

## Niesteroidowe leki przeciwzapalne – blaski i cienie

### *The ups and downs of non-steroidal anti-inflammatory drugs*

Barbara Lisowska<sup>1</sup>, Maria Rell-Bakalarska<sup>2</sup>, Lidia Rutkowska-Sak<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Oddział Intensywnej Opieki Medycznej Instytutu Reumatologii w Warszawie, kierownik Oddziału lek. Małgorzata Ćwiek

<sup>2</sup>Przychodnia Przykliniczna Instytutu Reumatologii w Warszawie, kierownik Przychodni dr med. Maria Rell-Bakalarska

<sup>3</sup>Klinika Reumatologii Wieku Rozwojowego Instytutu Reumatologii w Warszawie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Anna M. Romicka, dyrektor Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

**Słowa kluczowe:** niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), mechanizm działania, korzyści i zagrożenia.

**Key words:** non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), mechanism of action, benefit-risk balance.

#### Streszczenie

Działanie klasycznych niesteroidowych leków przeciwzapalnych polega na hamowaniu syntezy prostaglandyn przez blokowanie obu form enzymu cyklooksygenazy COX-1 i COX-2. Dla milionów ludzi NLPZ odgrywają ważną rolę w leczeniu zespołów bólowych związanych ze stanem zapalnym, są jednak obciążone licznymi objawami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego, nerek i układu krążenia. Mechanizmy odpowiedzialne za wywołanie powikłań związanych z leczeniem zarówno klasycznymi, jak i selektywnymi NLPZ nie zostały do końca wyjaśnione i nie wydają się polegać tylko na zablokowaniu obu form cyklooksygenazy. W artykule przedstawiono aktualne opinie dotyczące korzyści i ryzyka stosowania NLPZ.

Główny mechanizm działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) polega na zahamowaniu syntezy prostaglandyn [1] przez blokowanie aktywności izoform enzymu cyklooksygenazy COX-1 i COX-2. Większość NLPZ hamuje obie formy COX. Minione lata upłynęły na poszukiwaniu środków dających najlepsze rezultaty terapeutyczne przy jednoczesnej minimalizacji działań niepożądanych. Prawdziwy przełom nastąpił na początku lat 90. XX w., co zbiegło się z odkryciem

#### Summary

Conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) inhibit the metabolism of arachidonic acid to proinflammatory prostaglandins (PGs) by cyclooxygenase COX-1 and COX-2. Non-steroidal anti-inflammatory drugs provide important analgesic and anti-inflammatory benefits to millions of patients, but are associated with a number of serious adverse events. These include gastrointestinal toxicity, renal impairment, cardiovascular and thromboembolic complications. The mechanism underlying the serious complications associated with conventional NSAIDs and selective cyclooxygenase COX-2 inhibitors treatment is more complicated than simple imbalance between COX-1 and COX-2 inhibition and still is not clear.

A recent opinions on benefit-risk balance associated with NSAIDs treatment are presented in this report.

dwóch izoform cyklooksygenazy COX-1 i COX-2 (odrębne białka powstałe w wyniku ekspresji różnych genów). Intensywność blokowania poszczególnych izoform uznano za podstawę nowego podziału NLPZ. Zgodnie z testem Patrono [2] do preferencyjnych inhibitorów COX-2 należy zaliczyć meloksykam, nimesulid i nabumeton, a do selektywnych – grupę koksylbów, leków w dawkach terapeutycznych hamujących wybiórczo COX-2. Występujące między nimi różnice dotyczące

---

#### Adres do korespondencji:

dr med. Barbara Lisowska, Oddział Intensywnej Opieki Medycznej, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. E. Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa

Praca wpłynęła: 6.02.2006 r.

działania terapeutycznego i nasilenia objawów niepożądanych przyczyniły się do tymczasowego wzrostu popularności i przewagi jednej grupy na pozostałych.

Na początku sądzono, że COX-2 występuje tylko w stanach patologicznych związanych ze zmianami zapalnymi. W kolejnych badaniach wykazano fizjologiczną obecność COX-2 w nerkach, ośrodkowym układzie nerwowym oraz w komórkach śródbłonna, mięśni gładkich naczyń i narządzie rodym. Od jej aktywności zależy m.in. synteza prostacykliny ( $PGI_2$ ) (działanie naczynioskurczowe i antyagregacyjne), której stężenie przy blokadzie COX-2 zmniejsza się o połowę [3].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne należą oprócz antybiotyków do grupy najczęściej stosowanych medykamentów. Dowodem ich popularności są podawane w bilionach liczby sprzedawanych i przepisywanych tabletek. Każdego roku w USA sprzedaje się ok. 30 bln tabletek NLPZ, a ok. 70 bln jest przepisywanych przez lekarzy [4]. W Polsce w 2004 r. sprzedano przeszło 34 mln opakowań NLPZ (dane na podstawie IMS, *Poland Combined Date View Month* 05.05). Ogromna popularność NLPZ może świadczyć o ich skuteczności, ale jednocześnie może być dowodem potęgi i wpływu reklam opłacanych przez koncerny farmaceutyczne. Czarną i raczej nienagłaśnianą przez firmy farmaceutyczne stroną NLPZ-owego medalu jest rocznie 100 tys. hospitalizacji w USA związanych z występowaniem powikłań spowodowanych stosowaniem NLPZ. W większości są to krwawienia z przewodu pokarmowego i objawy pogorszenia czynności nerek. Dotyczy to głównie osób po 65. roku życia przewlekle przyjmujących NLPZ [5].

Do czasu syntetyzowania wybiórczych inhibitorów COX-2 (koksycybów) na pierwsze miejsce wysuwały się objawy niepożądane związane z zaburzeniami ze strony przewodu pokarmowego (dyspepsja, krwawienie). Zastosowanie koksycybów pozwoliło na zmniejszenie powikłań ze strony przewodu pokarmowego o 50% [6], co oczywiście nie pozostało bez wpływu na ich popularność. Doniesienia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań dotyczących układu krążenia (zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwieny, choroba zakrzepowo-zatorowa naczyń obwodowych, zator tętnicy płucnej) znacznie ostudziły entuzjazm towarzyszący wprowadzeniu koksycybów do leczenia. Doprowadziło to nawet do potępienia i wycofania ze sprzedaży rofekoksybu (wyniki badania APROVE z 2004 r.), uznanego za głównego sprawcę problemów krążeniowych, co może nie było *karą* zbyt surową.

W kolejnych badaniach, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby wykazano, że pozytywna korelacja między wzrostem ryzyka zachorowania na zawał mięśnia sercowego a stosowaniem NLPZ jest obserwowana zarówno w przypadku klasycznych NLPZ (diklofe-

nak, ibuprofen), jak i rofekoksybu. Porównując osoby leczone NLPZ z osobami, u których nie stosowano NLPZ, największe ryzyko zachorowania obserwowano jednak w przypadku rofekoksybu [7].

Koksycyby zmniejszają wydalanie sodu przez nerki, co zwłaszcza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym może przyczynić się do jego wzrostu. Jak wykazały przeprowadzone na zwierzętach badania, przewlekłe leczenie celekoksycybem może prowadzić do nefropatii spowodowanej stanem zapalnym i zaburzeniem filtracji kłębuszkowej, wynikającej z blokady  $PGE_2$  i  $PGI_2$  [8]. Terapia rofekoksybem powodowała podwyższenie ciśnienia skurczowego w większym zakresie niż zastosowany w badaniach porównawczych celekoksycyb. Należy dodać, że żaden z badanych koksycybów nie wykazywał istotnego wpływu na ciśnienie rozkurczowe [9].

Wyniki innych dużych badań epidemiologicznych również potwierdzają negatywne działanie rofekoksybu. Leczenie rofekoksybem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym znacząco przyczyniło się do zwiększenia się u nich średniego ciśnienia tętniczego, co wielokrotnie wymagało leczenia szpitalnego [10]. W grupie pacjentów leczonych celekoksycybem powyższe powikłania występowały rzadziej.

Negatywny wpływ koksycybów i NLPZ na układ krążenia jest związany z zaburzeniem równowagi między syntezą tromboksanu i prostacykliny, syntezy prostaglandyn oraz procesu utleniania lipidów. Konsekwencją tych zaburzeń są zmiany zakrzepowo-zatorowe, nadciśnienie tętnicze i miażdżyca [11]. Powikłania zakrzepowo-zatorowe dotyczą naczyń wieńcowych, obwodowych oraz mózgowych.

Na udział COX-2 w syntezie prostacykliny wskazują badania oceniające wpływ celekoksycybu na wydalanie 2,3-dinor-6-keto  $PGF1\alpha$  i 6-keto  $PGF1\alpha$ , związków uznanych za wskaźniki biosyntezy prostacykliny, wykonane w 1999 r. przez McAdama i wsp. [12]. Badania zostały wykonane na ochotnikach, u których po podaży pojedynczych dawek celekoksycybu (100–800 mg) wykazano zależne od dawki celekoksycybu obniżenie wydalania tych metabolitów w moczu. Za kolejną przyczynę powikłań zatorowo-zakrzepowych, spowodowanych zablokowaniem COX-2, można uznać zachwianie proporcji między stężeniem tromboksanu i prostacykliny w śródbłonie naczyniowym, prowadzące do skurczu naczyń i zaburzeń zakrzepowych. Ryzyko powyższych powikłań jest większe u osób z chorobami tkanki łącznej [13]. Opisano również kilka przypadków wystąpienia skurczu naczyń siatkówki i w konsekwencji pogorszenia widzenia u pacjentów przyjmujących rofekoksyb [14]. Oddziaływanie koksycybów na metabolizm i transport cholesterolu, zwłaszcza w powiązaniu z zaburzeniami gospodarki lipidowej, może sprzyjać tworzeniu

się blaszek miażdżycowych w naczyniach [15, 16]. Zastosowanie środków blokujących COX-2 mogłoby jednak przynieść wymierne korzyści, gdyż aktywowany przez makrofagi COX-2 zwiększa ryzyko pęknięcia istniejących już blaszek miażdżycowych, co w przypadku zmienionych procesem miażdżycowym tętnic szyjnych stanowi zagrożenie udarem mózgowym.

Przyjmując tezę, że miażdżyca jest skutkiem procesu zapalnego, terapia selektywnymi inhibitorami COX-2, osłabiająca odpowiedź zapalną na poziomie śródbłonna naczyniowego, czego wyrazem jest zmniejszenie stężenia CRP i IL-6 [17], może spowolnić rozwój procesu miażdżycowego.

Oceniając wpływ koksycybów na układ krążenia, należy najpierw ustalić stopień zaawansowania choroby wieńcowej, wydolność układu krążenia oraz dawki i czas terapii.

Dokładne określenie parametrów badanej grupy pacjentów ma istotne znaczenie dla interpretacji otrzymanych wyników. Uzyskane przez różnych badaczy wyniki nie są jednoznaczne i dlatego ostateczna ocena bezpieczeństwa i ryzyka leczenia należy do prowadzących je lekarzy. Na przykład badania porównawcze celekoksybu z *placebo* i innymi NLPZ, w których podawano celekoksybu w dawkach 50–800 mg przez wiele tygodni (od 12 do 52) nie wykazały istotnego związku między stosowaniem celekoksybu a ryzykiem zaostrzenia choroby wieńcowej wskutek powikłań zatorowo-zakrzepowych [18]. Również wyniki przedstawione przez Rodrigueza i wsp. [19] potwierdzają brak zależności między dawką, czasem stosowania NLPZ, z naproksenem i ibuprofenem włącznie, i obciążonym wywiadem kardiologicznym, a ryzykiem wystąpienia zawału mięśnia sercowego. Powyższe badania wykonano w grupie 4 975 osób, co może przemawiać za ich wiarygodnością. Odmienne opinie zostały zaprezentowane przez Salomona i wsp. [20]. Rezultaty ich badań wykazały zależność pomiędzy wielkością dawki i czasem leczenia celekoksybem a ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych w postaci zawału serca lub udaru niedokrwiennego.

Odstępstwem od przyjętej zasady niełączenia dwóch leków z grupy NLPZ jest jednoczesna terapia kwasem acetylosalicylowym (ASA) i innymi NLPZ. Klasycznymi przykładami zastosowania takiego leczenia są pacjenci z chorobami reumatycznymi zagrożeni zawałem mięśnia sercowego lub udarem mózgowym. Jest to całkiem pokaźna grupa chorych, u których wydawało się, że odstawienie jednego z wymienionych leków może przynieść więcej szkody niż pożytku. Otrzymane przez Kurtha wyniki badań nie potwierdziły tego założenia [21], połączenie ASA z NLPZ zwiększyło ryzyko wystąpienia pierwszego zawału.

Odmienne opinie przedstawili Levesque i wsp [22]. Opisane przez nich rezultaty badań, przeprowadzonych

na 113 tys. pacjentów w podeszłym wieku, nie wykazały zwiększonego ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego wskutek leczenia celekoksybem razem z innymi NLPZ, a połączenie ASA z małymi dawkami rofekoksybu wydawało się je wręcz zmniejszać. Na podkreślenie zasługuje fakt potwierdzenia przez autorów negatywnego działania rofekoksybu na naczynia wieńcowe.

Doświadczenia prowadzone przez Catella-Lawson [23] oceniają tylko jeden, ale zasadniczy efekt działania ASA i NLPZ, mianowicie ich wpływ na agregację płytek. Aspirynę podawano łącznie z ibuprofenem, diklofenakiem, acetaminofenem i rofekoksybem w różnej kolejności i w różnych dawkach. Uzyskane wyniki wskazują na osłabienie antyagregacyjnego działania aspiryny przez ibuprofen, zwłaszcza podany wcześniej oraz na możliwość łączenia pozostałych leków z aspiryną.

Leczenie aspiryną było stosowane od stuleci i choć wszyscy wiedzieli, że aspiryna uwalnia od bólu i gorączki, to jej mechanizm działania poznano dopiero w latach 70. ubiegłego wieku [1], o randze odkrycia może świadczyć wyróżnienie autora Nagrodą Nobla. Aspiryna, tak jak inne klasyczne NLPZ, hamuje jednocześnie produkcję tromboksanów i wielu innych prostaglandyn. Blokuje COX-1 166 razy silniej niż COX-2. Dawka 81 mg kwasu salicylowego hamuje nieodwracalnie agregację płytek w 92%. Dla porównania inne NLPZ powodują odwracalną blokadę agregacji płytek, zależną od okresu półtrwania leku.

Objawy niepożądane związane z przewlekłym leczeniem NLPZ mają różną intensywność – od niewielkiego nasilenia dyspepsji do ciężkiego krwotoku z górnego odcinka przewodu pokarmowego. W czasach, kiedy stosowano głównie klasyczne NLPZ, najczęstsze skargi dotyczyły zaburzeń ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego. Stwierdzono, że stosowanie klasycznych NLPZ 14-krotnie zwiększa ryzyko owrzodzenia błony śluzowej jelita cienkiego [24], natomiast u 71% pacjentów leczonych NLPZ potwierdzono badaniem endoskopowym występowanie owrzodzeń jelita cienkiego [25]. Z terapią NLPZ jest również związane zwiększone ryzyko powikłań dotyczących dolnego odcinka przewodu pokarmowego.

Zgodnie z badaniami klinicznymi i oczekiwaniami zastosowanie selektywnych inhibitorów COX-2 przyczyniło się do znacznego zmniejszenia liczby powikłań ze strony przewodu pokarmowego, co tłumaczono niezakłóconą syntezą prostaglandyn, z udziałem COX-1, działających ochronnie na ścianę żołądka.

Przeprowadzone przez japońskich badaczy doświadczenia zdają się podważać tę teorię [26]. W tych badaniach oceniano wpływ inhibitorów COX-1 i COX-2 na porażową, spowodowaną niedokrwiem aktywność neutrofilów w błonie śluzowej żołądka myszy i poziom

mieloperoksydazy będącej markerem uszkodzenia błony śluzowej żołądka. Wykazano, że zastosowany inhibitor COX-1 powodował znaczące obniżenie aktywności mieloperoksydazy, podczas gdy pod wpływem inhibitora COX-2 następowało zwiększenie jej aktywności i powiększenie uszkodzenia żołądka. Nasuwa się jednak pytanie, na ile obserwowane w modelach zwierzęcych mechanizmy działania NLPZ znajdują odzwierciedlenie u pacjenta leczonego dawkami terapeutycznymi.

Zahamowanie przez NLPZ szlaku przemian kwasu arachidonowego w prostaglandyny dostarcza substratów dla lipooksygenazy (LOX), a w konsekwencji powoduje zwiększoną syntezę leukotrienów mających szkodliwe działanie na błonę śluzową żołądka. Dlatego logiczną wydawała się terapia polegająca na skojarzonej podaży inhibitorów cyklo- i lipooksygenazy. Badania z zastosowaniem inhibitora LOX/COX (likofelon) w pełni potwierdziły przyjęte założenia [27]. Likofelon okazał się znacznie bezpieczniejszym i zdecydowanie lepiej tolerowanym lekiem niż naproksen. Również ML3000 – konkurencyjny inhibitor cyklo- i lipooksygenazy – został oceniony bardzo dobrze pod względem działania przeciwbólowego i przeciwzapalnego. Podkreślenia wymaga jego minimalne działanie niepożądane na przewód pokarmowy [28].

Badania prowadzone w 18 szpitalach Hiszpanii i Włoch [29] wykazały, że krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, będące powodem hospitalizacji, są w 38% spowodowane zażywaniem NLPZ. Ciężkość powikłań zależy od dawki leku oraz jego mechanizmu działania. *Czarną listę* otwierają: ketorolak (w Polsce nie jest zarejestrowany), piroksykam i ketoprofen, będące najczęstszą przyczyną krwawienia. Z koksybów rofekoksyb częściej niż celekoksyb był przyczyną opisywanych powikłań. Również inne badania porównawcze między rofekoksybem a celekoksybem wykazały znaczną różnicę na niekorzyść rofekoksybu w odniesieniu do częstości występowania objawów dyspeptycznych. Należy jednak podkreślić, że nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy między tymi lekami w częstości występowania krwawienia z przewodu pokarmowego i powikłań zakrzepowo-zatorowych [30].

Zdaniem Lamarque [31] wprowadzenie do leczenia koksybów pozwoliło na zmniejszenie o 60% częstości występowania krwawień z przewodu pokarmowego (zarówno w górnym, jak i w dolnym odcinku). Co więcej, leczenie NLPZ może okazać się jedną z chemioterapeutycznych metod zapobiegania rozwojowi raka gruczołowego u pacjentów z przełykiem Barreta (długo trwający refluks żołądkowo-przełykowy) [32] i to doniesienie należy uznać za pozytywny aspekt leczenia NLPZ.

Badając molekularne podstawy nowotworów, naukowcy zauważyli zwiększony poziom COX-2 towarzyszący niektórym chorobom nowotworowym. Stwierdzo-

no większą ekspresję COX-2 w nowotworze piersi w porównaniu z tkanką zdrową. Potwierdzono również możliwość zmniejszenia ryzyka zachorowania na raka piersi u kobiet, które często i co najmniej przez 3 mies. przyjmowały NLPZ. Wyniki uzyskanych badań były podobne zarówno dla koksybów, jak i klasycznych NLPZ, w tym aspiryny podawanej w dawce ponad 100 mg/dobę [33]. Stwierdzono ponadto, że długotrwałe zażywanie NLPZ może zmniejszać ryzyko zachorowania na nowotwór jelita grubego: dotyczy to zwłaszcza nowotworów, których występowanie wiązano ze zwiększonym stężeniem prostaglandyny E<sub>2</sub> i ekspresją COX-2 w błonie śluzowej jelita grubego [34]. W badaniach prowadzonych przez Sienzen i wsp. potwierdzono mniejsze ryzyko występowania nowotworu jelita grubego u osób regularnie przyjmujących NLPZ (co najmniej 12 razy w roku) w porównaniu z osobami przyjmującymi NLPZ nieregularnie (mniej niż 12 razy w roku) [35]. Mechanizm tego działania NLPZ może polegać m.in. na wpływie na zmiany w genach i osłabieniu angiogenezy w guzach nowotworowych w wyniku zahamowania cyklooksygenazy (COX-2) [36].

Wiadomo, że geny kodujące białka odpowiedzialne za naprawę DNA wpływają bezpośrednio na proliferację i przeżycie komórek oraz wspólnie z genami regulacyjnymi odgrywają zasadniczą rolę w kancerogenezie. W przypadku niesprawności genów kodujących te białka dochodzi do mutacji sprzyjających powstawaniu komórek nowotworowych. Przypuszczalnie działanie aspiryny jest związane z białkami odpowiedzialnymi za naprawę DNA. Mechanizm przeciwnowotworowego działania aspiryny nie został do końca poznany.

Badania wykonane przez Butle i wsp. [37] pokazują, że regularne i długotrwałe leczenie NLPZ (przez co najmniej rok) prawdopodobnie zmniejsza ryzyko zachorowania na nowotwory skóry.

Niezależnie od mechanizmu działania zasadniczym powodem sięgania po NLPZ jest ból. Przewlekły, którego przykładem jest ból towarzyszący wszystkim chorobom reumatycznym, oraz ostry, do którego należy m.in. ból pooperacyjny i pourazowy. Wskazania do stosowania NLPZ w terapii bólu przewlekłego o średnim i dużym natężeniu nie budzą wątpliwości, tocząca się dyskusja dotyczy raczej rodzaju leku, optymalnej małej dawki i czasu terapii. Odrębny problem to stosowanie NLPZ w terapii bólu pooperacyjnego. Liczne badania pokazują, że stosowanie NLPZ do uśmierzania bólu pooperacyjnego o niewielkim lub średnim nasileniu po operacjach ortopedycznych przynosi dobre rezultaty i pozwala na obniżenie dawek opioidów [38]. Jednak biorąc pod uwagę objawy niepożądane i powikłania, decyzja o leczeniu NLPZ bólu pooperacyjnego wydaje się kontrowersyjna, zwłaszcza że – jak pokazują wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach – indometa-

cyna powoduje zahamowanie wczesnego etapu tworzenia się nowej tkanki kostnej [39]. Sądzymy, że przedstawienie zalet i wad zastosowania NLPZ w okresie okołoperacyjnym wymaga oddzielnego omówienia.

Należy przypuszczać, że NLPZ będą jeszcze długo odgrywać znaczącą rolę wśród leków łagodzących ból i stan zapalny. To leczenie, jak zresztą każde inne, ma swoje blaski i cienie i tylko od mądrości oraz doświadczenia lekarza będzie zależeć, co zdominuje efekty leczenia. Wiedza o ryzyku występowania powikłań pozwala na identyfikację i modyfikację leczenia pacjentów obciążonych największym ryzykiem.

### Piśmiennictwo

- Vane JR. Towards a better aspirin. *Nature* 1994; 367: 215-6.
- Patrignani P, Panara MR, Sciulli MG, et al. Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide synthase-1 and -2 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Physiol Pharmacol* 1997; 48: 623-31.
- Krotz F, Schiele TM, Klaus V, et al. Selective COX-2 inhibitors and risk of myocardial infarction. *J Vasc Res* 2005; 42: 312-24.
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-99.
- Tamblyn R, Berkson L, Dauphinee WD, et al. Unnecessary prescribing of NSAIDs and the management of NSAID-related gastropathy in medical practice. *Ann Intern Med* 1997; 127: 429-38.
- Laine L, Maller E, Yu C, et al. Ulcer formation with low-dose enteric-coated aspirin and the effect of COX-2 selective inhibition: a double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 127: 395-402.
- Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *Br Med J* 2005; 330: 1366.
- Fujihara CK, Antunes GR, Mattar AL, et al. Cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibition limits abnormal COX-2 expression and progressive injury in the remnant kidney. *Kidney Int* 2003; 64: 2172-81.
- Aw TJ, Haas SJ, Liew D, et al. Meta analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med* 2005; 165: 490-6.
- Brinker A, Goldkind L, Bonnel R, et al. Spontaneous reports of hypertension leading to hospitalisation in association with rofecoxib, celecoxib, nabumetone and oxaprozin. *Drugs Aging* 2004; 21 (7):479-84.
- Solomon DH. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors and cardiovascular events. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1968-78.
- McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, et al. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Jan 5; 96 (1): 272-7.
- FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; 345: 433-42.
- Meyer CH, Schmidt JC, Rodriques EB, et al. Risk of retinal vein occlusion in patients treated with rofecoxib (Vioxx). *Ophthalmologica* 2005; 219: 243-7.
- Edelman SD, Chan E SL, Zhang HW, et al. COX-2 inhibition promotes atheromatous foam cell transformation in THP-1 human macrophages. *ACR* 2005, oral presentation.
- Chan E SL, Zhang H, Fernades P, et al. COX-2 – selective inhibitors interfere with cholesterol transport: a possible mechanism for atherogenic effects. *ACR* 2005, oral presentation.
- Bogaty P, Brophy JM, Noel M, et al. Impact of prolonged cyclooxygenase-2 inhibition on inflammatory markers and endothelial function in patients with ischemic heart disease and raised C-reactive protein: a randomized placebo-controlled study. *Circulation* 2004; 110: 934-9.
- Simon LS, White WB, MacDonald T. Cardiovascular safety of celecoxib: meta-analysis of 41 clinical studies in 44,300 patients. *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 419-24.
- Garcia Rodriguez LA, Varas-Lorenzo C, Maguire A, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *Circulation* 2004; 109: 3000-6.
- Solomon SD, McMurray JV, Pfeffer MA, et al. The adenoma prevention with celecoxib (APC). Study investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005; 352: 1071-80.
- Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, et al. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Circulation* 2003; 108: 1191-5.
- Levesque LE, Brophy JM, Zhang B. The risk for myocardial infarction with cyclooxygenase-2 inhibitors: a population study of elderly adults. *Ann Intern Med* 2005; 142: 481-9.
- Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809-17.
- Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ, et al. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1992; 327: 749-54.
- Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, et al. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 55-9.
- Hiratsuka T, Futagami S, Tatsuguchi A, et al. COX-1 and COX-2 conversely promote and suppress ischemia-reperfusion gastric injury in mice. *J Gastroenterol* 2005; 40: 903-13.
- Bias P, Buchner A, Klesner B, et al. The gastrointestinal tolerability of the LOX/COX inhibitor, licoferone, is similar to placebo and superior to naproxen therapy in healthy volunteers: results from a randomized, controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 611-8.
- Laufer S. Discovery and development of ML3000. *Inflammopharmacology* 2001; 9: 101-12.
- Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf* 2004; 27: 411-20.
- Kasliwal R, Layton D, Harris S, et al. A comparison of reporter gastrointestinal and thromboembolic events between rofecoxib and celecoxib using observational data. *Drug Saf* 2005; 28: 803-16.
- Lamarque D. Safety of selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors taken for a long time. *Bull Cancer* 2004; 91 (Suppl 2): S117-24.
- Vaughan TL, Dong LM, Blount PL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of neoplastic progression in Barrett's oesophagus: a prospective study. *Lancet Oncol* 2005; 6: 945-52.

33. Rahme E, Ghosn J, Dasgupta K, et al. Association between frequent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer. *BMC Cancer* 2005; 5: 159.
34. Kashfi K, Rigas B. Is COX-2 a “collateral” target in cancer prevention? *Biochem Soc Trans* 2005; 33: 724-7.
35. Siezen CL, Tijhuis MJ, Kram NR. Protective effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on colorectal adenomas is modified by a polymorphism in peroxime proliferator-activated receptor delta. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16: 43-50.
36. Peltomaki P. Deficient DNA mismatch repair: a common etiologic factor for colon cancer. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 735-40.
37. Butler GJ, Neale R, Green AC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of actinic keratoses and squamous cell cancers of skin. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 966-72.
38. Rasmussen GL, Malmstrom K, Bourne MH, et al. Etoricoxib provides analgesic efficacy to patients after knee or hip replacement surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg*. 2005; 101: 1104-11.
39. Persson PE, Sisask G, Nilsson O. Indomethacin inhibits bone formation in inductive allografts but not in autografts: studies in rat. *Acta Orthop* 2005; 76: 465-9.