

ORIGINAL BREVE**RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADO AL CONSUMO DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS. ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVO EN UN ÁREA DE SALUD, 2008-2012**

José Luis Sánchez Serrano (1), José María Tenias Burillo (2), Ángel Arias Arias (3), María Isabel Muñoz Carreras (1) y Juan Carlos Valenzuela Gámez (1).

(1) Servicio de Farmacia Gerencia Atención Integrada de Alcázar de San Juan. Ciudad Real

(2) Unidad Docente Multiprofesional de Atención Familiar y Comunitaria. Escuela Valenciana de Estudios de la Salud (EVES). Valencia

(3) Servicio de Investigación, Docencia y Formación Gerencia de Atención Integrada de Alcázar de San Juan. Ciudad Real.

RESUMEN

Fundamentos: Desde el ensayo clínico VIGOR cuyos resultados asociaron el uso del medicamento rofecoxib a la ocurrencia de eventos cardiovasculares se ha observado un aumento en patologías cardiovasculares asociadas al uso de antiinflamatorios no esteroideos. El objetivo de esta investigación fue evaluar el impacto cardiovascular asociado al consumo de antiinflamatorios en un Área de Salud de Castilla La-Mancha (España).

Métodos: Estudio retrospectivo de cohortes de base poblacional en un área de salud del periodo 2008-2012. Se incluyó a todos los pacientes mayores de 18 años (116.686). El análisis estadístico se realizó estimando las incidencias de síndrome coronario agudo en relación al tiempo de exposición. Se calculó el riesgo relativo (RR) asociado al consumo de antiinflamatorios no esteroideos se modelizó mediante regresión de Poisson, ajustando por edad y sexo. También se calculó la Dosis Habitante Día (DHD) mediante la Dosis Diaria Definida.

Resultados: La asociación entre el síndrome coronario agudo y el consumo de antiinflamatorios fue positiva (RR 3,64; IC95% 2,94-4,52; $p<0,001$). El riesgo cardiovascular fue mayor en las alcanonas (RR 18; IC95% 2,53-127; $p=0,004$), seguido de los propionicois como el ibuprofeno (RR 2,58; IC95% 2,16-3,69; $p<0,001$), además es el único grupo que es tiempo-dependiente. En tercer lugar los arilacéticos (RR 1,88; IC95% 1,6-2,22; $p<0,001$) y por último los coxib (RR 1,55; IC95% 1,25- 1,92; $p<0,001$). En los demás antiinflamatorios no se observó aumento de riesgo cardiovascular.

Conclusiones: El consumo de antiinflamatorios se asocia a un mayor riesgo de sufrir un síndrome coronario agudo sobretudo en los considerados como tradicionales, lo que sugiere que no se deberían tomar ni durante tiempo prolongado ni a altas dosis.

Palabras clave: Antiinflamatorios no esteroideos. Síndrome Coronario Agudo. Estudio de cohorte. Efectos adversos.

Correspondencia

José Luis Sánchez Serrano
Servicio de Farmacia
Gerencia de Atención Integrada de Alcázar de San Juan
Avenida Constitución 3, 13600, Alcázar de San Juan
joluiss@sescam.jccm.es

ABSTRACT**Cardiovascular Risk Associated with the Use of non Steroidal Anti-inflammatory Drugs. Cohort Study**

Background: Since the clinical trial VIGOR, in which the use of rofecoxib was proved to be connected to a larger number of cardiovascular accidents, an increase of cardiovascular diseases connected to the use of non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs has been observed. This study intends to evaluate cardiovascular impact related to the use of non steroidal anti-inflammatory drugs in a Health Care Area in Castilla La Mancha (Spain).

Method: A retrospective observational study of clinical cohort during 5 years is done in which all patients older than 18 years ($n = 116\ 686$) was included. The statistical analysis was done estimating the incidence of acute coronary syndrome in relation to the exposure time. The risk associated with the consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs was made by Poisson regression adjusting by sex and age. Calculation of the Daily Inhabitants Doses by means of the Defined Daily Doses, through DIGITALIS program of pharmaceutical consumption.

Results: The connection between acute coronary syndrome and the use of anti-inflammatory drugs was positive (RR 3,64; IC95% 2,94 a 4,52; $p<0,001$). The cardiovascular risk was higher in alcanones (RR 18; IC95% 2,53 a 127; $p=0,004$), followed by propionicois as ibuprofen (RR 2,58; IC95% 2,16 a 3,69; $p<0,001$), it is also the only group that is time-dependent. Thirdly arylacetic (RR 1,88; IC95% 1,6 a 2,22; $p<0,001$) and finally the coxib (RR 1,55; IC95% 1,25 a 1,92; $p<0,001$), in others antiinflammatory no increased cardiovascular risk was observed.

Conclusions: The use of non steroidal anti-inflammatory drugs has been connected to a higher risk of cardiovascular accidents, suggesting that not during prolonged or high-dose or should take.

Keywords: Anti-Inflammatory Agents. Non-Steroidal. Acute Coronary Syndrome. Cohort Studies

INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se encuentran entre los grupos de fármacos más prescritos y consumidos en el mundo, con cifras que alcanzan hasta un 10 % del total de prescripciones¹, sin contar con el porcentaje que supone la automedicación, ya que en muchos países como España se puede dispensar estos fármacos sin necesidad de receta.

En un informe reciente de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) se muestra que la prescripción de estos medicamentos durante el periodo 2000-2012 sufrió un incremento notable hasta 2009 con un ligero descenso en el último trienio (2010-2012)².

Diversos estudios analizados procedentes de metanálisis de ensayos clínicos³⁻⁵ y de estudios observacionales⁶⁻⁸ mostraron que los AINE pueden aumentar el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares tales como síndromes coronarios agudo (SCA) e ictus. Estos estudios incluyeron a pacientes con una importante comorbilidad asociada. No existen estudios que hayan analizado la asociación del consumo de AINE con el riesgo de SCA en la población española, por lo que no tenemos la seguridad de que los hallazgos previos puedan ser extrapolables a las características de nuestra población. Después de una búsqueda exhaustiva con el filtro geográfico para la identificación de estudios españoles de Valderas y cols⁹ hemos recuperado 8 estudios. Sin embargo, prácticamente todos ellos se han realizado con bases de datos internacionales, procedentes de Reino Unido y Canadá¹⁰⁻¹⁷.

Por todo ello es interesante conocer hasta qué punto el uso de AINE en nuestra población puede aumentar el riesgo cardiovascular, y si la relación depende del tipo de AINE consumido, el sexo, la edad y la comorbilidad asociada.

El objetivo de esta investigación fue estimar la asociación entre el consumo de AINE y episodios de síndrome coronario agudo en un Área de Salud de Castilla La Mancha durante el periodo 2008-2012.

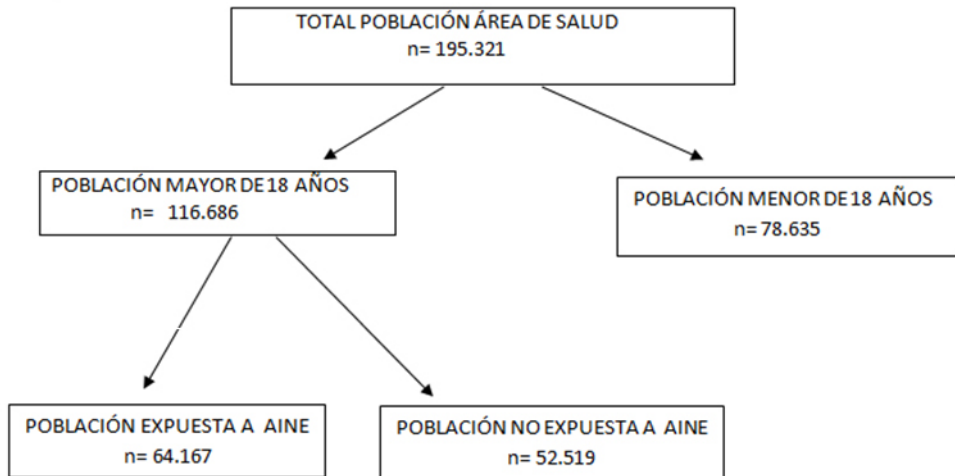
SUJETOS Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo que abarcó desde el 1 de enero de 2008 hasta el 31 de diciembre de 2012, basado en un estudio de casos cruzados sobre incidencia de SCA y su asociación con el uso de AINE¹⁸ que sirvió como punto de partida para el estudio de cohortes. Se llevó a cabo en la Gerencia de Atención Integrada de Alcázar de San Juan, que cuenta con una población de 195.321 residentes en 22 municipios¹⁹.

Se seleccionó a todos los habitantes mayores de 18 años obteniendo una muestra de 116.686 (59,74% de la población). De estos estuvieron expuestos a AINE 64.167 (54,99% de la muestra) (**figura 1**). Los pacientes que sufrieron un SCA se identificaron mediante el conjunto mínimo básico de datos utilizando el código Clasificación Internacional de Enfermedades 10^a Revisión, Modificación Clínica de 410 a 414²⁰.

Variables y fuentes de información. Los datos de consumo farmacéutico fueron procesados en el sistema de información de la prestación farmacéutica a través de receta médica del Servicio de Salud de Castilla La Mancha (DIGITALIS®) y a través de los ficheros de facturación de recetas médicas aportados por los Colegios Oficiales de Farmacéuticos, mientras que la clasificación de los AINE se realizó en función de la Clasificación Anatómica-Química²¹. Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, consumo de AINE, tipo de AINE consumido y comorbilidades. Se incluyeron en el estudio todos los AINE comercializados en España. Los considerados como no tradicionales fueron los inhibidores selectivos de la COX-2, como el celecoxib, etorocoxib...

Figura 1
Selección de las personas participantes en la muestra



La dosis habitante día (DHD) expresa el número de dosis promedio que se prescriben para el consumo en un día y permite estimar con carácter de tasa poblacional «el número de personas que consume una dosis de tratamiento diariamente en un momento dado (prevalencia de punto)». Se obtiene de la fórmula:

$$\text{DHD} = \text{DDD} / 1.000 \text{ habitantes/día}$$

[Cantidad de medicamento vendido en 1 año/DDD x 365 días x n.º habitantes] por 1.000

La DDD se obtuvo mediante la facturación por receta médica del Servicio de Salud de Castilla La Mancha, con el programa informático de consumo farmacéutico DIGITALIS

Análisis estadístico. Se estimaron las incidencias de un SCA en relación al tiempo de exposición. El riesgo relativo asociado al consumo de AINE se modelizó mediante regresión de Poisson, ajustando por edad y sexo. La variable de exposición se introdujo en los modelos de forma dicotómica (consumo o no de AINE) o continua (tiem-

po de consumo en meses).

La magnitud de la asociación se estimó como el ratio de incidencias (IRR por sus siglas en inglés) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%). Los cálculos se realizaron con el paquete estadístico Stata 13.0.

RESULTADOS

Durante el período de enero de 2008 hasta diciembre de 2012 se contabilizaron 116.686 pacientes que tuvieron un síndrome coronario agudo. Su edad media fue de $51,3 \pm 20,88$ años, 58.422 (50,1%) eran mujeres. Fueron tratados con AINE 64.167 (54,99%) pacientes. La diabetes mellitus y la insuficiencia cardiaca congestiva fueron las comorbilidades más prevalentes de la cohorte (tabla 1).

Se consumieron 835.360 envases de AINE con una dosis diaria definida por 1.000 habitantes (DHD) de 46,47. Los más prescritos fueron los propiónicos, fundamentalmente el ibuprofeno (42,9%) y los derivados acéticos, sobre todo diclofenaco (13,3%) (tabla 2).

Tabla 1
Descriptivos de los sujetos

Características de la población (n=116.686)	Población expuesta a AINE (64.167)	Población no expuesta a AINE (52.519)
Hombre	31.206 (48,64%)	27.058 (51,53%)
Mujer	32.961 (51,36%)	25.461 (48,47%)
Edad, media±DE	51,5 ± 20,8	51,2 ± 21,02
Insuficiencia cardiaca congestiva	2.374 (3,7%)	1.995 (3,8%)
Enfermedad vascular periférica	526 (0,82%)	478 (0,91%)
Enfermedad cerebrovascular	564 (0,88%)	415 (0,79%)
Enfermedad Pulmonar crónica	1.732 (2,7%)	1.260 (2,4%)
Enfermedad ulcerosa péptica	1.610 (2,51%)	992 (1,89%)
Enfermedad hepática leve	1.431 (2,23%)	1.061 (2,02%)
Diabetes leve o moderada	3.144 (4,9%)	2.521 (4,8%)
Diabetes con complicaciones crónicas	898 (1,4%)	788 (1,5%)
Enfermedad renal	1.732 (4,2%)	1.681 (3,2%)
Neoplasias malignas	109 (0,17%)	100 (0,19%)
Enfermedad hepática moderada o severa	90 (0,14%)	84 (0,16%)

Se identificó a 1.317 pacientes con un SCA ingresados en el Complejo Hospitalario Mancha-Centro, de los cuales 1.090 (83,76%) habían consumido AINE previamente y 217 (17,23%) no.

El consumo de AINE tuvo un RR de asociarse a SCA de 3,64 (IC95%: 2,94-4,52) ($p<0,001$). El incremento por cada mes de consumo fue del 1,4% (IC95%: 0,7-2,5%) ($p<0,001$). El tipo de AINE se relacionó de forma diferente con el riesgo de un evento coronario (tabla 3). La asociación fue positiva y estadísticamente significativa para el grupo de alcanonas como la nabumetona (RR=18; IC95%:

2,53-127; $p=0,004$), propiónicos como el ibuprofeno (RR=2,58; IC95%: 2,16-3,69; $p<0,001$), arilacéticos como el diclofenaco (RR=1,88; IC95%: 1,6-2,22; $p<0,001$) y coxibs como el celecoxib (RR=1,55; IC95%: 1,25-1,92; $p<0,001$) (tabla 3).

Los propiónicos, fundamentalmente el ibuprofeno, fueron los únicos que mostraron una relación dependiente del tiempo de consumo con un aumento del 1,4% de riesgo cardiovascular por mes. No hubo asociación estadísticamente significativa entre el consumo de los indolacéticos y oxicams y la ocurrencia de eventos cardiovasculares.

Tabla 2
Consumo de AINE en la población

Tipo de AINE	Dosis Diaria Definida por mil habitantes
Coxibs	4,67
Propionicoicos	28,91
Derivados acéticos	9,77
Enólicos	2,83
Alcanonas	0,26
Otros	0,03

Tabla 3		
Riesgos relativos de padecer síndrome coronario agudo asociados al consumo de antiinflamatorios no esteroideos. Modelo de Poisson		
Antiinflamatorios no esteroideos	Riesgo relativo (IC95%)	p
Arilacéticos	No	1
	Sí	1,88 (1,60 – 2,22)
Tiempo arilacéticos (incremento 1 mes)		0,12
Propiónicos	No	1
	Sí	2,58 (2,16 – 3,09)
Tiempo propiónicos (incremento 1 mes)		<0,001
Coxibs	No	1
	Sí	1,55 (1,25 – 1,92)
Tiempo coxibs (incremento 1 mes)		0,84
Indolacéticos	No	1
	Sí	1,27 (0,82 – 1,99)
Tiempo indolacéticos (incremento 1 mes)		0,34
Oxicams	No	1
	Sí	1,27 (0,96 – 1,68)
Tiempo oxicams (incremento 1 mes)		0,81
Pirazolonas	No	1
	Sí	18,0 (2,53 – 127)
Tiempo pirazolonas (incremento 1 mes)		0,70
Otros AINE	No	1
	Sí	0,69 (0,10 – 4,91)
Tiempo otros AINE (incremento 1 mes)		0,34

IC95%: Intervalo de confianza del 95%. Todas las estimaciones fueron ajustadas por edad y sexo.

DISCUSIÓN

El presente trabajo sitúa a las alcanonas (nabumetona) como el AINE con mayor riesgo de provocar un SCA, en segundo lugar los derivados acéticos, seguido de los propiónicos como el ibuprofeno, mientras que los inhibidores selectivos de la COX-2 se encuentran en cuarto lugar.

Resulta llamativo que los fármacos que presumiblemente presentan mayor riesgo cardiovascular, como son los coxib, no incrementan su riesgo cardiovascular con el tiempo de consumo, sin embargo los propiónicos como el ibuprofeno, que son a su vez los AINE más consumidos en España², son los únicos que incrementan el riesgo cardiovascular con el

tiempo, con lo que sería conveniente tomar este medicamento con precaución y con una adecuada prescripción médica que valore el beneficio-riesgo, sobre todo cuando se tomen de forma crónica y a dosis altas.

Las Guías de Práctica Clínica^{20,21} y las fichas técnicas tienen en cuenta este riesgo, haciendo indicaciones de uso, fijando dosis máximas diarias y el tiempo en el que se deben utilizar y desaconsejando su uso en pacientes con enfermedad cardiovascular. De hecho, el uso de AINE en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica se asocia con un significativo aumento en morbi-mortalidad cardiovascular²². Sin embargo, a pesar de las advertencias, la utilización de este tipo de fármacos es tan frecuente que los pacientes acaban tomándolos.

Diversos estudios previos²³⁻²⁶ demuestran la asociación entre el consumo de AINE y la ocurrencia de eventos cardiovasculares presentando a los inhibidores selectivos de la COX-2 como los de mayor riesgo cardiovascular. El hecho de que estos fármacos se prescriban con mayor precaución entre pacientes que presentan riesgo cardiovascular puede situarse entre las causas que minimizan su presencia en esta correlación entre el consumo de AINE y SCA.

Un metanálisis reciente⁵ muestra que el diclofenaco, el ibuprofeno y los coxib producen el mismo efecto cardiovascular, sin embargo en nuestro trabajo se observa un mayor riesgo en los pacientes tratados con nabumetona, diclofenaco, ibuprofeno y los coxib por este orden.

Mientras que el naproxeno no mostró aumento del riesgo cardiovascular, a raíz del citado metanálisis, la Agencia Americana *Food and Drug Administration* (FDA) reunió al Comité Asesor de la Seguridad de los Medicamentos y la Gestión de Riesgos y decidió continuar con la advertencia de riesgo cardiovascular. El riesgo cardiovascular del naproxeno concuerda con el de nuestro estudio. Según nuestros datos podemos destacar cómo los AINE más seguros a nivel cardiovascular son los oxicams y los indolacéticos, por lo que sería aconsejable elegir estos fármacos en pacientes con posible riesgo cardiovascular.

La principal limitación de este trabajo es que no se accedió a la historia clínica de los pacientes sino que se trabajó con las bases de datos de facturación de recetas médicas y con las de diagnósticos del hospital mediante el conjunto mínimo básico de datos, aunque quedaría paliada en parte por el hecho de que las comorbilidades eran similares en los grupos de expuestos y no expuestos. Tampoco se dispuso de información sobre automedicación, ya que los datos de consumo farmacéutico se obtienen a partir de las recetas facturadas en la oficina de farmacia.

En conclusión, el consumo de AINE se asocia a un mayor riesgo de síndrome coronario agudo sobretodo con los fármacos considerados como tradicionales, por lo que es necesario realizar un seguimiento de los pacientes que utilicen estos fármacos y no se deberían tomar durante tiempos prolongados ni a dosis altas por pacientes que presenten riesgo cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Day MD, Morrison B, Luza A, Castaneda O, Strusberg A, Nahir M et al. A randomised trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs ibuprofen in patients with osteoarthritis. *Arch Intern Med.* 2000;160: 1781-87.
2. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en España durante el período 2000-2012. Informe de utilización de medicamentos U/AIN/15012014. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2014. [citado 31 de enero de 2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es>
3. Chen LC, Ashcroft DM. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-2 inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16:762-72.
4. 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. *BMJ.* 2011;342:c7086.
5. Bhala N, Emberson J, Merhi A y cols. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013;382:769-79.
6. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, Castellsague J, Pariente A, Scottil L, Stukernboom M and Perez-Gutthann S. Stroke Risk and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. A Systematic Review of Observational Studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20:1225-36.
7. McGettigan P, Henry D Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and non-selective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA.* 2006;296:1633-44.

8. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med.* 2011;8:e1001098.
9. Valderas JM, Mendivil J, Parada A, Losada-Yáñez M, Alonso J. Development of a geographic filter for PubMed to identify studies performed in Spain. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:1244-51.
10. García Rodríguez LA, González-Pérez A, Bueno H, Hwa J. NSAID use selectively increases the risk of non-fatal myocardial infarction: a systematic review of randomised trials and observational studies. *PLoS One.* 2011;6:e16780.
11. Varas-Lorenzo C, Castellsague J, Stang MR, Perez-Gutthann S, Aguado J, Rodríguez LA. The use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and the risk of acute myocardial infarction in Saskatchewan, Canada. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18:1016-25.
12. García Rodríguez LA, Tacconelli S, Patrignani P. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 11;52:1628-36.
13. García Rodríguez LA, Egan K, FitzGerald GA. Traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and postmenopausal hormone therapy: a drug-drug interaction? *PLoS Med.* 2007; 4:e157.
14. García Rodríguez LA, González-Pérez A. Long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *BMC Med.* 2005;29:17.
15. García Rodríguez LA, Varas-Lorenzo C, Maguire A, González-Pérez A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *Circulation.* 2004 ;109:3000-6.
16. García Rodríguez LA. The effect of NSAIDs on the risk of coronary heart disease: fusion of clinical pharmacology and pharmacoepidemiologic data. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:S41-4.
17. García Rodríguez 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. *Epidemiology.* 2000;11:382-7.
18. Sánchez Serrano JL, Tenias Burillo JM, Chinchilla Fernández MI. Asociación entre el síndrome coronario agudo y el consumo de antiinflamatorios no esteroideos. *Ars Pharma.* 2015; 56:1-7.
19. Instituto Nacional de Estadística. Cifras de población [citado 10 de enero 2013]. Disponible en: http://www.ine.es/inebmenu/mnu_cifraspob.htm
20. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Clasificación Internacional de Enfermedades 10.^a Revisión, Modificación Clínica. Edición Española [citado el 2 de noviembre de 2015]. Disponible en: Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2014. Disponible en: http://eciemaps.mspsi.es/ecieMaps/browser/index_10_mc.html
21. Boletín Oficial del Estado. Real decreto 1348/2003, de 31 de octubre, por el que se adapta la clasificación anatómica de medicamentos al sistema de clasificación ATC. BOE núm 264 de 4-11-2003.
22. MHRA Public Assessment Report Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risks in the general population. London: MHRA; 2010.
23. Hamm C. W, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H et al. Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. Artículo especial. *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65:173.e1-e55
24. Schjerning Olsen, Anne-Marie, Fosbøl, Emil L, Lindhardsen, Jesper, Folke, Fredrik Charlot, Mette et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation.* 2011;123: 2226-35.
25. Bresalier, Robert S, Sandler, Robert S, Quan, Hui, Bolognese, James a, Oxenius, Bettina, Horgan, Kevin et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Eng J Med.* 2005;352: 1092-102.
26. Bombardier C, Laine L, Ricin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Eng J Med.* 2000;343: 1520-28.
27. Lennernas H, Fager G. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-COA reductase inhibitors: similarities and differences. *Clin Pharmacokinet* 1997;32: 403-425.
28. Gislason, Gunnar H, Jacobsen, Søren, Rasmussen, Jeppe N, Rasmussen, Søren Buch, Pernille, Friberg, Jens. 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: 2906-13.