

SOUČASNÝ POHLED NA TERAPII NESTEROIDNÍMI ANTIREVMATIKY

MUDr. Šárka Forejtová

Revmatologický ústav Praha

Nesteroidní antirevmatika (NSA) patří k nejčastěji používaným lékům. Jejich podávání je však provázeno poměrně častým výskytem nežádoucích gastrointestinálních příhod. Koxiby byly vyvinuty za účelem snížení rizika nežádoucích příhod v oblasti zažívacího traktu, později bylo ale zjištěno, že mohou zvyšovat výskyt kardiovaskulárních příhod. V poslední době však bylo prokázáno, že tento kardiotoxický efekt mají různou měrou všechna NSA, a to například i diklofenak, ibuprofen atd. Současné užívání kyseliny acetylosalicylové (KAS) redukuje riziko vzniku kardiovaskulárních příhod, pokud je podávána spolu s rofekoxibem, celekoxibem, sulindakem, meloxicamem a indometacinem, její účinek však může být snižován současným podáváním ibuprofenu. Benefit koxibů v oblasti gastrointestinálního traktu oproti tradičním NSA je zachován i v případě současného užívání KAS. Je nutné zvážit u každého jedince poměr gastrointestinálního i kardiovaskulárního rizika, vyhodnotit i další rizikové faktory, a podle toho pak zvolit optimální terapeutický postup.

Klíčová slova: nesteroidní antirevmatika, koxiby, kardiovaskulární příhoda, gastrointestinální toxicita.

CURRENT VIEW ON NSAID THERAPY

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) belong to the most frequently used medications. Their use is however accompanied by relatively frequent occurrence of adverse gastrointestinal events. Coxibs were developed with the goal to decrease the risk of adverse events in gastrointestinal tract; it was discovered later, that they might increase the occurrence of cardiovascular events. Recently it was discovered that the cardiotoxic effect is in a various extent a property of all NSAIDs, including e.g. diclofenac, ibuprofen etc. Concomitant use of acetylsalicylic acid (ASA) reduces the risk of cardiovascular events, if used together with rofecoxib, celecoxib, sulindac, meloxicam and indomethacin, however its effect may be decreased by concomitant use of ibuprofen. The benefit of coxibs in gastrointestinal tract in comparison to traditional NSAIDs is preserved even in the case of current use of ASA. It is necessary to assess individually the ratio of gastrointestinal and cardiovascular risk, take into account also other risk factors and choose an optimal therapeutic approach.

Key words: with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, coxibs, cardiovascular events, gastrointestinal toxicity.

Interní Med. 2008; 10(3): 121–125

Úvod

Nesteroidní antirevmatika patří dlouhodobě k nejčastěji předepisovaným lékům. Užívají se k léčbě bolesti, v oblasti muskuloskeletální i k symptomatické léčbě průvodní ztuhlosti i otoků. V revmatologii pak NSA užíváme k léčbě bolesti, ztuhlosti a otoků v oblasti kloubů, měkkých tkání i páteře, přičemž důvodem obtíží mohou být zánětlivá revmatická onemocnění, metabolická onemocnění, degenerativní změny, trauma atd. Podávání NSA je však provázeno poměrně častým výskytem nežádoucích příhod v oblasti gastrointestinálního traktu (GIT). Gastroduodenální vředy se vyskytují u 15–30 % pravidelných uživatelů neselektivních NSA, vážné komplikace (tj. perforace, obstrukce a krvácení) pak postihují 1–2 % uživatelů NSA

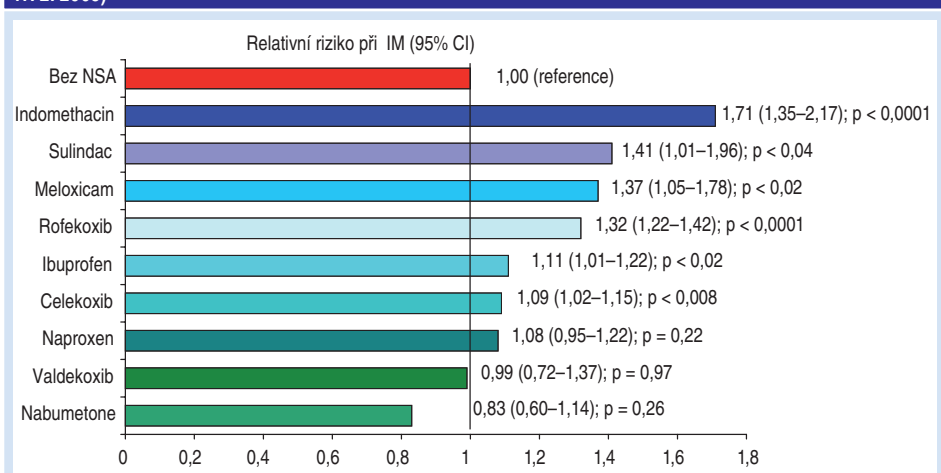
(8, 10). NSA se selektivní inhibicí cyklooxygenázy-2 (COX-2) neboli koxiby byly vyvinuty za účelem snížení výskytu těchto nežádoucích účinků, především v oblasti gastrointestinálního traktu.

Kardiovaskulární bezpečnost NSA a koxibů

Po uvedení koxibů na trh provázela jejich podávání nejprve vlna nadšení, která vedla k obrovskému boomu v prodeji prvních zavedených preparátů. Diskuze o možné kardiotoxicitě rofekoxibu, případně

celé skupiny koxibů, vyústily nakonec v září 2004 ve stažení rofekoxibu z trhu. Od té doby následovala naopak vlna kritiky, nadměrných obav a skepticismu ohledně významu koxibů. Současně se ale začaly objevovat zprávy, které prokazovaly, že zvýšený výskyt kardiovaskulárních příhod způsobují pravděpodobně všechna NSA, a to selektivní i neselektivní. Například rozsáhlá epidemiologická práce, jejíž výsledky prezentoval dr. David Graham v srpnu 2004 na mezinárodní konferenci pro farmakoterapii v Bordeaux a dále na zasedání FDA v únoru 2005, sledo-

Graf 1. NSA a riziko akutního infarktu myokardu: databáze MediCal (podle Graham D et al., zasedání FDA 17. 2. 2005)



Tabulka 1. Riziko vzniku KV příhod u pacientů léčených NSA v porovnání s neužívateli NSA (metaanalýza 23 observačních studií, 1 659 288 účastníků) (dle 11)

CV příhoda	RR (95% CI)
Diklofenak	1,4 (1,16–1,70)*
Ibuprofen	1,07 (0,97–1,18)
Pyroxicam	1,06 (0,70–1,59)
Naproxen	0,97 (0,87–1,07)
Rofekoxib (≤ 25 mg)	1,33 (1,00–1,79)*
Celekoxib	1,06 (0,91–1,23)

*signifikantně zvýšeno KV riziko

RR – relativní riziko, CI – konfidenční interval

Tabulka 2. Užití jednotlivých druhů gastroprotektce ve vztahu k výskytu vážných komplikací vředů (dle 14)

Rok	Koxiby	PPI	Misoprostol	Gastroprotektivní gap	Vážné komplikace vředů (na 100 000 uživatelů NSA)
1997	0,0 %	11,3 %	9,6 %	79,1 %	682,3
1998	0,0 %	13,4 %	9,9 %	76,7 %	635,7
1999	30,6 %	8,7 %	5,0 %	55,6 %	579,5
2000	69,0 %	4,4 %	1,5 %	25,2 %	423,2
2001	76,6 %	4,0 %	0,8 %	18,7 %	390,6
2002	77,6 %	4,8 %	0,6 %	17,1 %	409,1
2003	80,0 %	5,1 %	0,4 %	14,5 %	380,6
2004	79,1 %	6,4 %	0,5 %	13,9 %	357,2
2005	43,1 %	20,5 %	1,6 %	34,8 %	433,7

PPI – inhibitory protonové pumpy

Tabulka 4. Riziko vzniku gastrointestinálních příhod u pacientů léčených celekoxibem, naproxenem a diklofenakem (SUCCESS-1) u pacientů osteoartrózou (dle 13)

Nežádoucí účinek	Celekoxib (n = 8 800)	NSA (n = 4 394)	p (RR – relativní riziko)
Nejméně 1 nežádoucí účinek	37,2	40,3	< 0,001
Úmrtí (%)	0,06	0,11	NS
Nežádoucí účinek vyžadující přerušení studie (%)	9,2	10,3	0,05
Bolest břicha vyžadující přerušení studie (%)	2,1	2,8	0,02
Komplikace vředu / 100 patientských let	0,1	0,8	0,008 (RR = 7,02)
Komplikované příhody v oblasti horního GI traktu / 100 patientských let	0,2	1,0	0,0004 (RR = 6,02)
Pacienti bez KAS: potvrzené GI příhody / 100 patientských let	0,9	1,7	0,09 (RR = 1,87)
Uživatelé KAS: potvrzené GI příhody / 100 patientských let	2,4	8,2	0,08 (RR = 3,33)

NS – nesignifikanční rozdíl

KAS – kyselina acetylosalicylová

vala zvýšení rizika vzniku akutního infarktu myokardu a náhlé srdeční smrti u současných uživatelů COX-2 selektivních a neselektivních NSA ve srovnání s těmi, kteří užívali tyto léky v minulosti. Zvýšený výskyt těchto příhod byl zaznamenán nejen u rofekoxibu, ale i dalších NSA (graf 1). V roce 2006 byly zveřejněny výsledky dlouho očekávaného programu MEDAL, který byl zaměřen především na sledování kardiovaskulární bezpečnosti etorikoxibu v porovnání s diklofenakem. Tento program, který se skládal z několika studií provedených u pacientů s osobní a rodinnou anamnézou, prokázal obdobný výskyt kardiovaskulárních příhod u obou preparátů: riziko pro etorikoxib bylo rovno 0,95 (95% CI 0,81–1,11) v porovnání s diklofenakem (1). Výsledky studie však byly následně široce diskutovány a vyvolaly vlnu kritiky, neboť komparativním NSA byl v MEDALU zvolen diklofenak, u kterého bylo v poslední době v metaanalýzách randomizovaných klinických studií i rozsáhlých observačních studií zjištěno, že může sám zvyšovat kardiovaskulární riziko (tabulka 1) (7, 11). Diskuze o celé otázce působení NSA i významu koxibů stále pokračují, dosud není jednotný konsenzus v pohledu na problematiku „stejněho“ nebo „odlišného“ působení NSA a koxibů na kardiovaskulární aparát. Přesnější odpověď by samozřejmě přinesly prospek-

tivní randomizované studie provedené jak s koxiby, tak s různými neselektivními NSA, jejich realizace je však z mnoha důvodů velmi obtížná (potřeba mnohaměsíčního podávání k ověření kardiotoxicity, otázka financování studií generickými firmami atd.). Jisté však je, že naopak existují důkazy o nižším výskytu vážných nežádoucích účinků v oblasti horního i dolního gastrointestinálního traktu při podávání koxibů v porovnání s neselektivními NSA.

Dlouho se také diskutuje otázka, zda se zachovává kardioprotektivní účinek kyseliny acetylosalicylové při současném podávání COX-2 inhibitorů. Rozsáhlé kohortové studie prokazují, že současné užívání aspirinu redukuje riziko vzniku kardiovaskulárních příhod, pokud je aspirin podáván spolu s rofekoxibem, celekoxibem, sulindakem, meloxikamem a indometacinem, jeho účinek však může být snižován současným podáváním ibuprofenu (15). Bylo prokázáno, že při současném podávání ibuprofenu a kyseliny acetylosalicylové dochází k farmakodynamické interakci mezi oběma léky. Dle doporučení amerického Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv FDA (Food and Drug Administration) tato farmakodynamická interakce může být minimalizována, pokud je ibuprofen podán nejméně 8 hodin před nebo nejméně 30 minut po podání KAS.

Tabulka 3. Riziko a benefit COX-2 inhibice vs neselektivní NSA (dle 16)

	HR (95%CI) IM/GI
Acetaminophen	1 (reference)
Rofekoxib	1,27 (1,13–1,42)
Celekoxib	0,93 (0,83–1,03)
Ibuprofen	1,05 (0,74–1,51)
Diclofenac	1,17 (0,99–1,38)
Naproxen	1,59 (1,31–1,93)
Rofekoxib + aspirin	1,73 (1,52–1,98)
Celekoxib + aspirin	1,34 (1,19–1,52)
Ibuprofen + aspirin	1,51 (0,95–2,41)
Diclofenac + aspirin	1,69 (1,35–2,1)
Naproxen + aspirin	1,35 (0,97–1,88)
Acetaminophen + aspirin	1,29 (1,17–1,42)

HR – hazard ratio, IM – infarkt myokardu, GI – komplikované gastrointestinální příhody

Nové poznatky o gastrointestinální bezpečnosti selektivních i neselektivních NSA

Na sjezdu amerických revmatologů v Bostonu v roce 2007 byly zveřejněny výsledky retrospektivní kohortové studie, ze kterých vyplývá, že při poklesu užití koxibů v důsledku obav z výskytu KV příhod po roce 2004 došlo ke vzestupu morbidit i mortality v důsledku ulcerózních komplikací spojených s užíváním NSA (tabulka 2) (14). Stejně tak bylo v loňském roce v několika dalších studiích prokázáno, že koxiby sice mohou zvyšovat výskyt KV příhod, současně však podstatně snižují výskyt vážných gastrointestinálních příhod, a tedy že poměr benefit/riziko při jejich podávání zůstává pozitivní ve smyslu prospěchu při jejich podávání. Systematické review observačních a randomizovaných klinických studií, které sledovaly výskyt infarktu myokardu i vážných nežádoucích příhod v oblasti horního gastrointestinálního traktu, prokázalo malé riziko infarktu při užití všech NSA kromě rofekoxibu, koxiby však současně výrazně snižují výskyt vážných gastrointestinálních příhod (12).

V jiné studii, jejímž autorem je E. Rahme, bylo prokázáno, že mezi pacienty, kteří neužívají kyseliny acetylosalicylovou, nejlepší poměr benefit/riziko podávání má celecoxib. V případě užívání KAS, nejmenší riziko akutního infarktu bylo zjištěno u naproxenu, zatímco u tohoto preparátu bylo pozorováno největší riziko krvácení, a tedy poměr benefit/riziko krvácení byl obdobný jako u celecoxibu (tabulka 3) (16). V prospektivní kohortové studii u více než 70 000 žen bylo zjištěno, že riziko vzniku KV příhod zvyšují nejen selektivní a neselektivní NSA, a to pokud jsou užívány často (≥ 22 dávek za měsíc), ale toto riziko zvyšuje i podávání acetaminofenu v dávce ≥ 15 tablet za měsíc (2).

Od zveřejnění výsledků prvních studií s celekoxibem a s rofekoxibem převládá názor, že koxiby sice mají gastroprotektivní efekt v porovnání se standardními NSA, že se však tato vlastnost ztrá-

ci při současném podávání nízkých dávek kyseliny acetylosalicylové. Tuto tezi však vyvrátily výsledky studie SUCCESS-I, která ověřovala účinnost a bezpečnost podávání celekoxibu v dávce 2× denně 100 mg a celekoxibu 2× denně 200 mg v porovnání s naproxenem 2×500 mg a s diklofenakem 2× denně 50 mg u pacientů s osteoartrózou (13). Studie potvrdila, že celekoxib v obou dávkovacích režimech má stejnou účinnost jako obě komparativní NSA a že dávka 2×100 mg celekoxibu při léčbě osteoartrózy má účinek podobný dávce 2×200 mg denně. Studie prokázala, že výskyt komplikací vředu byl ve skupině léčené celekoxibem 8× méně častější než ve skupině léčené NSA. Pacienti léčení celekoxibem měli signifikantně nižší výskyt všech nežádoucích účinků, nežádoucích účinků vyžadujících přerušení studie, nižší počet přerušení z důvodů bolestí břicha a nižší výskyt vážných příhod v oblasti horního GI traktu. Počet potvrzených GI příhod byl nižší i ve skupině, která současně dostávala kyselinu acetylosalicylovou, i když rozdíl byl na hranici statistické významnosti (tabulka 4). Analýzy studie VIGOR a dvou studií s kapsulovou endoskopií prokázaly signifikantně nižší krevní ztráty z dolního GI traktu v porovnání s neselektivními NSA (4). Endoskopické studie také prokázaly, že nízké dávky aspirinu nesnižují gastroprotektivní efekt COX-2 inhibitorů v porovnání s neselektivními NSA. Také některé epidemiologické kohortové studie potvrdily, že pacienti, kteří užívají aspirin spolu s rofekoxibem nebo celekoxibem, měli nižší riziko vzniku GI příhod v porovnání s těmi, kteří užívali KAS s běžnými NSA.

Také v programu MEDAL byl u uživatelů etorikoxibu v dávce 60–90 mg denně prokázán signifikantně nižší výskyt všech nežádoucích účinků v oblasti horního trávicího traktu v porovnání s diklofenakem 150 mg denně, výskyt vážných příhod v oblasti gastrointestinálního traktu však byl u obou preparátů stejný. Redukce nekomplikovaných nežádoucích příhod při léčbě etorikoxibem byla zachována i u pacientů užívajících inhibitory protonové pumpy a u uživatelů nízkých dávek kyseliny acetylosalicylové (9).

NSA a osteoartróza

Jedním z častých důvodů, pro které jsou pacientům předepisována NSA, je osteoartróza (OA), která představuje nejčastější kloubní onemocnění. Podle posledních epidemiologických studií postihuje asi 12 % populace a až 50 % obyvatel starších než 60 let. Bolest u OA může mít svůj původ v oblasti entezí, ligament, burz v okolí postiženého kloubu, v důsledku intraartikulární hypertenze, synovitidy, spazmu svalů, subchondrálních mikrofraktur atd. Důležitým aspektem je fakt, že zatímco v dřívějších letech byla osteoartróza považována za degenera-

tivní onemocnění, kde důvodem je stárnutí chrupavky, dnes převládá názor, že v patogeneze OA hraje důležitou úlohu zánět (3). V posledních letech byla publikována doporučení EULAR (European League Against Rheumatism) při léčbě OA v oblasti kyčle, kolena a rukou (6, 19, 20). Léčba OA by dle těchto doporučení měla být vedena individuálně a měly by při ní být využity farmakologické i nefarmakologické postupy. Dle doporučení EULAR má být při léčbě bolesti u OA používán na prvním místě paracetamol, při jeho nedostatečném efektu volíme pak nesteroidní antirevmatika. Začínáme vždy nižšími dávkami a hledáme co možná nejnížší účinnou dávku. Měli bychom pokud možno vždy začínat s terapií NSA s krátkým poločasem, zásadně je používáme v režimu „on demand“, tedy pacient si je bere pouze v případě bolesti, nikoliv pravidelně, v denním užívání. S výhodou můžeme užívat při léčbě OA i NSA v lokální podobě, například ve formě mastí, gelů, sprejů atd. Výhodou NSA je, že jsou nenávyková a mají výrazný analgetický a antiflogistický efekt, který spočívá v inhibici syntézy prostaglandinů, mediátorů zánětu a bolesti. Z tohoto důvodu v případě zánětlivé dekompenzace osteoartrózy užíváme NSA jako lék první volby, kdy dáváme krátkodobě plné protizánětlivé dávky NSA. NSA při léčbě OA můžeme kombinovat případně alternovat i s opioidy (například s tramadolem).

Kromě gastrointestinálních nežádoucích účinků mohou mít NSA negativní vliv i na metabolismus chondrocytů ve smyslu snížení syntézy proteoglykanů a kyseliny hyaluronové. Ve studiích in vitro bylo prokázáno, že v tomto smyslu je k chondrocytům šetrnější kyselina tiaprofenová, diklofenak, oxikamy a koxiby, naopak negativně působí indometacin, pyrazolidiny a salicyláty. Neexistuje příliš mnoho studií, které by negativní působení NSA na chrupavku prokázaly in vivo. V jedné klinické studii bylo zjištěno, že u čekatelů na operaci kyčle docházelo k rychlejší progresi koxartrózy u pacientů, kteří užívali pravidelně indometacin, v porovnání s pacienty, kteří dostávali azapropazon (17). Ve studii LINK bylo prokázáno, že pacienti po ročním užívání 3×25 mg indometacinu denně měli rychlejší progresi gonartrózy v porovnání s placebem, zatímco u pacientů užívajících kyselinu tiaprofenovou 2×300 mg tato rychlejší progresie gonartrózy zjištěna nebyla (5). Studie však probíhala pouze rok, po zjištění progresie OA po indometacinu byla zastavena z etických důvodů.

Užití NSA u revmatoidní artritidy

U pacientů s revmatoidní artritidou (RA) NSA používáme k léčbě bolesti, otoků i ztuhlosti kloubů i měkkých tkání. Pokud pacient nemá kontraindikace k podávání NSA, používáme v době aktivity onemocnění plné protizánětlivé dávky. Je třeba ale zdůraznit, že NSA mají u pacientů s RA pouze

symptomatický efekt, nebyl u nich prokázán žádný vliv na průběh onemocnění ani na zpomalení rentgenové progresie.

NSA a ankylozující spondylitida

U ankylozující spondylitidy jsou naopak NSA lékem první volby. Pokud nejsou žádné kontraindikace, pacient by měl při aktivitě onemocnění dostávat plnou denní dávku NSA, neboť bylo prokázáno, že jejich dlouhodobé podávání vede ke zpomalení rentgenové progresie onemocnění (18). Pacienti užívají NSA obvykle jako monoterapii, často mnoho let (desetiletí). S výhodou užíváme nesteroidní antirevmatika s delším poločasem (například meloxicam nebo β-cykloclodextrinpyroxicam). Ten umožňuje jednoduché podávání NSA jedenkrát denně a například při jejich večerním podání účinek přetrvává celou noc a dále i v ranních hodinách, kdy mívá pacient maximum potíží. Z COX-2 selektivních či preferenčních preparátů, které snižují výskyt nežádoucích gastrointestinálních příčin, byly úspěšně u ankylozující spondylitidy zkoušeny například meloxicam nebo celecoxib.

Závěr

Nesteroidní antirevmatika zůstávají pro svůj dobrý analgetický a antiflogistický efekt stále jedním z nejčastěji předepisovaných léků. Jejich podávání je však provázeno řadou nežádoucích účinků, což je nutné zohlednit především proto, že NSA jsou často podávána starším, a tedy polymorbidním pacientům. Obavy jsou hlavně z rizik v oblasti gastrointestinálního traktu, především při současném podávání kyseliny acetylosalicylové. V posledních letech se stále více hovoří i o možném kardiotoxickém efektu, kdy recentně převládá názor, že riziko vzniku KV příhod mohou různou měrou způsobovat všechna NSA, a to selektivní i neselektivní. Přes velkou pozornost věnovanou problematice rizik a prevence vzniku nežádoucích účinků při užívání NSA chybějící dosud pro zodpovězení řady otázek data založená na důkazech, neboť realizace randomizovaných prospektivních studií je u již zavedených a dlouhodobě používaných preparátů velmi komplikovaná. Srovnání kardiaskulárního a gastrointestinálního rizika je složitý problém, neboť pravděpodobnost a závažnost možného vzniku kardiovaskulární příhody se liší u jednotlivých pacientů, ale závisí i na typu preparátu, jeho dávce i délce podávání. Je samozřejmě na ošetřujícím lékaři, aby zvážil u každého jedince poměr GI i KV rizika, vyhodnotil i další rizikové faktory, a podle toho pak zvolil optimální terapeutický postup.

MUDr. Šárka Forejtová
Revmatologický ústav Praha
Na Slupi 4, 128 50 Praha 2
e-mail: fore@revma.cz

Literatura

1. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, Reicin AS, Bombardier C, Weinblatt ME, van der Heijde D, Erdmann E, Laine L. MEDAL Steering Committee. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006; 36: 1771–1781.
2. Chan AT, Manson JE, Albert CM et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation* 2006; 113:1578–1587.
3. Dieppe PA, Lohmander LS. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet* 2005; 365: 965–973.
4. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Zlotnick S, Fort JG. Investigators. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(2): 133–141.
5. Huskisson EC, Berry H, Gishen P, Jubb RW, Whitehead J. Effects of antiinflammatory drugs on the progression of osteoarthritis of the knee. LINK Study Group. Longitudinal investigation of nonsteroidal antiinflammatory drugs in knee osteoarthritis. *J. Rheumatol* 1995; 22: 1941–1946.
6. Jordan KM, Arden N, Doherty M et al. EULAR Recommendation 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145–1155.
7. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 3; 332(7553): 1302–1308.
8. Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996; 6: 489–504.
9. Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP; MEDAL Steering Committee. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2007; 369: 465–473.
10. Langman MJ, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlings MD, Logan RF et al. Risk of bleeding peptic ulcer associated with individual nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 1075–1078.
11. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006; 296: 1633–1644.
12. Scott PA, Kingley PH, Smith CM, Choy EH, Scott LD. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and myocardial infarction: comparative systemic review of evidence from observational studies and randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1296–1304.
13. Singh G, Fort JG, Goldstein JL et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-1 study. *Am J Med* 2006; 119: 255–266.
14. Singh G, Vadhavkar S, Mithal A et al. A new safety warning: decreased gastroprotection is associated with an increase of serious ulcer complication in elderly users of NSAIDs. *Arthritis Rheum* 2007; 56(Suppl): 287(abstrakt).
15. Strand V. Are COX-2 inhibitors preferable to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? *Lancet* 2008; 370: 2138–2151.
16. Rahme E, Nejdar H. Risks and benefits of COX-2 inhibitors vs non-selective NSAIDs: does their cardiovascular risk exceed their gastrointestinal benefit? A retrospective cohort study. *Rheumatology* 2007; 46: 435–438.
17. Rashad S, Revell P, Hemingway A, Low F, Rainsford K, Walker F. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the course of osteoarthritis. *Lancet* 1989; 2: 519–522.
18. Wanders A, Heijde D, Landewe R, Behier JM, Calin A, Olivieri I, Zeidler H, Dougados M. Non-steroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52(6): 1756–1765.
19. Zhang W, Doherty M, Arden N et al. EULAR evidence based recommendation for the management of hip osteoarthritis: Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies including Therapeutic (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 669–681.
20. Zhang W, Doherty M, Leeb BF et al. EULAR evidence based recommendation for the management of hand osteoarthritis: Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies including Therapeutic (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 377–388.