

POURQUOI PAS UN AINS ?

Hélène Beloeil

Service Anesthésie-Réanimation 1, CHU Pontchaillou, 2 avenue Henri le Guilloux – 35033 Rennes cedex 09

INTRODUCTION

Le bénéfice apporté par les inhibiteurs des cyclo-oxygénases (COX) de type 1 et/ou 2 c'est-à-dire les anti-inflammatoires (AINS), prescrits en péri opératoire a été largement démontré. En comparaison aux autres analgésiques non morphiniques (ANM), les AINS traditionnels (AINS-T) permettent une analgésie accompagnée de l'épargne morphinique la plus importante (environ de 16 mg soit proche de 50 %) et d'une réduction des effets secondaires de la morphine (comme les nausées et les vomissements) [1, 2]. Malgré cette efficacité remarquable, leur utilisation est parfois limitée par les risques d'effets secondaires rares mais pouvant avoir des conséquences graves comme la survenue d'une hémorragie. Ces effets indésirables étant principalement dus à l'inhibition de la COX-1, la découverte des inhibiteurs spécifiques de la COX-2 (ISCOX-2) avait fait espérer l'arrivée du médicament antalgique « parfait ». On sait, aujourd'hui, qu'il n'en est rien. La mise en évidence par différentes études réalisées en péri-opératoire [3] et chez des patients traités au long cours [4], d'effets pro thrombotiques des ISCOX-2 a freiné leur expansion et reposé la question de la sécurité cardio-vasculaire des AINS-T.

Le but de ce texte est de faire la synthèse des bénéfices et des risques associés à la prescription d'AINS-T et d'ISCOX-2 en péri opératoire.

1. SÉLECTIVITÉ DE L'INHIBITION DE COX

Depuis les travaux de Nussmeier et al [3] ayant mis en évidence un risque cardiovasculaire élevé lors de l'utilisation ISCOX-2 en postopératoire de chirurgie cardiaque, la prescription d'AINS-T tend à progresser. Cependant, l'idée que les AINS-T et les ISCOX2 ont des effets cardiovasculaires différents est fautive. Elle sous entend que les AINS-T inhibent moins la COX-2 que les ISCOX-2, ce qui est fondamentalement faux. Par exemple, le kétorolac est, in vitro, un inhibiteur puissant de COX-1 mais aussi un inhibiteur de COX-2 plus puissant que la plupart des ISCOX-2. Indépendamment de leur sélectivité mesurée in vitro, tous les AINS-T et les ISCOX-2 sont utilisés à des doses inhibant significativement COX-2. C'est,

en effet, cette inhibition qui produit les effets antalgiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques recherchés. Ainsi, aux doses usuelles, les AINS-T et les ISCOX-2 entraînent une inhibition de 80 % de COX-2. Il est important de se rappeler que c'est le degré d'inhibition de COX-1 qui différencie les AINS-T et les ISCOX-2. Les ISCOX-2 sont finalement des épargneurs de COX-1 en comparaison aux AINS-T. Cette sélectivité vis-à-vis de l'inhibition de COX-1 va déterminer les effets gastro-intestinaux et antiagrégants des AINS-T. En revanche, l'inhibition de COX-2 détermine le risque thrombotique et cardio-vasculaire des AINS-T et des ISCOX-2 (Tableau I).

Tableau I

Propriétés des Anti-inflammatoires non stéroïdiens traditionnels (AINS-T) et des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (ISCOX-2) :

PGI2 = prostaglandine I2, TXA2 = thromboxane A2. Adapté d'après Warner [5].

| Effets | AINS-T | ISCOX2 | Enzyme cible |
|---|--------|--------|--------------|
| Anti-inflammatoire | Oui | Oui | COX-2 |
| Analgésique | Oui | Oui | COX-2 |
| Antipyrétique | Oui | Oui | COX-2 |
| Augmentation de la pression artérielle | Oui | Oui | COX-2 |
| Réduction de l'élimination urinaire des métabolites de PGI2 | Oui | Oui | COX-2 |
| Réduction de l'élimination urinaire des métabolites de TXA2 | Oui | Non | COX-1 |
| Inhibition des plaquettes | Oui | Non | COX-1 |
| Augmentation du temps de saignement | Oui | Non | COX-1 |
| Toxicité gastro-intestinale | Oui | Non | COX-1 |
| Toxicité rénale | Oui | Oui | COX-1/2 |

2. POURQUOI UN AINS ?

2.1. EFFET ANALGÉSIQUE, ANTIPYRÉTIQUE, ANTI-INFLAMMATOIRE, ANTI-HYPERALGÉSIQUE

La première raison pour prescrire un AINS en postopératoire est sa puissance analgésique largement démontrée et supérieure aux autres ANM. Depuis les travaux de Kehlet sur l'analgésie balancée et l'importance démontrée de l'épargne morphinique, la prescription d'AINS dans l'analgésie postopératoire est en augmentation. Dans le contexte inflammatoire du postopératoire, les AINS permettent en effet une épargne en morphine d'environ 50 % qui se traduit par une diminution des nausées et des vomissements postopératoires, de la sédation et de la durée de l'iléus postopératoire mais aussi une amélioration des scores de douleur [2]. Cette épargne morphinique est la plus intéressante si l'on compare aux autres ANM utilisés en pratique courante (néfopam, paracétamol). L'épargne en morphine tout comme les effets secondaires sont dose-dépendants. Des études animales ont montré une synergie de l'association AINS-morphine. Les dernières recommandations de la SFAR sur la prise en charge de la douleur postopératoire recommandent très clairement d'associer un AINS à la morphine [6]. Associés au paracétamol ou au néfopam, ils permettent une synergie et un bénéfice analgésique intéressant démontré lors d'études cliniques. L'efficacité

analgésique des ISCOX-2 a également été montrée en postopératoire de chirurgie cardiaque et non cardiaque [7, 8].

Cette activité analgésique est associée à des effets anti hyperalgésiques montrés chez l'animal et chez le volontaire sain. Les études ayant montré une réduction du risque de chronicisation de la douleur postopératoire ne sont, aujourd'hui plus exploitables. On peut supposer que, comme pour d'autres médicaments anti hyperalgésiques (par exemple, la kétamine), les AINS pourraient limiter la chronicisation de la douleur. Les données validées manquent cependant.

2.2. PRÉVENTION DU CANCER

Le rôle favorisant des prostaglandines en particulier et de l'inflammation en général dans l'immunomodulation et la croissance tumorale est bien connu. Il est alors logique de penser que les AINS pourraient être bénéfiques en chirurgie carcinologique : ils augmentent l'activité natural killer et ralentissent la croissance tumorale chez l'animal et chez l'homme. L'indométacine, un AINS non sélectif, réduit les effets pro tumoraux de la chirurgie et de la douleur chez le rat. Lors d'une prise au long cours, des études rétrospectives ou cas témoins ont montré que les AINS diminueraient le risque de cancer du sein [9] et de cancer colorectal [10]. En péri opératoire et donc lors d'une prise de courte durée, une étude rétrospective portant sur 327 patientes opérées de cancer du sein a mis en évidence que le risque de récurrence de la tumeur était moindre si les patientes avaient reçu du kétorolac en per opératoire [11].

2.3. EFFET SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL : MALADIE D'ALZHEIMER ET PARKINSON

Des études observationnelles très encourageantes publiées au début des années 2000 avaient montré que la prise au long cours (supérieur à 2 ans) d'AINS protégeait contre la maladie d'Alzheimer [12]. Cependant des études cliniques plus récentes n'ont pas toujours retrouvé ces résultats.

L'intérêt des AINS dans une autre maladie neuro-inflammatoire, la maladie de Parkinson, a également été rapporté. Plusieurs études et méta analyses [13] ont mis en évidence un effet protecteur contre le risque de développer une maladie de Parkinson chez les patients traités au long cours par des AINS.

3. POURQUOI PAS D'AINS ?

3.1. EFFETS GASTRO-INTESTINAUX

L'enzyme COX-1 est exprimée dans tout le tractus gastro-intestinal. Les prostaglandines produites par COX-1 ont des effets gastro-protecteurs bien connus. Les ISCOX-2 de part leur moindre effet sur COX-1 sont peu gastro-toxiques. Ceci a été montré dans de larges études cliniques chez des patients traités par AINS au long cours [14]. Les facteurs de risques d'évènements gastro-intestinaux lors d'un traitement au long cours sont l'âge supérieur à 65 ans, les antécédents d'ulcère et la prise d'aspirine concomitante [15]. Le tractus gastro-intestinal n'est cependant pas totalement dépourvu de COX-2. Son expression dans la muqueuse gastrique a été décrite chez le lapin. De plus, lors de la formation d'un ulcère, COX-2 pourrait être exprimée et participer à la cicatrisation.

Lors de l'administration d'AINS-T sur une très courte durée, le risque d'évènement grave gastro-intestinal semble très faible [16]. Les facteurs de risques

décrits sont un âge supérieur à 75 ans et une durée de traitement supérieure à 5 jours [16]. Dans une méta analyse publiée en 2005, Elia et al [1] retrouvaient 2,3 % de saignement d'origine digestive après la prise d'AINS-T et 0,7 % avec les ISCOX-2. Dans les deux cas, ces résultats n'étaient pas significativement différents du groupe contrôle. Bien que des lésions muqueuses soient visibles en fibroscopie dès une semaine de traitement, les complications décrites en postopératoire sont essentiellement mineures (dyspepsie, nausées) et décrites avec les AINS-T et les ISCOX-2. L'adjonction d'un inhibiteur de la pompe à protons à un traitement par AINS-T permet de limiter ces lésions y compris lors d'un traitement court de 5 jours [17]. Au final, le bénéfice des ISCOX-2 en terme de protection gastrique est surtout intéressant pour les traitements au long cours, la toxicité gastrique des AINS-T posant peu de problèmes lors d'une prescription de courte durée en postopératoire.

3.2. RISQUE HÉMORRAGIQUE

L'inhibition de COX-1 entraîne une réduction de la production de thromboxane A2 et donc une modification de l'hémostase primaire avec un allongement du temps de saignement. Dans le contexte péri-opératoire, la traduction clinique en terme de risque hémorragique est variable. Le rapport Strom [16] concernant 4766 patients traités par kétorolac et ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale a retrouvé un risque de saignement sérieux (nécessitant transfusion ou réintervention) de 1,9 %, non différent de la population témoin. Le saignement du site opératoire était à l'origine d'un seul décès dans la population traitée contre trois dans la population témoin. Le risque était augmenté chez les patients de plus de 75 ans et traités pendant plus de 5 jours. Dans une méta analyse plus récente [1], l'incidence du saignement au site opératoire était significativement plus importante (1,7 % vs 0,2 % dans le groupe contrôle) chez les patients traités par AINS-T. Dans 5 des 9 études concernées par cette méta analyse, des saignements ayant eu des conséquences cliniques étaient décrits (transfusion, réintervention). Bien que les AINS-T augmentent le risque de saignement au site opératoire, l'incidence de cette complication reste faible. Par ailleurs, une importante étude randomisée comparant le kétorolac, le diclofénac et le kétoprofène n'a pas mis en évidence de différence dans le risque de saignement [18]. Dans certaines chirurgies, comme l'amygdalectomie, ce risque hémorragique peut être considéré comme supérieur au bénéfice rendu par les AINS-T. Bien qu'il existe des résultats contradictoires [19], plusieurs études et méta analyses ont montré que les AINS-T augmentent le risque de réintervention pour saignement postopératoire après amygdalectomie [20].

Aucun saignement n'a été rapporté chez les patients traités par ISCOX-2 dans la méta analyse d'Elia [1]. Le célécoxib, dans une étude randomisée, s'est montré aussi efficace que le kétoprofène en terme d'analgésie postopératoire après amygdalectomie et avec moins de réintervention chirurgicale [21]. Des résultats identiques ont été rapportés après chirurgie gynécologique et mammaire [22].

3.3. EFFETS RÉNAUX

Les prostaglandines régulent le tonus vasculaire et le flux sanguin maintenant une fonction rénale normale. Les 2 isoformes de COX sont impliquées dans la physiologie rénale. La rétention sodée associée à l'administration d'AINS est secondaire à l'inhibition de COX-2 alors que la baisse de filtration glomérulaire est associée à l'inhibition de COX-1. La néphrotoxicité des AINS-T [23] et des

ISCOX-2 [24] lors des traitements de longue durée semble équivalente. Plusieurs méta analyses conduites en péri-opératoire ont montré que les AINS-T induisent une réduction mineure de la fonction rénale sans conséquence clinique en postopératoire chez les patients ayant une fonction rénale normale [25, 26]. Le risque rénal des ISCOX-2 en péri-opératoire est encore mal connu. Les données manquent. Les résultats de la méta analyse d'Elia et al [1] rapportaient un risque significativement plus important de dysfonction rénale postopératoire lors d'un traitement de courte durée avec un ISCOX-2 par rapport à un placebo.

Au final, non seulement les contre-indications mais aussi les posologies et la durée du traitement (2 à 5 jours) doivent être impérativement respectées. Chez le patient âgé, la demi-vie d'élimination et la clairance des AINS sont diminuées. Il convient donc d'être prudent en diminuant les doses de 25 à 50 % et en augmentant l'intervalle entre deux doses. Ces précautions prises, il faut savoir que le risque rénal reste le problème majeur de la prescription des AINS chez le sujet âgé. Le risque rénal lié aux AINS chez ces patients dont la fonction rénale est déjà précaire est augmenté dans des situations d'hypovolémie et de diminution de la perfusion rénale, souvent présentes lors d'une anesthésie. La déshydratation très souvent présente chez ces patients et un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion sont d'autres facteurs favorisant la dégradation de la fonction rénale. Selon les recommandations du Royal College of Anaesthetists Britannique, une clairance de la créatinine estimée inférieure à 50ml/min doit être une contre-indication à la prescription d'AINS.

3.4. EFFETS CARDIOVASCULAIRES

Depuis la publication des résultats contradictoires des études VIGOR [14] et CLASS [27] il y a 10 ans, une littérature très abondante alimente le débat sur les risques cardio-vasculaires associés à la prise d'AINS. Lors d'un traitement chronique par AINS-T ou par ISCOX-2, de nombreuses études [28] et méta analyses [4] ont bien rapporté une augmentation du risque thrombotique pour les deux thérapeutiques. Il est important de rappeler ici que le risque thrombotique existe avec les AINS-T et les ISCOX-2. Ce risque lié à l'inhibition de COX-2 est dose dépendant et retrouvé de façon équivalente pour tous les AINS. En effet, les AINS-T n'inhibent pas moins la COX-2 que les ISCOX-2. Cependant tous les AINS ne sont pas équivalents. Certaines études ont ainsi retrouvé un risque plus faible avec le naproxène [4]. Pour les ISCOX-2 actuellement disponibles, le lumiracoxib ne semblerait pas être associé à un risque augmenté [29] mais il a été retiré du marché dans certains pays en raison d'une toxicité hépatique. Une importante méta-analyse récente incluant 116429 patients confirme des profils différents suivants les médicaments : le risque d'infarctus du myocarde est le plus élevé avec le rofécoxib, l'ibuprofène est associé à un risque ratio de 3,36 (IC 95% : 1-11,6) pour les AVC [46].

Au final, le risque cardiovasculaire mais également le risque gastro-intestinal des AINS-T est dose dépendant [4]. Des fortes doses d'AINS-T étant contre indiquées par les effets gastriques, l'incidence des évènements cardiovasculaires en sera d'autant limitée. Pour les ISCOX-2, le risque cardiovasculaire est également dose-dépendant et des doses plus importantes peuvent être utilisées en pratique clinique en raison de l'absence de risque gastrique. Ainsi, le rofécoxib administré à faibles doses (moins de 25mg) présente un risque équivalent à celui de l'ibuprofène, du diclofénac ou du naproxène. Utilisé à plus fortes doses, le

risque d'infarctus du myocarde devient significativement plus important [30]. Ce risque cardiovasculaire associé aux AINS est particulièrement significatif chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde : les ISCOX-2 quelle que soit la dose et les AINS-T augmentent la mortalité chez ces patients à risque [31].

Par ailleurs, les AINS augmentent la pression artérielle [32] et aggravent l'insuffisance cardiaque. La prise d'AINS (y compris d'ISCOX-2) au long cours est associée à un risque jusqu'à deux fois plus élevé d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez les patients âgés [33]. Certaines études ont cependant suggéré un effet moindre du célécoxib [33]. Une étude récente a mis en évidence que les patients âgés traités par AINS (y compris pour un traitement de courte durée c'est-à-dire inférieur à 14 jours) présentaient des modifications échocardiographiques (fraction de raccourcissement réduite, augmentation des volumes télé systolique et télé diastolique du ventricule gauche) [34].

Sur le plan physiopathologique, plusieurs mécanismes sont impliqués : 1) Les AINS et les ISCOX-2 diminuent de façon dose dépendante la sécrétion urinaire des métabolites de la prostaglandine I₂ ; ce qui serait associé à une augmentation du risque thrombotique ; 2) Les AINS et les ISCOX-2 augmentent de façon dose-dépendante la pression artérielle ce qui augmente le risque thrombotique et enfin 3) l'inhibition de COX-1 par les AINS-T réduit l'activité plaquettaire (via l'inhibition du thromboxane A₂) ce qui réduit le risque thrombotique.

3.4.1. QU'EN EST-IL EN PÉRI-OPÉRATOIRE ?

Suite aux résultats de l'étude de Nussmeier et al publiée en 2005 [3] rapportant un risque d'évènement cardiovasculaire très augmenté chez les patients traités par parecoxib et valdecoxib après chirurgie cardiaque, la sécurité de l'emploi des ISCOX-2 en péri opératoire a été remise en cause. Le vademecoxib a été retiré du marché en 2005. L'agence de sécurité sanitaire américaine (FDA) a depuis émis un avis contre indiquant les AINS-T et les ISCOX-2 après chirurgie cardiaque. En chirurgie non cardiaque, plusieurs études [7] et une méta analyse [35] incluant 32 études n'ont pas montré d'augmentation du risque cardiovasculaire avec l'utilisation des ISCOX-2 en postopératoire par rapport au placebo. Il faut rappeler ici que la douleur est un facteur de risque bien défini d'ischémie myocardique postopératoire et que l'analgésie permet d'en réduire l'incidence. Beattie et al [36] avaient montré que la réduction des scores de douleur grâce à une analgésie multimodale comprenant du kétorolac était associée à une réduction des ischémies myocardiques après chirurgie orthopédique.

4. ASPIRINE ET AINS

Est-il licite de prescrire des AINS à visée analgésique en postopératoire de chirurgie non cardiaque chez un patient traité au long cours par aspirine ?

L'administration concomitante d'aspirine à faibles doses et d'ibuprofène réduit la protection myocardique apportée par la prescription d'aspirine. En effet, l'inhibition irréversible de l'agrégation plaquettaire induite par l'aspirine est inhibée par l'ibuprofène réduisant ainsi la protection cardiovasculaire de l'aspirine [37]. Il a été montré que ceci n'était pas un effet de classe médicamenteuse ; le rofecoxib (ISCOX-2), le diclofenac et l'acétaminophène ne modifiant pas la pharmacologie de l'aspirine [37, 38]. Il faut rappeler que l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par les AINS-T étant seulement temporaire (contrairement à l'aspirine), ils ne confèrent pas de protection cardiovasculaire. Pour les ISCOX-2, une étude

animale récente a montré que le celecoxib interfère avec l'aspirine et pourrait supprimer l'effet protecteur cardiovasculaire de l'aspirine [39].

Au final, il semble donc que l'association aspirine et AINS (traditionnels ou sélectifs) puisse aggraver le risque d'évènements cardiovasculaires. Dans l'attente, de données plus probantes, il pourra être conseillé de ne pas administrer d'AINS en postopératoire chez un patient traité par aspirine.

4.2. RISQUE SEPTIQUE

Une augmentation du risque de complications infectieuses est parfois redoutée chez les patients recevant un AINS. Il existe un risque de cellulite chez les enfants atteints de varicelle [40]. En dehors de ce contexte, des études portant sur de larges cohortes n'ont pas mis en évidence d'aggravation de la morbidité ou de la mortalité lors de l'administration d'AINS chez des patients en sepsis [41]. L'étude de Ott et al [42] en chirurgie cardiaque avait rapporté une augmentation significative des infections sternales dans le groupe traité par ISCOX-2. Une des hypothèses pour expliquer ceci, était le fait que le traitement pouvait masquer les signes d'infection. La relation de cause à effet entre AINS et infection n'est au final pas clairement établie; la prise d'AINS apparaissant être plus un « marqueur » associé qu'un facteur favorisant une infection grave.

4.3. EFFET SUR L'OS

L'inhibition des prostaglandines (par les AINS, par exemple) retarde la formation osseuse. Ces effets seraient liés à l'inhibition de COX-2. Leur utilisation a été proposée pour diminuer la formation de cal osseux après chirurgie prothétique de hanche. Les AINS réduisent effectivement la formation de cal osseux visibles radiologiquement [43] cependant ceci n'est pas associé à un bénéfice clinique [44]. A contrario, leur emploi serait remis en cause lors de chirurgies nécessitant une bonne consolidation osseuse comme la chirurgie du rachis ou la chirurgie traumatique [45]. Les études sont surtout expérimentales et les preuves cliniques manquent cependant.

CONCLUSION

Pourquoi pas un AINS ?

L'arsenal thérapeutique disponible dans la gestion de la douleur postopératoire est, au final assez pauvre. Les AINS sont une classe de médicaments indispensables à la bonne conduite d'une analgésie multimodale. Leurs bénéfices sont multiples et bien démontrés. Ce ne sont, malgré tout, pas des médicaments parfaits. Ils possèdent des effets secondaires et des contre-indications qu'il est impératif de connaître et de respecter afin de maintenir la balance bénéfice/risque du côté du bénéfice pour le patient. Enfin, l'arrivée de nouveaux AINS, présentant potentiellement peu ou pas de risques gastriques, se profile avec les AINS libérateurs de NO et les inhibiteurs mixtes de COX et de LOX (lipooxygénase).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Elia, N., C. Lysakowski, and M.R. Tramer, Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology*, 2005;103:1296-304

- [2] Marret, E., et al., Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*, 2005;102:1249-60
- [3] Nussmeier, N.A., et al., Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med*, 2005;352: 1081-91
- [4] Kearney, P.M., et al., Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 2006;332(7553):1302-8
- [5] Warner, T.D. and J.A. Mitchell, COX-2 selectivity alone does not define the cardiovascular risks associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*, 2008;371(9608):270-3
- [6] Fletcher, D. and F. Aubrun, [Long texts for the formalized recommendation of experts on management of postoperative pain]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2009;28(1) 1-2.
- [7] Nussmeier, N.A., et al., Safety and efficacy of the cyclooxygenase-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after noncardiac surgery. *Anesthesiology*, 2006. 104(3) 518-26
- [8] Riest, G., et al., Preventive effects of perioperative parecoxib on post-discectomy pain. *Br J Anaesth*, 2008;100(2) 256-62
- [9] Ashok, V., et al., Selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors and breast cancer risk. *Breast*, 2010. Epub ahead of print
- [10] Routine aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the primary prevention of colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 2007;146(5) 361-4
- [11] Forget, P., et al., Do intraoperative analgesics influence breast cancer recurrence after mastectomy? A retrospective analysis. *Anesth Analg*. 110(6) 1630-5
- [12] in t'Veld, B.A., et al., Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2001;345(21):1515-21
- [13] Gagne, J.J. and M.C. Power, Anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson disease: a meta-analysis. *Neurology*. 74(12) 995-1002
- [14] Bombardier, C., et al., Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med*, 2000;343(21):1520-8
- [15] Laine, L., et al., Risk factors for NSAID-associated upper GI clinical events in a long-term prospective study of 34 701 arthritis patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 32(10):1240-8
- [16] Strom, B.L., et al., Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A postmarketing surveillance study. *JAMA*, 1996; 275(5):376-82
- [17] Desai, J.C., et al., Primary prevention of adverse gastroduodenal effects from short-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs by omeprazole 20 mg in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci*, 2008. 53(8):2059-65
- [18] Forrest, J.B., et al., Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *Br J Anaesth*, 2002; 88(2):227-33
- [19] Cardwell, M., G. Siviter, and A. Smith, Non-steroidal anti-inflammatory drugs and perioperative bleeding in paediatric tonsillectomy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(2) CD003591
- [20] Marret, E., et al., Effects of postoperative nonsteroidal antiinflammatory drugs on bleeding risk after tonsillectomy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*, 2003;98(6)1497-502
- [21] Niskanen, E., et al., Celecoxib and ketoprofen for pain management during tonsillectomy: a placebo-controlled clinical trial. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005; 132(2)287-94
- [22] Hegi, T.R., et al., Effect of rofecoxib on platelet aggregation and blood loss in gynaecological and breast surgery compared with diclofenac. *Br J Anaesth*, 2004; 92(4)523-31

- [23] Whelton, A., Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med*, 1999;106(5B):13S-24S
- [24] Zhang, J., E.L. Ding, and Y. Song, Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA*, 2006;296(13):1619-32
- [25] Acharya, M. and J. Dunning, Does the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs after cardiac surgery increase the risk of renal failure? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010;11(4):461-7
- [26] Lee, A., et al., Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative renal function in adults with normal renal function. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; 18(2):CD002765
- [27] Silverstein, F.E., et al., Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*, 2000; 284(10):1247-55
- [28] Solomon, S.D., et al., Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med*, 2005; 352(11):1071-80
- [29] Farkouh, M.E., et al., Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet*, 2004;364(9435):675-84
- [30] Graham, D.J., et al., Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet*, 2005;365(9458):475-81
- [31] Gislason, G.H., et al., Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation*, 2006;113(25):2906-13
- [32] Pope, J.E., J.J. Anderson, and D.T. Felson, A meta-analysis of the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med*, 1993;153(4): 477-84
- [33] Mamdani, M., et al., Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet*, 2004; 363(9423):1751-6
- [34] van den Hondel, K.E., et al., Effects of short-term NSAID use on echocardiographic parameters in elderly people: a population-based cohort study. *Heart*, 2010. Epub ahead of print.
- [35] Schug, S.A., et al., Cardiovascular safety of the cyclooxygenase-2 selective inhibitors parecoxib and valdecoxib in the postoperative setting: an analysis of integrated data. *Anesthesia Analgesia*, 2009;108(1): 299-307
- [36] Beattie, W.S., et al., The addition of continuous intravenous infusion of ketorolac to a patient-controlled analgetic morphine regime reduced postoperative myocardial ischemia in patients undergoing elective total hip or knee arthroplasty. *Anesth Analg*, 1997;84(4):715-22
- [37] Catella-Lawson, F., et al., Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*, 2001; 345(25):1809-17
- [38] Schuijt, M.P., et al., The interaction of ibuprofen and diclofenac with aspirin in healthy volunteers. *Br J Pharmacol*, 2009;157(6):931-4
- [39] Rimon, G., et al., Coxibs interfere with the action of aspirin by binding tightly to one monomer of cyclooxygenase-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010;107(1):28-33
- [40] Mikealoff, Y., A. Kezouh, and S. Suissa, Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of severe skin and soft tissue complications in patients with varicella or zoster disease. *Br J Pharmacol*, 2008;65(2):203-9

- [41] Bernard, G.R., et al., The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med*, 1997;336(13):912-8
- [42] Ott, E., et al., Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003;125(6):1481-92
- [43] Fransen, M. and B. Neal, Non-steroidal anti-inflammatory drugs for preventing heterotopic bone formation after hip arthroplasty. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(3):p. CD001160.
- [44] Fransen, M., et al., Safety and efficacy of routine postoperative ibuprofen for pain and disability related to ectopic bone formation after hip replacement surgery (HIPAID): randomised controlled trial. *BMJ*, 2006;333(7567):519
- [45] Vuolteenaho, K., T. Moilanen, and E. Moilanen, Non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase-2 and the bone healing process. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2008;102(1):10-4
- [46] Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, Egger M, Jüni P. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BJM* 2011(jan 11);342:c7086