Ný og gömul gigtarlyf. Áhætta og ávinningur

Bjarni Þjóðleifsson
SÉRFRÆÐINGUR Í LYFLÆKNINGUM OG MELTINGARSJÚKDÓMUM

Ágrip

Tvö ný gigtarlyf voru markaðssett á Íslandi fyrir einu og tveimur árum, celecoxíb og rófecoxíb (coxíb-lyf). Árið 2002 var notkun þeirra 18 skilgreindir dagskammtar á 1000 íbúa. Í greininni er reynt að gera faglega úttekt á kostum og göllum gamalla og nýrra gigtarlyfja.

Gömlu gigtarlyfin (nefnd salílyf í greininni) eru stórgölluð. Árlegt algengi meltuóþæginda og niðurgangs af völdum salílyfja er um 30% og algengi sára samkvæmt speglun í maga og skeifugörn er nálægt 20%. Árlegt nýgengi alvarlegra blæðinga og götunar efri hluta meltingarvegs er 1,7% og frá neðri meltingarvegi er það 0,9%. Árleg dánartíðni er 0,2%. Salílyf trufla einnig saltútskilnað í nýrum og blóðþrýstingur hækkar hjá 5-10% sjúklinga.

Lyfjafræði coxíb-lyfja er ekki að fullu leidd til lykta. Þörf er á mun meiri upplýsingum um áhrif þeirra á nýru, hjarta og æðakerfi og samspil við aspirín. Það vantar klínískar rannsóknir sem bera saman áhrif Coxíb og PPI (proton pump inhibitors) prótónupumpulyf + salílyfja á meltingarfæri, sérstaklega hjá áhættusjúklingum. Þær upplýsingar sem fyrir liggja benda til að coxíb minnki tíðni blæðinga frá meltingarvegi um allt að 50%. Coxíb geta truflað storkujafnvægi með því að hindra myndun prostasýklín í æðaþeli og hjá áhættusjúklingum hefur rófecoxíb í háum skömmtum sennilega aukið tíðni kransæðastíflu. Ekki er ráðlegt að nota aspirín með coxíb vegna þess að það upphefur ávinninginn sem fæst á minnkun blæðinga við coxíb. Tíðni truflunar á saltbúskap og blóðþrýstingi er svipuð við notkun salílyfja og rófecoxíb en celecoxíb hefur færri aukaverkanir. Virkni coxíb- og salílyfja til verkja- og bólgustillingar er svipuð. Coxíb hafa klárlega meira öryggi hvað varðar meltingarfæri en hagkvæmni næst einungis í meðferð á sjúklingum með mikla áhættu eins og hjá þeim sem hafa fyrri sögu um sár eða eru á warfarínblóðþynningu vegna hjarta- og æðasjúkdóma og hjá þessum hóp ætti coxíb að vera fyrsta val. Hjá öðrum sjúklingum ættu salílyf að vera fyrsta val en þar sem þau þolast illa má reyna coxíb eða salílyf með PPI lyfi.

Inngangur

Í júníhefti Læknablaðsins 2003 skrifaði Eggert Sigfússon grein um notkun og ofnotkun nýrra og gamalla gigtarlyfja (1). Hann bendir á að notkun á nýju gigtarlyfjunum (cox-2 hemlum eða coxíb) hefur farið í 18 skilgreinda dagskammta á tveim árum hjá Íslendingum en á flestum hinum Norðurlöndunum er notkunin

ENGLISH SUMMARY

Þjóðleifsson B

New and old antiinflammatory drugs. Risks and benefits

Læknablaðið 2003; 89; 849-56

The new Cox-2-selective inhibitors (Coxibs), celecoxib and rofecoxib, were markeded in Iceland one and two years ago respectively and theire sale currently is 18 DDD (defined dayly doses) /1000 inhabitants/day. The paper reviews the evidence for the efficacy and safety of the Coxibs and NSAIDs. The safety record for NSAIDs is dismal. The annual prevalence of upper GI dyspepsia or diarrhea is around 30% and of endoscopic gastroduodenal ulcers 20%. The annual incidence of upper GI bleeding and perforations is 1.7% and of lower GI bleeding 1.9%. Mortality is 0.2%. The NSAIDs also disturb salt excretion and elevate blood pressure in 5-10% of cases.

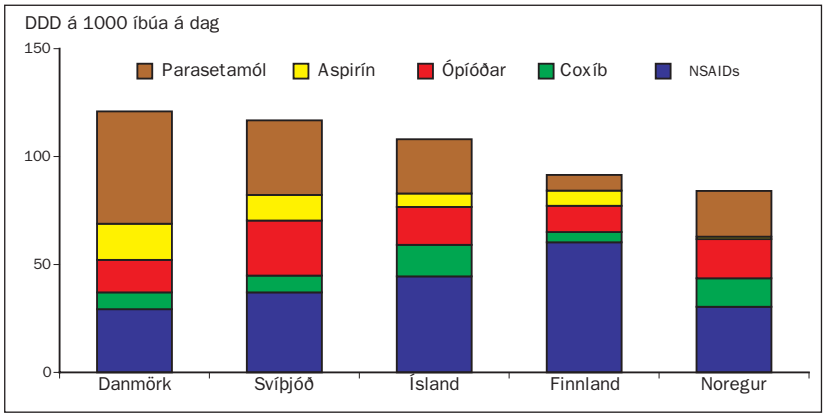
The pharmacology of the Coxibs is not fully understood. Much more information is required about their cardiovascular, renal and gastrointestinal effects, and their interaction with aspirin. There is a lack of trial data comparing gastrointestinal safety of Coxibs with that of standard, nonselective NSAIDs plus a gastroprotective agent, particularly in high-risk individuals. The evidence so far indicates that Coxibs reduce the incidence of upper and lower GI bleeding by around 50%. Theoretically the Coxibs may increase the risk of coronary thrombosis in high risk individuals by inhibiting production of prostacyclin in the vascular endithelium and there is suggestive evidence that this happens in individuals taking high doses of rofecoxib. Aspirin with Coxibs is not recommended since it eliminates the reduction of GI bleedings achieved with Coxibs alone. The prevalence of disturbance of salt excretion and elevated blood pressure is similar with rofecoxib and NSAIDs but celecoxib has a lower incidence. The GI safety profile for Coxibs is better than for NSAIDs but a cost benefit advantage is only obtained in high risk individuals with a history of peptic ulcer and patients with cardiovascular disease on warfarin anticoagulation. Coxib use is an option in patients with GI intolerance for NSAIDs but PPIs with NSAIDs is also an option particularly in patients with dyspepsia.

Keywords: *anti-inflammatory agents, non-steroidal, adverse effects, therapeutic use, cyclooxygenase inhibitors, gastrointestinal hemorrhage, chemically induced, diagnosis, peptic ulcer.*

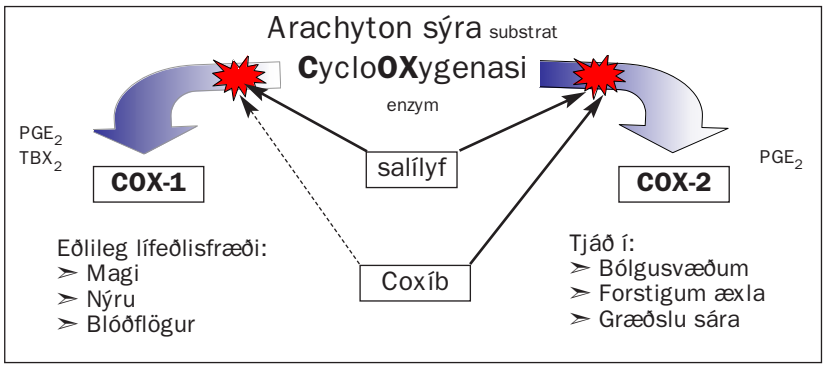
Correspondence: Bjarni Þjóðleifsson, *bjarnit@landspitali.is*

Læknadeild Háskóla Íslands, Meltingarsjúkdómadeild Landspítala Hringbraut, 101 Reykjavík. Sími: 543 6105, *bjarnit@landspitali.is*

Lykilorð: *bólgueyðandi lyf, aukaverkun af NSAID, cyclooxygenasa-hemjarar, blæðing frá meltingarvegi, greining, ætisár.*



Mynd 1. *Notkun verkja- og bólgustillandi lyfja á Norðurlöndum 2001.*



Mynd 2. *Hlutverk prostaglandína í eðlilegri lífeðlisfræði og bólgu. Áhrif salílyfja og coxíb á cyclooxygenasa.*

7-8 dagskammtar þó lyfin hafi verið lengur á markaði þar. Á sömu tveim árum hefur notkun eldri gigtarlyfja á Íslandi aukist úr 53 í 66 dagskammta. Þessi þróun hefur vakið upp spurningar um kosti og galla þessara lyfja, kostnað og ávinning og sérstaklega þá þversagnarkenndu þróun að notkun á eldri gigtarlyfjum eykst um 20% á þeim tveim árum sem ný og öruggari lyf koma á markaðinn. Til að fá heildaryfirsýn um notkun verkja og gigtarlyfja þarf að skoða alla flokka eins og gert er á mynd 1 sem sýnir tölur fyrir árið 2001, en nýrri upplýsingar eru ekki aðgengilegar (2). Notkun verkja- og gigtarlyfja á Norðurlöndum er mjög breytileg en Danir, Svíar og Íslendingar nota mest af þessum lyfjum, eða 121, 117 og 108 ráðlagða dagskammta (DDD) á íbúa á dag (mynd 1), en Finnar og Norðmenn minnst, eða 92 og 84 DDD/íbúa /dag. Notkun á coxíb er mest á Íslandi 14,6 en Norðmenn koma þar fast á eftir með 13,2 DDD/1000 íbúa. Danir og Svíar nota mikið af parasetamól en það lyf er eingöngu verkjastillandi og hitalækkandi en ekki bólgustillandi.

Markverðasta breytingin á seinustu árum er tilkoma coxíb-lyfjanna og það er ekki bara á Íslandi að þau hafa komið á markað sem viðbót við þau lyf sem fyrir eru.

Í þessari grein verður reynt að gera faglega úttekt á kostum og göllum gamalla og nýrra gigtarlyfja, það er NSAID lyfja og coxíb en þessi lyf eru bæði verkja og bólgustillandi. Einungis verður fjallað um þau tvö coxíb-lyf sem hafa náð útbreiðslu á Íslandi eða rófecoxíb og celecoxíb en einnig vegna þess að þau eru langmest rannsökuð.

Flokkun og heiti

Gömlu gigtarlyfin eru skilgreind á ensku sem „**N**on **S**teroid **A**nti **I**nflammatory **D**rugs“ skammstafað NSAIDs en þessi lyf eru bæði bólgu-, verkjastillandi og hitalækkandi. Frumlyfið í þessum flokk er acetýlsalýcýlsýra (nefnt aspirín í þessari grein) og að dæmi Þorkels Jóhannessonar verður flokkurinn nefndur salílyf en NSAIDs er óþjált vandræðaorð (3). Rannsóknarvinna framkvæmd uppúr 1970 leiddi í ljós að verkun salílyfja byggist á blokkun ensímsins cyclooxygenasa (4) sem framleiðir prostaglandín. Síðar varð ljóst að cyclooxygenasinn hafði tvö samensím (isoform) sem voru nefnd COX-1 og COX-2. Salílyf hemja bæði samensímin. Nýju gigtarlyfin blokka mest COX-2 samensímið og voru þau í upphafi nefnd COX-2 blokkar og salílyfin þá ósérhæfðir COX blokkar. Í nýjustu greinum er seinni flokkurinn (COX-2 blokkar) nefndur coxíb.

Verkunarmáti salílyfja og coxíb

Í mynd 2 er sýnt hvernig salílyf og coxíb grípa inn í framleiðslu prostaglandína sem gegna hlutverki í eðlilegri lífeðlisfræði og bólgu. Prostaglandínin eru framleidd úr arachytonsýru sem er ríkuleg í öllum frumuhimnum og er brotin niður af cyclooxygenasa.

COX samensímin hafa bæði það hlutverk að framleiða prostaglandín en þau virka á mjög mismunandi hátt og mismikið í hinum ýmsu líffærum. COX-1 samensímið er sívirkt og framleiðir prostaglandín sem sjá meðal annars um eðlilega starfsemi maga, nýrna og blóðflagna. COX-2 samensímið er til staðar í flestum vefjum líkamans en er óvirkt nema þegar bólga er í vefjunum. COX-2 samensímið er einnig virkjað í æxlum, forstigum æxla og við græðslu. Samkvæmt þessu hugtaki þarf því aðeins að blokka COX-2 samensímið til að verkja- og bólgustilla en aukaverkanir stafa af blokkun á COX-1 samensíminu. Hugtakið er þó einföldun á mun flóknari stöðu og í mynd 2 er það sýnt með brotinni línu frá coxíb yfir í COX-1 ensímið en coxíb-lyfin eru ekki alveg COX-2 sértæk. Einnig er sýnt í mynd 2 að COX-2 ensímið framleiðir prostaglandín sem hafa hlutverk í græðslu sára og blokkun á COX-2 er því ekki alltaf jákvæð.

Aspirín

Aspirín er frumlyfið í salílyfjaflokknum en það hefur verulega sérstöðu og verðskuldar sérstaka umfjöllun. Aspirín er það salílyf sem mest blokkar COX 1 miðað við COX 2 og hefur það bæði kosti og galla. Ókostirnir eru að aukaverkanir af COX-1 blokkun eru meiri af völdum aspiríns en annarra salílyfja og kemur það mest niður á maga. Ennfremur er aspirín ekki virkt verkja- eða bólgustillandi lyf nema í stórum skömmtum vegna tiltölulegra lítillar COX-2 blokkunar. Kostir aspiríns hins vegar felast í varanlegri

óvirkjun (irreversible inhibition) á COX-1 samensíminu sem nýtist sérlega vel til að óvirkja blóðflögur þar sem þær hafa ekki frumukjarna og geta því ekki endurnýjað ensímið (5). Blóðflögur hafa um 10 daga líftíma. Skammtar af aspiríni sem duga til virkrar blóðþynningar eru 100-falt minni en þeir sem þarf til verkja- eða bólgustillingar og er það mikilvægt vegna þess að aukaverkanir eru í beinu hlutfalli við skammta (5). Aspirín er því kjörlyf fyrir blóðþynningu og hefur sannað gildi sitt í forvörnum á kransæða- og heilaæðasjúkdómum (6). Önnur salílyf óvirkja COX-1 samensímið aðeins tímabundið (reversible inhibition) og ná ekki að gefa fulla blóðþynningu enda hafa þau ekki sannað gildi sitt í forvörnum á storkusjúkdómum (7). Undantekning er naproxen 1 gr/dag sem er eina salílyfið sem slær alveg út framleiðslu á tromboxan A2 (8) og ein klínísk rannsókn bendir til að naproxen eitt salílyfja veiti nokkra vernd gegn kransæðastíflu (9).

Aukaverkanir salílyfja

Aukaverkanir eru margar og stafa fyrst og fremst af blokkun á COX-1 ensíminu sem kemur mest niður á starfsemi meltingarfæra, nýrna og blóðflagna. Hér að neðan verður gerð stutt úttekt á stöðu þessara mála.

1. Meltingarfæri

Aukaverkanir geta komið fram í öllum meltingarvegi en mest mæðir þó á maganum vegna þess að þar verður þéttni lyfjanna mest og einnig vegna þess að sýrustig magans veldur því að lyfin hlaðast upp inni í frumum stuðlaþekjunnar og trufla orkubúskap. Aukaverkanirnar koma fram í mörgum myndum:

Meltuónot (dyspepsi): Þeir sem hafa viðkvæman maga eða undirliggjandi bakflæði geta fengið versnun á einkennum, ennfremur almenn meltuónot og sumir fá niðurgang. Árlegt algengi þessara aukaverkana er um 30% (10, 11) og það er athyglisvert að þær tengjast yfirleitt ekki sárum í maga (12) og er meingerð þeirra óljós. Einn þáttur í meingerðinni er sennilega aukið gegndræpi (permeabilitet) í mjógirni (8). Um 10-12% sjúklinga hætta gigtarlyfjameðferð vegna þess að meltingaróþægndin eru verri en gigtverkirnir (11, 13).

Sár í maga og skeifugörn, blæðingar og götun (perforation): Sár greind með speglun koma hjá um 20% árlega (14) en flest þeirra valda engum einkennum og þau hafa aðallega þýðingu sem undirrót blæðinga og götunar sem kemur hjá um 1,7% (15).

Blæðingar frá neðri hluta meltingarfæra koma hjá 0,9% árlega oftast frá fyrirliggjandi meinum eins og sepum, æxlum, æðaflækjum eða ristilpokum (16).

Þrengsli í mjógirni geta myndast og hafa þau verið kölluð Bjarnasons disease eftir Ingvari Bjarnasyni lækni sem fyrstur lýsti þessu ástandi (19). Þrengslin stafa oftast af þunnu bandvefsskæni sem myndast vegna ertingar frá salílyfjum.

Dánartíðni er mismunandi milli landa en víða er hún 0,2% (15). Í Bandaríkjunum er talað um hinn þögla faraldur en þar deyja jafnmargir af völdum gigtarlyfja einsog af völdum eyðni og hefur það ekki fengið mikla athygli (17). Samkvæmt íslenskri könnun sem gerð var 1993 er áætlað að um 100 sjúklingar leggist árlega á sjúkrahús vegna blæðinga eða götunar á sárum í maga eða skeifugörn vegna salílyfja og áætlað er að þau séu meðvirkandi þáttur í dauða 3-5 sjúklinga á ári hér á landi (18).

2. Nýru

Það er vel þekkt að salílyf trufla saltútskilnað nýrna og geta valdið nýrnabilun, háþrýsting, bjúg á útlimum og lungnabjúg hjá þeim sem hafa skerta hjartastarfsemi. Þessar aukaverkanir koma mest fram hjá eldri sjúklingum og þeim sem eru á lyfjameðferð vegna háþrýstings. Blóðþrýstingur getur hækkað um 5-10 mm Hg, mest hjá þeim sem eru á piroxicam (20), indomethacin eða naproxen (21) en óveruleg hækkun er af völdum lágskammta aspiríns og díclófenac (22). Blóðþrýstingslækkandi meðferð truflast mest hjá þeim sem eru á ACE-blokkum og beta blokkum en lítið hjá þeim sem eru á þvagræsilyfjum og æðaútvíkkandi lyfjum. Það er athyglisvert að virkni nifedipine er ekki trufluð af salílyfjum (23) og bendir það til að blóðþrýstingshækkunin ráðist ekki eingöngu af hindrun á saltútskilnaði í nýrum heldur einnig af truflun á myndun æðaútvíkkandi prostaglandína í æðaþeli.

3. Blóðflögur

Salílyf hindra framleiðslu tromboxan A2 og upphefja þannig samloðun blóðflagna og gera þær óhæfar að stuðla að blóðstorknun. Þetta er slæm aukaverkun hjá þeim sem hafa sár eða meinsemdir í meltingarvegi og gerir þá útsetta fyrir blæðingum.

Þessi mynd af aukaverkunum salílyfja er ekki glæsileg og sýnir þörfina á að þróa öruggari lyf til bólgu- og verkjastillingar.

Aukaverkanir coxíb-lyfja

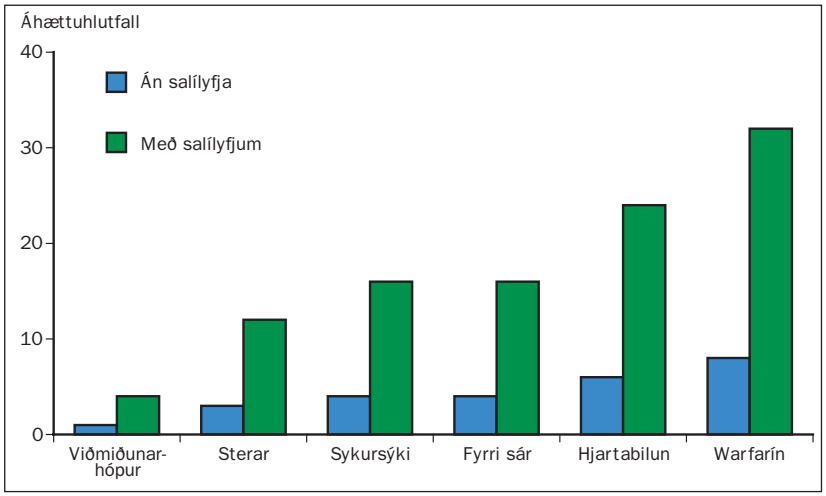
1. Meltingarfæri

Meltingaróþægindi: Miðað við salílyf lækkar algengi meltuóþæginda um fjórðung (11).

Sár í maga og skeifugörn, blæðingar og götun: Árleg tíðni lækkar um helming eða meir (16, 24-27) miðað við salílyf. Góðar heimildir eru til um 12 mánaða árangur fyrir rófecoxíb en gögn fyrir celecoxíb umfram sex mánuði eru illtúlkanleg vegna brottfalls og fleiri þátta (28).

Blæðingar frá neðri hluta meltingarfæra: Tíðni lækkar um helming (10) miðað við salílyf.

Dánartíðni: Ekki eru til heimildir um dánartíðni.



Mynd 3. *Áhætta á blæðingum og götun á efri meltingarvegi eftir sjúkdómum.*

2. Nýru

Nýrnabilun, hækkaður blóðþrýstingur og bjúgur eru jafntíð hjá þeim sem fá coxíb og salílyf (6, 29) en töluverður munur er milli lyfja í báðum flokkum. Í CLASS rannsókninni var hækkun á blóðþrýsting marktækt tíðari í naproxen hóp en celecoxíb-hóp en ekki var munur á tíðni bjúgs (26). Ein rannsókn bar saman aukaverkanir celecoxíb og rófecoxíb hjá sjúklingum eldri en 65 ára sem voru á blóðþrýstings lækkandi lyfjum. Tíðni aukaverkana í celecoxíb/rófecoxíb hópum var eftirfarandi: bjúgur 4,9%/9,5%; hækkun á slagæðaþrýstingi 11%/17% og hækkun á díastólískum þrýsting 1,5%/2,5%. Marktækt lægri tíðni hjá þeim sem fengu celecoxíb (29).

3. Blóðflögur

Coxíbs hafa engin áhrif á blóðflögur og á það vafalaust stóran þátt í að minnka tíðni blæðinga.

Áhættuþættir fyrir blæðingum og götun

Áhættan við að taka salílyf er fjórföld miðað við staðlaðan samanburðarhóp (30) og áhætta fjórfaldast síðan fyrir hvern áhættuhóp. (14). Sjúklingar með sykursýki, fyrri sögu um sár og hjarta og æðasjúkdóma eru í 4-8 faldri áhættu(14) (mynd 3). Aldur skiptir einnig miklu máli. Áhætta er fimmföld fyrir >70 ára og tíföld hjá >80 ára miðað við undir fimmtugu (12, 30). Það er ekki mikill áhættumunur á milli einstakra gigtarlyfja en íbúprófen kemur þó best út. Skammtastærð skiptir miklu máli (31) og það er hægt að minnka áhættu með að hafa lyfjagjöf ekki samfellda. Áhrif skammta kemur vel fram hjá aspiríni en fyrir 150 mg skammt er áhættan tvöföld (32) en við 300 mg er hún sexföld.

Er aukin hætta á kransæðastíflu við coxíb-notkun?

Í VIGOR rannsóknina voru teknir inn 8076 sjúklingar með iktsýki (24). Þeim var með slembivali skipt í tvo hópa sem fengu rófecoxíb 50 mg daglega og naproxen 500 mg x2 á dag. Tíðni kransæðastíflu var fimmfalt hærri í rófecoxíb-hópnum en í naproxen-hópnum (25, 33). Þetta hefur vakið upp spurningar um það hvort coxíb auki hættu á kransæðastíflu. Það hefur áður komið fram að coxíb hafa engin áhrif á blóðflögur og rófecoxíb veitir því enga storkuvernd. Coxíb hins vegar hindra myndun prostasýklíns í æðaþeli en það hefur æðavíkkandi og storkuverndandi áhrif (5). Það er því fræðilega mögulegt að coxíb trufli storkujafnvægi sérstaklega þegar það er gefið í tvö- til fjórföldum skammti eins og í VIGOR rannsókninni. Það er þó einnig rétt að hafa í huga að naproxen veitir storkuvernd sem hugsanlega getur skýrt muninn (8, 9) og ennfremur að sjúklingar með iktsýki hafa aukna áhættu og þeir sem fengu rófecoxíb máttu ekki taka aspirín. Í CLASS rannsókninni (26) voru teknir inn 7968 sjúklingar með slitgigt eða iktsýki. Þeim var með slembivali skipt í þrjá hópa sem fengu celecoxíb 400, mg x2 daglega (tvöfaldur ráðlagður skammtur) eða ibúprófen, 800 mg x3 á dag eða díclófenac, 75 mg x2 daglega. Þeir sem höfðu ábendingu fyrir aspirín meðferð vegna kransæðasjúkdóms fengu að halda þeirri meðferð áfram. Enginn munur var á tíðni kransæðastíflu hjá þessum þrem hópum. Það er hins vegar athyglisvert að lækkuð tíðni alvarlegra aukaverkana frá meltingarvegi sem fékkst í celecoxíb-hópnum var meir en þurrkuð út hjá þeim sem fengu celecoxíb og aspirín. Árleg tíðni kransæðastíflu hjá sjúklingum í VIGOR rannsókninni sem fengu rófecoxíb var 0,74% og hjá þeim sem fengu celecoxíb í CLASS rannsókninni var tíðnin 0,80%. Árleg tíðni kransæðastíflu hjá 23.407 sjúklingum sem voru í viðmiðunarhóp úr nýlegri yfirlitsrannsókn var 0,52% (33) og er það marktækt lægra en tíðnin í VIGOR og CLASS rannsóknunum. Ekki eru til rannsóknir sem skera úr um það hvort venjulegir ráðlagðir skammtar af coxíb auki hættu á kransæðastíflu en grunur er um að þeir skammtar sem notaðir voru í VIGOR og CLASS rannsóknunum geri það.

Áhrif salílyfja og coxíb á æxli

Fjöldi rannsókna hefur sýnt að salílyf hindra vöxt eða tefja fyrir vexti í forstigum æxla (sepum) og þau seinka einnig vexti í fullþroska æxlum (34). Flestar rannsóknanna hafa verið gerðar með aspiríni til að fyrirbyggja sepa í ristli og þær hafa bæði verið framsýnar (35-39) og aftursýnar (40, 41). Niðurstöður hafa verið merkilega samhljóða og sýna 30-40% minnkun á tíðni ristilsepa sem er svipaður árangur og næst við skimun fyrir blóði í saur. Ekki er ljóst á hverju þessi verkun byggist en COX-2 blokkun kemur þar við sögu því coxíb sýna sömu virkni í þeim fáu tilraunum sem hafa prófað það (42). Nýting á þessum eiginleikum lyfjanna er enn á tilraunastigi en hafa þarf í huga að aukaverkanir af völdum salílyfja koma til frádráttar á þeim árangri sem næst við fyrirbyggingu æxla. Hagkvæmisútreikningar á þessu dæmi

voru nýlega útfærðir (43) og þar kom fram að hagkvæmt er að nota aspirín til að fyrirbyggja ristilsepa hjá þeim sem hafa mikla áhættu (secondary prevention) en ekki hjá þeim sem hafa venjulega áhættu (primary prevention). Vonir eru bundnar við að coxíb hafi mikið notagildi á þessu sviði en nokkur ár eru þangað til að niðurstöður birtast úr þeim rannsóknum sem nú eru í gangi.

Virkni salílyfja og coxíb til verkja- og bólgustillingar

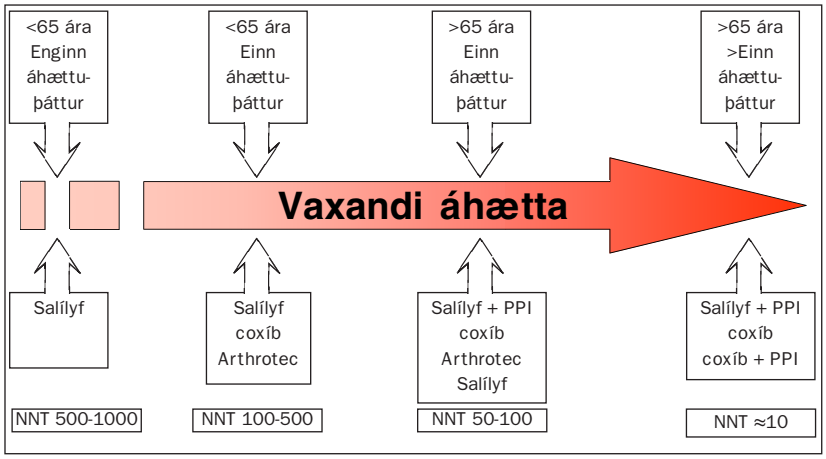
Virkni naproxen 500mg x2 og celecoxíb í þrem skömmtum, 50 mg x2, 100 mg x2 og 200 mg x2 var prófuð hjá 1003 sjúklingum með slitgigt. Ennfremur var notuð lyfleysa. Góð verkjastilling fékst hjá naproxenhóp og celecoxíb-hóp sem fékk 100 mg x2 og 200 mg x2 en ekki hjá hópum sem fengu lyfleysu eða celecoxíb 50 mg x2. Celecoxíb 200 mg x2 gaf ekki betri verkjastillingu en 100 mg x2 (44). Samanburður á virkni rófecoxíb 25 mg x1 og celecoxíb 200 mg x1 var gerður hjá 182 sjúklingum með slitgigt í hnjám. Góð verkjastilling fékkst með báðum lyfjum (45). Þessar rannsóknir og margar fleiri (46, 47) sýna að coxíb lyfin hafa sömu virkni og salílyf til verkja og bólgustillingar í ráðlögðum skömmtum.

Meðferð á gigtarlyfjatengdum vandamálum frá meltingarfærum

Eins og fram kemur fyrr í þessari grein þá eru vandamálin margvísleg en blæðingar og götun eru taldar veigamestu aukaverkanirnar og síðan sár í maga og skeifugörn. Meðferðin felst í að græða sárin og þannig að fyrirbyggja alvarlegri aukaverkanir.

Græðsla sára orsökuð af salílyfjum:
Meginaðferðin er að nota sýrulækkandi lyf og til að ná fullri virkni þarf að nota sýrudælublokka (proton pump inhibitors, PPI). Skeifugarnarsár gróa á um fjórum vikum og magasár á átta vikum ef salílyf eru gefin jafnframt en ef salílyfjagjöf er hætt þá gróa sárin fyrr. Önnur aðferð er að nota lyf með prostaglandín verkun eins og misoprostol og gefa þau viðunandi árangur í græðslu en þó ekki eins góðan og við PPI notkun (48). Misoprostol hefur ekki verið mikið notað hér á landi.

Fyrirbygging sára:
Það eru þrjár leiðir til að fyrirbyggja eða minnka áhættu á sárum við notkun salílyfja. Gefa PPI lyf, nota arthrotecR (díclófenac og misoprostol) eða coxíb í stað salílyfja. Vegna hins mikla fjölda sem notar salílyf er ekki mögulegt (né heldur þörf á) að gefa öllum verndandi magalyf. Ekki er heldur ástæða til að nota coxíb sem fyrsta lyf nema um áhættusjúkling sé að ræða. Ennfremur þarf að taka tillit til þess að að coxíb lyf kosta fjórum sinnum meira en salílyf ein sér og PPI lyf til viðbótar við salílyf fimmfaldar



Mynd 4. *Áhættumat og val á lyfjum til að fyrirbyggja blæðingu frá efri meltingarvegi.*

meðferðarkostnað. Á mynd 4 er sýnt hvernig hægt er að nota áhættumat til að velja lyf og má þá nota mynd 3 til að sjá vægi áhættuþátta. Aðalboðskapurinn með myndinni er að sjúklingar <65 ára með engann áhættuþátt ættu að fá salílyf sem fyrsta lyf en sjúklingar >65 ára með fleiri en einn áhættuþátt ættu aldrei að fá salílyf ein og sér. Þar á milli eru sjúklingar sem þurfa að metast einstaklingsbundið eftir vægi áhættuþátta og hvað langt fyrir ofan eða neðan 65 ára markið þeir eru. Salílyf koma til greina sem fyrsta lyf eða seinasta lyf eftir því hvað sjúklingur liggur ofarlega á áhættuskalanum.

Allir sjúklingar sem eru >65 ára með fleiri en einn áhættuþátt og sérstaklega ef þeir hafa hjarta- og æðasjúkdóm og eru á dicumerol blóðþynningu, ættu að fá coxíb eða PPI lyf með salílyfi. Þessi ráðlegging er fræðilega rökrétt (49) en hún er þó aðeins byggð á einni rannsókn sem var framkvæmd í Hong Kong (50) á 287 sjúklingum. Engar rannsóknir eru til um coxíb + PPI lyf. Neðst á myndinni er rammi með NNT tölu sem sýnir þann fjölda sem þarf að meðhöndla til að bjarga einum (Number needed to treat) fyrir hvern flokk.

Hagkvæmni (cost benefit)

Hægt er að áætla gróflega hvað það kostar að bjarga einum sjúkling frá blæðingu eða götun af völdum salílyfja í efri meltingarvegi. Umframkostnað við að beita lyfjum með minni áhættu (coxíb) eða að gefa verndandi lyf (PPI) má sjá í útreikningum í töflu I.

Hagkvæmnin ræðst hins vegar af því hver áhættan er og hún er mjög mismunandi milli hópa. Hugtakið „number needed to treat“ hefur verið notað við hagkvæmnis útreikninga. Talan er reiknuð útfrá áhættu í hverjum hóp og sýnir þann fjölda sem þarf að meðhöndla til að bjarga einum sjúkling frá aukaverkun og mætti nota nýyrðið björgunartala um þetta hugtak.

Björgunartala hefur verið reiknuð út fyrir VIGOR rannsóknina (25) en í henni voru sjúklingar með iktsýki. Sjúklingar eldri en 75 ára með virka iktsýki og fyrri sögu um sár höfðu mesta áhættu. Í þessum

Tafla I. *Kostnaður og umframkostnaður við að nota salílyf, coxíb eða PPI lyf.*

Lyf, skammtur	Kostnaður kr./mán.	Meðal-kostnaður kr./mán.	Umfram-kostnaður kr./mán.	Umfram-kostnaður kr./ár
Rófecoxíb 25 mg x1	5727			
Celecoxíb 200 mg x1	5440			
Coxíb, meðaltal		5584		
Íbúfen 400 mg x3	818			
Naproxen 500 mg x2	1222			
Díclófenac 50 mg x3	1946			
Salílyf meðaltal		1329		
Coxíb – salílyf			**4256**	
Lanso 30 mg x1	5396			
Nexiun 20 mg x1	5294			
Pariet 20 mg x 1	5153			
PPI lyf meðaltal		5281		
PPI lyf			**5281**	
Coxíb – salílyf				**51.072**
PPI lyf				**63.372**

Tafla II. *Kostnaður við að bjarga einum sjúkling frá alvarlegri aukaverkun í efri meltingarvegi hjá hópum með mismunandi áhættu*

Hópar	Björgunartala (NNT)	Kostnaður kr./ár coxíb	Kostnaður kr./ár *PPI lyf
Heilbrigðir <65 ára (5)	1000	51.072.000	63.372.000
Heilbrigðir >65 ára (5)	500	25.536.000	31.686.000
Iktsýki. Fyrri saga um sár >65 ára (27)	11	561.792	697.092
Hjarta- og æðasjúkdómar, saga um sár. Blóðþynning með warfarín, >65 ára (14)	8	408.576	506.976

*PPI – prótónupumpulyf (proton pump inhibitors).

hóp þurfti aðeins að meðhöndla 10-12 sjúklinga með rófecoxíb til að bjarga einum frá alvarlegri aukaverkun af völdum naproxen. Í hóp með miðlungs áhættu þurfti að meðhöndla 17-33 og í hóp með litla áhættu þurfti að meðhöndla 42-106 til að bjarga einum frá alvarlegri aukaverkun (27). Björgunartala hefur verið reiknuð út fyrir hópa með mismunandi áhættu (5, 14) og spanna tölurnar bilið frá 8-1000 og kostnaðurin hleypur þá á sama bili. Í töflu II eru sýnd dæmi frá efsta og neðsta hluta þessa bils. Kostnaðurinn er á bilinu 51-63 milljónir við að bjarga einum heilbrigðun frá alvarlegri aukaverkun en á bilinu 467-697 þúsund við að bjarga sjúkling í áhættu hóp og í þeim hóp koma dauðsföllin. Rétt er að benda á að í útreikningum í töflu II er aðeins fjallað um einn þátt (alvarlegar aukaverkun frá meltingarvegi) en ekki tekið tillit til þátta eins og meltuóþæginda eða aukaverkana frá nýrum.

Til að fá heildarmynd af hagkvæmni þarf einnig að reikna út kostnað af aukaverkunum salílyfja. Framskyggn rannsókn á tíðni innlagna á Landspítala vegna blæðinga frá efri meltingarfærum og götunar var framkvæmd fyrir árið 1993 (18). Hægt er að áætla útfrá þessari rannsókn að á öllu landinu hafi um 100 sjúklingar lagst á sjúkrahús vegna blæðinga og rofsára sem stafa af salílyfjum árið 1993. Meðallegutími var 8,5 dagar og kostnaður fyrir legudag 2002 var 76.481 kr. Beinn kostnaður vegna legudaga er því un 65 milljón krónur á ári fyrir 100 sjúklinga. Notkun coxíb-lyfja í stað salílyfja gæti sennilega lækkað þennan kostnað um helming og sama gildir um að nota PPI lyf með salílyfjum. Engar íslenskar heimildir eru til um tíðni blæðinga frá neðri meltingarvegi vegna salílyfja en gera má ráð fyrir að coxíb-lyf lækki þá tíðni um helming og þá um leið meðfylgjandi kostnað. Ekki verður í þesari grein reynt að leggja mat á óbeinan kostnað vegna aukaverkana salílyfja en hann fellst í raski og óþægindum vegna innlagna á sjúkrahús, skertum lífsgæðum og vinnutapi. PPI lyf eru heldur ekki allveg án aukaverkana en þær eru þó fátíðar og margar rannsóknir hafa sýnt að tíðni aukaverkana af völdum PPI lyfja er lítið frábrugðin því sem gerist hjá lyfleysu (placebo) hóp (51, 52).

Aðrar aukaverkanir frá meltingarfærum:
Eins og fyrr var sagt fá um 30% meltuóþægindi af völdum salílyfja og 10-12% hætta töku lyfjanna af þeim sökum. Meingerð er ekki þekkt, fáar rannsóknir hafa sérstaklega fengist við þetta vandamál og meðferð því ekki markviss. Þeir sem hafa bakflæði eða sárlík einkenni svara oft PPI lyfjum og það er til ein rannsókn sem staðfestir þetta (53) og önnur sem sýnir að lífsgæði batna verulega hjá þeim sem taka PPI lyf með salílyfi (54). Óþægindin eru ekki eins tíð við coxíb-lyf og stundum hjálpar að skipta úr salílyfi yfir í coxíb-lyf. Ef blæðing er frá neðri hluta meltingafæra þá er sterk ábending fyrir að skipta salílyfi út fyrir coxíb-lyf.

Umræða

Coxíb-lyf eru mikilvægur áfangi í þróun öruggari lyfja til verkja- og bólgustillingar og þau virðast vera jafnvirk og salílyf. Það vantar hins vegar tölvert á að aukaverkanir þeirra séu fullkannaðar í klínískum tilraunum og rannsóknir eftir markaðssetningu (post marketing) eru stutt á veg komnar. Ennfremur er lyfjafræðileg verkun þeirra ekki að fullu ljós. Þar að auki eru þau fjórfalt dýrari en salílyf. Það er því full ástæða til að nota þau með gát og að hafa staðgóða þekkingu á kostum þeirra og göllum að svo miklu leyti sem hún er til staðar. Coxíb-lyf hafa ótvíræða kosti umfram salílyf varðandi blæðingar og götun á meltingarvegi en það vantar rannsóknir sem bera saman salílyf + PPI við coxíb. Meltuóþægindin vegna salílyfja hafa verið vanmetin og fáar rannsóknir hafa skoðað þann þátt sérstaklega. Coxíb virðast hafa fátíðari aukaverkanir af þessu tagi en salílyf en þær fáu rannsóknir sem fyrir liggja benda til að PPI lyf + salílyf þolist best. Það vantar alveg rannsóknir sem skera úr um það hvort sjúklingum með kransæðasjúkdóma sé hættara við kransæðastíflu ef þeir fá

coxíb í venjulegum skömmtum og meðan svo er þá er öruggara að fara varlega í að ávísa coxíb hjá þessum hóp. Ekki er heldur ráðlegt að gefa þessum sjúklingum coxíb og aspirín saman en þá er ávinningurinn varðandi meltingarfæri allveg upphafinn. Sennilega er naproxen skásta lyfið fyrir þennan hóp. Aukaverkanir á nýru og blóðþrýsting eru jafntíðar af völdum rófecoxíb og salílyfja en celecoxíb virðist hafa færri aukaverkanir af þessu tagi. Ef tekið er mið af hagkvæmni þess að fyrirbyggja alvarlegar aukaverkanir frá meltingarfærum þá er ljóst að coxíb-lyf eiga ekki að vera fyrsta val nema fyrir sjúklinga með mikla áhættu. Það eru hins vegar fleiri þættir sem koma til álita þegar lyf eru valin og þar vegur þyngst að margir sjúklingar virðast þola coxíb-lyfin betur en salílyfin en erfitt er að setja verðmiða á þennan þátt.

Í upphafi þessarar greinar var getið um þá miklu aukningu sem hefur orðið í notkun bæði coxíb og salílyfja á seinustu tveim árum. Eftir þá faglegu úttekt sem reynt er að gera í þessari grein virðast gildar forsendur fyrir notkun á coxíb-lyfjum hjá sjúklingum með verulega aukna áhættu en ekki hjá öðrum sjúklingum nema meltuóþægindi séu mikil af völdum salílyfja. Það er athyglisvert að bæði Danir og Svíar nota mun meira af parasetamól (acetaminófen) lyfjum en Íslendingar, en þeim lyfjum fylgir ekki aukin áhætta frá meltingarfærum og ekki truflun á blóðþrýsting eða storkujafnvægi ef þau eru notuð í ráðlögðum skömmtum. Íslenskir læknar mættu kannski hugleiða meiri notkun á þessum lyfjum ásamt með öðrum verkjastillandi aðgerðum sem ekki byggjast á lyfjum.

Aukningin á notkun salílyfja á seinustu tveim árum er nokkur ráðgáta. Það má spá í nokkra þætti sem geta haft áhrif á notkun þessara lyfja. Um 10-12% sjúklinga hætta notkun salílyfja vegna aukaverkana og mun fleiri, allt að 40% í sumum rannsóknum, umbera veruleg óþægindi frá meltingarfærum til að fá verkjastillingu annars staðar. Íslenskir sjúklingar eru vel upplýstir um ný lyf og það var vitað að stór hópur verkjasjúklinga, sem ekki þoldi salílyf hafði miklar væntingar um coxíb-lyfin. Ef til vill er þol Íslendinga fyrir verkjum að minnka og kröfur um verkjastillingu að aukast og það umrót sem fylgir nýjum verkjalyfjum ýtir undir þessa þróun og hefur þá áhrif bæði á notkum coxíb og salílyfja. Nýjungagirni Íslendinga (bæði lækna og sjúklinga) er vel þekkt og það eru einnig aðrir lyfjaflokkar og margar neysluvörur sem Íslendingar nota langt umfram aðra Norðurlandabúa. Sjúklingahópurinn sem notar mest af verkjalyfjum eru þeir sem eru á biðlista fyrir bæklunaraðgerðum og sá hópur hefur ekki minnkað á þessu tímabili.

Athyglisverðar hugmyndir hafa verið settar fram um hagkvæmni nýrra lyfja sem vert er að skoða af því tilefni hvernig Íslendingar innleiða coxíb-lyfin. Samband notkunar nýrra lyfja og sjúkleika, dánartíðni og heilsutengds kostnaðar var skoðuð með hjálp gagnabanka um lyfjanotkun í Bandaríkjunum „1996 Medical Expenditure Panel Survey (MEPS)“ (55). Rannsóknin leiddi í ljós að einstaklingar sem notuðu ný lyf dóu síður og töpuðu færri vinnudögum en þeir sem notuðu eldri lyf. Markverðasta niðurstaðan var þó sú að heilsutengdur kostnaður annar en lyf var mun hærri hjá þeim sem notuðu gömul lyf langt umfram þann kostnað sem fylgdi notkun nýrra og dýrari lyfja (55). Fleiri rannsóknir hafa stutt þessar hugmyndir (56, 57) og ef þær reynast réttar þá eru Íslendingar á réttri leið en þeir þurfa kannski ekki að flýta sér alveg svona mikið við að taka upp ný lyf. Það þarf að taka öllum nýjum lyfjum með gát og huga að því að þau eru dýrust fyrstu árin og aukaverkanir koma ekki að fullu fram fyrr en eftir nokkur ár. Eftir stendur að íslenskir læknar þurfa að ráðleggja hverjum einstökum sjúklingi hvaða lyf henta best til verkjastillingar og til að gera það vel þarf að beita hefðbundnum klínískum aðferðum, skoðun og sjúkrasögu og jafnframt að kunna góð skil á kostum og göllum gamalla og nýrra gigtarlyfja. Flestir íslenskir sjúklingar eru vel upplýstir og geta tekið þátt í vali á gigtarlyfjum og er það vel við hæfi þar sem þeir greiða sjálfir um 85% af kostnaði coxíb-lyfja og 100% af kostnaði salílyfja. Ellilífeyrisþegar greiða um 25% af kostnaði coxíb-lyfja og 90% af kostnaði salílyfja. Það er klínísk reynsla höfundar að margir sjúklingar kjósa að taka á sig umframkostnað, vegna coxíb eða PPI lyfja, til að losna við óþægindi frá meltingarfærum sem fylgja salílyfjum.

Heimildir

1. Sigfússon E. Lyfjamál 115. Læknar COX? Læknablaðið 2003; 89: 545.
2. Committee E. Sales of analgesics and opioids (ACT -group MO1A, NO2A and NO2B) 2001. Health Statistics in the Nordic Countries. NOMESCO Publication 2002: 168-9.
3. Jóhannesson Þ. Aspirín. Acetýlsalicýlsýra og önnur salílyf. Læknablaðið 2000; 86: 755-68.
4. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature New Biology 1971; 231: 232-5.
5. Patrono C, Coller B, Dalen JE, FitzGerald GA, Fuster V, Gent M, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. Chest 2001; 119: 39S-63S.
6. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324: 71-86.
7. Garcia Rodriguez LA, Varas C, Patrono C. Differential effects of aspirin and non-aspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs in the primary prevention of myocardial infarction in postmenopausal women. Epidemiol 2000; 11: 382-7.
8. Shah AA, Þjóðleifsson B, Murray FE, Kay E, Barry M, Sigþórsson G, et al. Selective inhibition of COX-2 in humans is associated with less gastrointestinal injury: a comparison of nimesulide and naproxen. Gut 2001; 48: 339-46.
9. Solomon DH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. Arch Intern Med 2002; 162: 1099-104.
10. Wiklund I. Quality of life in arthritis patients using nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Can J Gastroenterol 1999; 13: 129-33.
11. McCarthy DM. Prevention and treatment of gastrointestinal symptoms and complications due to NSAIDs. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2001; 15: 755-73.
12. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. J Rheumatol 1999; 26: 18-24.
13. Schoen RT, Vender RJ. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. Am J Med 1989; 86: 449-58.

14. Cheatum DE, Arvanitakis C, Gumpel M, Stead H, Geis GS. An endoscopic study of gastroduodenal lesions induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clin Ther 1999; 21: 992-1003.
15. Blower AL, Brooks A, Fenn GC, Hill A, Pearce MY, Morant S, et al. Emergency admissions for upper gastrointestinal disease and their relation to NSAID use. Aliment Pharmacol Ther 1997; 11: 283-91.
16. Laine L, Connors LG, Reicin A, Hawkey CJ, Burgos-Vargas R, Schnitzer TJ, et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxíb use. Gastroenterology 2003; 124: 288-92.
17. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1999; 340: 1888-99.
18. Gunnarsson Í, Þjóðleifsson B, Oddsdóttir M, Magnússon J. Blæðingar í efri hluta meltingarvegar: Uppgjör á Landspítala 1994. Læknablaðið 1997; 83: 226-7.
19. Bjarnason I HJ, MacPherson AJ, Russell AS. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. Gastroenterology 1993; 104: 1832-47.
20. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. Ann Intern Med 1994; 121: 289-300.
21. Morgan TO, Anderson A, Bertram D. Effect of indomethacin on blood pressure in elderly people with essential hypertension well controlled on amlodipine or enalapril. Am J Hypertens 2000; 13: 1161-7.
22. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. Arch Intern Med 1993; 153: 477-84.
23. Polonia J, Boaventura I, Gama G, Camoes I, Bernardo F, Andrade P, et al. Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on renal function and 24h ambulatory blood pressure-reducing effects of enalapril and nifedipine gastrointestinal therapeutic system in hypertensive patients. J Hypertens 1995; 1: 925-31.
24. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, Harper SE, Zhao PL, Quan H, et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rófecoxíb compared with NSAIDs. JAMA 1999; 282: 1929-33.
25. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rófecoxíb and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. N Engl J Med 2000; 343: 1520-8.
26. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxíb vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxíb Long-term Arthritis Safety Study. JAMA 2000; 284: 1247-55.
27. Laine L, Bombardier C, Hawkey CJ, Davis B, Shapiro D, Brett C, et al. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. Gastroenterology 2002; 123: 1006-12.
28. Juni P RA, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? Adequate analysis of the CLASS trial indicates that this may not be the case. BMJ 2002; 324: 1287-8.
29. Whelton A, Fort JG, Puma JA, Normandin D, Bello AE, Verburg KM. Cyclooxygenase-2--specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxíb and rófecoxíb in older hypertensive osteoarthritis patients. Am J Ther 2001; 8: 85-95.
30. Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. Arch Intern Med 2000; 160: 2093-9.
31. Wolfe MM. Risk factors associated with the development of gastroduodenal ulcers due to the use of NSAIDs. Int J Clin Pract 2003; 135: 32-7.
32. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. BMJ 2000; 321: 1183-7.
33. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. JAMA 2001; 286: 954-9.
34. Arber N. Do NSAIDs prevent colorectal cancer? Can J Gastroenterol 2000; 14: 299-307.
35. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW, Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. N Engl J Med 1991; 325: 1593-6.
36. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Willett WC. Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. Ann Intern Med 1994; 121: 241-6.
37. Smalley W, Ray WA, Daugherty J, Griffin MR. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and incidence of colorectal cancer: a population-based study. Arch Intern Med 1999; 159: 161-6.
38. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. N Engl J Med 2003; 348: 891-9.
39. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. N Engl J Med 2003; 348: 883-90.
40. Collet JP, Sharpe C, Belzile E, Boivin JF, Hanley J, Abenhaim L. Colorectal cancer prevention by non-steroidal anti-inflammatory drugs: effects of dosage and timing. Br J Cancer 1999; 81: 62-8.
41. Garcia-Rodriguez LA, Huerta-Alvarez C. Reduced risk of colorectal cancer among long-term users of aspirin and non-aspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. Epidemiol 2001; 12: 88-93.
42. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, et al. The effect of celecoxíb, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. N Engl J Med 2000; 342: 1946-52.
43. Imperiale T. Aspirin and the Prevention of Colorectal Cancer. N Engl J Med 2003; 348.
44. Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JI, Zhao WW, Yu SS, Woods EM, et al. Treatment of osteoarthritis with celecoxíb, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. Mayo Clin Proc 1999; 74: 1095-105.
45. Frank McKenna AW, Justus J. Fiechtner, Alfonso E. Bello, John G. Fort. COX-2 Specific Inhibitors in the Management of Osteoarthritis of the Knee: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind Study. J Clin Rheumatol 2001; 7: 151-9.
46. Dougados M, Behier JM, Jolchine I, Calin A, van der Heijde D, Olivieri I, et al. Efficacy of celecoxíb, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. Arthritis Rheum 2001; 44: 180-5.
47. McKenna F, Borenstein D, Wendt H, Wallemark C, Lefkowith JB, Geis GS. Celecoxíb versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. Scand J Rheumatol 2001; 30: 11-8.
48. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. N Engl J Med 1998; 338: 727-34.
49. Chan FK SJ. Role of acid suppressants in prophylaxis of NSAID damage. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2001; 15: 433-45.
50. Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, et al. Celecoxíb versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. N Engl J Med 2002; 347: 2104-10.
51. Þjóðleifsson B, Cockburn I. Review article: rabeprazole's tolerability profile in clinical trials. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13 (Suppl 5): 17-23.
52. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, Maton P, Breiter JR, Hwang C, et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. Am J Gastroenterol 2001; 96: 656-65.
53. Yeomans ND, Jones R, Scheiman JM, Langstrom G , Lamm M, et al. Esomeprazole provides effective control of NSAID-associated upper GI symptoms in patients continuing to take NSAIDs. American Gastroenterology Association meeting. Orlando May 2003: Abstract 796.
54. Hawkey CJ, Jones R, Scheiman JM, Langstrom G , Lamm M, et al. Esomeprazole improves quality of life in patients with upper GI symptoms associated with long term NSAID therapy. American Gastroenterology Association meeting. Orlando May 2003: Abstract 795.
55. Lichtenberg FR. Are the benefits of newer drugs worth their cost? Evidence from the 1996 MEPS. Health Aff (Millwood) 2001; 25: 241-51.
56. Lichtenberg FR. New drugs and lower costs. Am J Health Syst Pharm 2002; 59: 1894-5; author reply 1895.
57. Lichtenberg FR. Do (more and better) drugs keep people out of hospitals? Am Econ Rev 1996; 86: 384-8.