID induced upper gastrointestinal toxicity: a Cochrane collaboration metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2000; 27: 2203 - 14.
28. LEANDRO G, PILOTTO A, FRANCESCHI M, BERTIN T, LICHINO E, DI MARIO F. Prevention of acute NSAID-related

- gastroduodenal damage: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Dig Dis Sci* 2001;46:1924-36.
29. HAWKEY CJ, LANAS AI, Sardinia NSAID meeting. Doubt and certainty about nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the year 2000: a multidisciplinary expert statement. *Am J Med* 2001;110: 79S-100S.
 30. BOMBARDIER C, LAINE L, REICIN A i sur. 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.
 31. JUNI P, RUTJES AW, DIEPPE PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 2002;324:1287-8.
 32. MANOUKIAN AV, CARSON JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatic disorders. Incidence and prevention. *Drug Saf* 1996;15:64-71.
 33. MUKHERJEE D, NISSEN SE, TOPOL EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-9.
 34. CATELLA-LAWSON F, CROFFORD LJ. Cyclooxygenase inhibition and thrombogenicity. *Am J Med* 2001;110 (Suppl 3A):28S-32S.
 35. KONSTAM MA, WEIR MR, REICIN A i sur. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001;104:2280-8.
 36. Food and Drug Administration. Arthritis Advisory Committee open panel meeting 2/8/2001: review of VIGOR, cardiovascular safety review of rofecoxib. Dostupno na URL adresi: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/36772b_03med.pdf. Datum pristupa informaciji, 5. svibnja 2004.
 37. STRAND V, HOCHBERG MC. The risk of cardiovascular thrombotic events with selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arthritis Rheum* 2002;47:349-55.
 38. GARCIA RODRIGUEZ LA. The effect of NSAIDs on the risk of coronary heart disease: fusion of clinical pharmacology and pharmacoepidemiologic data. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(6 Suppl 25):S41-4.
 39. LAINE L, BOMBARDIER C, HAWKEY C, SHAPIRO D, REICIN A. Influence of *H. pylori* and other potential risk factors on clinical GI events in a double-blind outcome study of rofecoxib versus naproxen. *Gastroenterology* 2000; 118: A862.
 40. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1905 - 15.
 41. PINCUS T, KOCH GG, SOKKA T i sur. A randomized, double-blind, crossover clinical trial of diclofenac plus misoprostol versus acetaminophen in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1587 - 98.