

**WYDAWCA**  
Termedia  
Wydawnictwa Medyczne

**PREZES ZARZĄDU  
WYDAWNICTWA**  
Janusz Michalak

**DYREKTOR NAUKOWY  
WYDAWNICTWA**  
Maciej Banach

**SEKRETARZ REDAKCJI**  
Marzena Demska  
e-mail: m.demska@termedia.pl

**REDAKTOR PROWADZĄCY**  
Mariusz Bryl

**ADRES WYDAWNICTWA**  
Wydawnictwo Termedia  
ul. Kleeberga 2  
61-615 Poznań  
tel./faks +48 61 822 77 81  
e-mail: termedia@termedia.pl  
http://www.termedia.pl

**BIURO W WARSZAWIE**  
tel./faks +48 22 827 75 14  
e-mail:  
biuro.warszawa@termedia.pl

**SEKRETARIAT REDAKCJI**  
tel. +48 61 822 77 81, wew. 600  
e-mail: sekretariat@termedia.pl

**DZIAŁ MARKETINGU I REKLAMY**  
tel. +48 61 822 77 81, wew. 500  
e-mail: marketing@termedia.pl

**DYSTRYBUCJA I PRENUMERATA**  
tel. +48 61 656 22 02  
tel./faks +48 61 656 22 00  
e-mail: prenumerata@termedia.pl

**STUDIO GRAFICZNE**  
tel. +48 61 822 77 81, wew. 704  
e-mail: studio@termedia.pl

**OPRACOWANIE GRAFICZNE**  
studio termedia

Wydawca eReumatologiaNews  
jest członkiem



Za treść reklam umieszczonych  
w eReumatologiaNews  
odpowiadają reklamodawcy.  
Reklamy leków wydawanych na receptę  
są skierowane tylko do lekarzy,  
którzy posiadają niezbędne uprawnienia  
do ich przepisywania.

# eReumatologiaNews

PISMO PORTALU eReumatologia.pl

## spis treści

Celekoksyb – opis przypadku pacjenta z bólem stawów kolanowych  
dr n. med. Anna Zubrzycka-Sienkiewicz

1



## CELEKOKSYB – OPIS PRZYPADKU PACJENTA Z BÓLEM STAWÓW KOLANOWYCH

Reumatika – Centrum Reumatologii NZOZ w Warszawie

Pacjentka A.Z., 55 lat, matka 3 dorosłych dzieci, zgłosiła się do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) z powodu bólu obu stawów kolanowych i dystalnych stawów międzypaliczkowych rąk. Od 25 lat pracuje jako sprzedawczyni w sklepie spożywczym. Bóle stawów kolanowych występowały u niej okresowo od 5 lat, co wiązała ze stojącą pracą, koniecznością podnoszenia i noszenia cięższych produktów oraz otyłością (przy wzroście 162 cm waży 80,5 kg, BMI 30,48 kg/m<sup>2</sup>). Od 3 miesięcy bóle stawały się jednak coraz bardziej dokuczliwe, szczególnie prawego stawu kolanowego, i budziły ją w nocy. Nie pomagały plastry z kapsaicyną i maści z diklofenaku, które stosowała systematycznie od roku. Zaczęła przewlekłe przyjmować paracetamol. Przy dawce dobowej 2–3 g obawiała się jednak konsekwencji zdrowotnych, tym bardziej że od młodości leczy się z powodu astmy (przyjmuje leki wziewne). Za namową sąsiadki leczyła się też sama preparatami glukozaminy i siarczanu chondroityny, które przyjmowała co najmniej przez 3 miesiące, ale nie odczuła satysfakcjonującej ulgi. Chora ze względu na astmę nie zdecydowała się zakup dostępnych bez recepty niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) – takich jak meloksykam i diklofenak – po zapoznaniu się z informacjami na ich temat w Internecie. Lekarz POZ od dawna zalecał chorej redukcję masy ciała, jednak kobieta tłumaczyła, że w związku z trybem pracy nie jest w stanie przestrzegać reżimu dietetycznego. Z wywiadu, jaki przeprowadził lekarz POZ, wynikało, że przed 10 laty była leczona z powodu dyspepsji. Stwierdzono wówczas testem ureazowym zakażenie *Helicobacter pylori* i przeprowadzono skuteczną eradykację. Ponadto przed 3 laty chora otrzymywała przez rok hormonalną terapię zastępczą (HTZ) w związku z nasilonymi objawami wypadowymi. Matka pacjentki ma 82 lata. Jest po operacji wszczepienia endoprotezy lewego stawu biodrowego przed 3 laty, a przed 10 laty była operowana z powodu raka jelita grubego. Obecnie skarży się przede wszystkim na bóle stawów międzypaliczkowych rąk. Ojciec pacjentki zmarł na zawał mięśnia sercowego w wieku 80 lat. Przez wiele lat cierpiał na napady dny moczanej i od młodości leczył się na tuszczycę skóry.

W badaniu fizykalnym stwierdzono: nieznacznie podwyższone ciśnienie tętnicze – 147/89 mm Hg, tętno 77/min, liczbę oddechów 18/min. Skóra bez wykwitów. Paznokcie prawidłowe. W badaniu gardła – błona śluzowa, zęby i migdałki bez zmian. Tarczycza prawidłowej wielkości,

bez wyczuwalnych guzków. Czynność serca miarowa – 77/min, tony serca dźwięczne, przerwy między tonami zachowane, bez dodatkowych tonów i szmerów. Nad polami płucnymi odgłos opukowy jawny, szmer pęcherzykowy prawidłowy. Brzuch miękki, bez wyczuwalnych oporów czy guzów, perystaltyka prawidłowa. Wątroba gładka, niebolesna, wystająca na 2 palce spod łuku żebrowego. Śledziona niewyczuwalna. Objaw Goldflama obustronnie ujemny. Pojedyncze żyłaki podudzi. Tętno na tętnicach jednoimiennych symetryczne, prawidłowo wypełnione.

W badaniu narządu ruchu z odchyień od normy stwierdzono: poszerzenie zarysów obu stawów kolanowych, obrzęk i balotowanie rzepki w prawym stawie kolanowym, koślawe ustawienie obu stawów kolanowych, płasko-koślawe stopy. Ponadto zaobserwowano zaczerwienienie i zwiększone ucieplenie dystalnych stawów międzypaliczkowych II i III palca ręki prawej i międzypaliczkowego bliższego III ręki lewej w stawach rąk oraz bolesność uciskową i obrzęk I stawu śródrečno-paliczkowego ręki prawej (chora jest praworęczna). Lekarz zalecił wykonanie badań radiologicznych stawów kolanowych i stawów rąk oraz badań laboratoryjnych, w tym oznaczenie czynnika reumatoidalnego (RF), stężenia kwasu moczowego, aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST), fosfatazy alkalicznej, gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP), kreatyniny, lipidogramu, odczynu Biernackiego (OB), morfologii i białka C-reaktywnego (CRP) oraz profilu glikemii, a także USG jamy brzusznej. Wyniki badań laboratoryjnych były następujące: OB, CRP, morfologia, kreatynina, fosfataza alkaliczna, GGTP – prawidłowe, RF – ujemny, nieco podwyższone wartości ALT – 50 IU (norma: do 38 IU), AST – 48 IU (norma: 33 IU), kwasu moczowego – 7,8 mg/dl (norma: 5,7 mg/dl), w lipidogramie: zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego (245 mg/dl; norma: do 190 mg/dl), frakcji LDL cholesterolu – 140 mg/dl (zalecane wartości poniżej 135 mg/dl), a także trójglicerydów (200 mg/dl; norma poniżej 150 mg/dl) oraz zmniejszone stężenie frakcji HDL cholesterolu (35 mg/dl; zalecane wartości powyżej 45 mg/dl); glukoza 120 mg/dl. W USG jamy brzusznej z odchyień od normy stwierdzono tylko cechy stłuszczenia wątroby. W RTG stawów rąk zaobserwowano zmiany zwyrodnieniowe stawów w postaci guzków Heberdena i Boucharda oraz torbieli osteosklerotycznych. W RTG stawów kolanowych stwierdzono zwięźnienie szpary stawowej od strony bocznej i duże osteofity.

Jakie jest ostateczne rozpoznanie?

1. Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)
2. Artropatia dnawa
3. Chondrokalcynoza
4. Choroba zwyrodnieniowa stawów kolanowych i stawów rąk
5. Współistnienie choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych z łuszczycowym zapaleniem stawów obejmujące dystalne stawy międzypaliczkowe

Za ŁZS przemawia jedynie wywiad rodzinny (ojciec chorował na łuszczycę). Obraz radiologiczny rąk wskazuje na chorobę zwyrodnieniową rąk. Brakuje typowych dla ŁZS nadżerek brzeżnych czy obrazu „zaostrego otwórka”. Zaczerwienienie, ból i zwiększone ucieplenie występują jako miejscowy odczyn zapalny w trakcie wytwarzania się guzków. Trwa to średnio ok. 6 tygodni w roku. Artropatia dnawa nie powinna być brana pod uwagę ze względu na to, że u pacjentki stwierdzono jedynie hiperurykemię – jeden z elementów zespołu metabolicznego. Choć w wywiadzie nie zanotowano napadu dny moczanowej, bez badania płynu stawowego na obecność kryształów dwuwodnego pirofosforanu wapniowego nie można zdecydowanie wykluczyć chondrokalcynozy, mimo że w RTG nie zaobserwowano ani punktowych, ani liniowych zwapnień w chrząstce szklistej w obrębie stawu udowo-piszczelowego. Ostatecznie rozpoznanie brzmi – choroba zwyrodnieniowa stawów (ChZS) kolanowych i stawów rąk. Otyłość, nieosiowe ustawienie stawów kolanowych, stopa płasko-koślawą znacznie zwiększają siłę nacisku na staw kolanowy, co prowadzi do uszkodzenia chrząstki, nasila ból i niesprawność. Obecność zespołu metabolicznego jest czynnikiem ryzyka rozwoju ChZS.

Jakie w przedstawionej sytuacji powinno być postępowanie lekarza? Konieczna jest walka z bólem i zapobieganie dalszej destrukcji stawów kolanowych. W chorobie zwyrodnieniowej stawu w początkowym okresie najważniejsze jest postępowanie niefarmakologiczne. U chorej nie powiodła się redukcja masy ciała. Trzeba pamiętać, że każde pół kilograma masy ciała zwiększa obciążenie stawu kolanowego 3–6 razy. Chora powinna unikać przeciążania stawów kolanowych. Ze względu na to, że rodzaj pracy zawodowej utrudnia dostosowanie się do tych zaleceń, pozostaje jedynie zastosowanie wkładek korygujących stopę, stabilizatora korygującego oś ustawienia stawów kolanowych i odciążenie stawu poprzez używanie laski lub kuli. Na tę ostatnią propozycję chora nie wyraziła zgody. Wskazane jest wzmocnienie mięśnia czterogłowego uda poprzez zestaw odpowiednich ćwiczeń. Leczenie farmakologiczne powinno być wdrożone po ocenie korzyści i ryzyka. Rozpoczyna się je od miejscowo aplikowanych preparatów kapsaicyny i NLPZ. Miejscowo stosowane NLPZ zmniejszają ból i poprawiają funkcję stawu przy istotnej redukcji działań niepożądanych charakterystycznych dla tej grupy leków. Rekomendowane są przez *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *American College of Rheumatology (ACR)* i *Osteoarthritis Research Society International (OARSI)* jako leczenie pierw-

szego rzutu [1–3]. Chora wyczerpała już zalecane przez te międzynarodowe gremia metody farmakologiczne.

W przypadku braku wystarczającej skuteczności miejscowych preparatów NLPZ zaleca się leczenie bólu w ChZS paracetamolem, który przez wiele lat był uważany za lek bezpieczny. Rekomendowano go do leczenia bólu u chorych na ChZS. Jest on jednak nie tylko mniej skuteczny od NLPZ, lecz także – jak wskazują ostatnie dane – nie tak bezpieczny, jak wcześniej uważano, dla przewodu pokarmowego i układu krążenia [4, 5], nie wspominając o jego hepatotoksyczności w przypadku dawek przekraczających 3 g/dobę. Paracetamol nie był też skuteczny u opisywanej pacjentki. W przypadku nieskuteczności paracetamolu zaleca się stosowanie NLPZ ogólnie w najmniejszej skutecznej dawce przez najkrótszy czas. Pozostaje dokonać wyboru spośród wielu dostępnych na rynku leków z grupy NLPZ, które w równoważnych dawkach przeciwzapalnych wykazują podobny efekt terapeutyczny. W przypadku konkretnego chorego należy jednak czasami dobierać najskuteczniejszy preparat metodą prób i błędów, kierując się główną zasadą wyboru leku najbezpieczniejszego. Przy wyborze NLPZ należy przeanalizować rytm dobowy dolegliwości. Większość osób cierpiących na chorobę zwyrodnieniową stawu kolanowego odczuwa bóle wyłącznie przy chodzeniu i może stosować leki o krótszym czasie działania i tylko doraźnie. Pacjentka cierpiała również w nocy, dlatego w jej przypadku należy zalecić taki lek lub takie dawkowanie, aby efekt terapeutyczny utrzymywał się przez 24 godziny.

Jaki lek z grupy NLPZ należy zastosować u pacjentki?

1. Diklofenak, ponieważ są dostępne preparaty tego leku, które można stosować raz dziennie. Lek wykazuje skuteczne działanie przeciwbólowe, a stosowany miejscowo początkowo przynosił chorej ulgę.
2. Naproksen, ponieważ uchodzi za najbezpieczniejszy lek u osób z czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca.
3. Celekoksyb, ponieważ jako wybiórczy inhibitor COX-2 nie powoduje uszkodzeń w przewodzie pokarmowym i wykazuje mniejsze ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych niż diklofenak.
4. Ibuprofen w dawce 1200 mg/dobę, ponieważ uchodzi za lek bezpieczniejszy od innych klasycznych NLPZ.

Prawidłowa odpowiedź brzmi: celekoksyb w dawce 200 mg/dobę. Jest to lek bardzo skuteczny w chorobie zwyrodnieniowej stawów i w zapalnych chorobach reumatoidalnych. Badania, w tym VACT 2 [6], oraz metaanalizy wskazują, że celekoksyb w dawce 2 × 100 mg lub 200 mg podawany raz dziennie jest statystycznie istotnie skuteczniejszym lekiem w chorobie zwyrodnieniowej stawu kolanowego lub biodrowego aniżeli paracetamol w dawce 4 g/dobę [7] (obecnie ze względu na bezpieczeństwo nie zaleca się przyjmowania tak dużych dawek tego leku). Skuteczność celekoksylu w ChZS została potwierdzona zarówno w wielośrodkowych badaniach klinicznych z randomizacją prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, jak i w opracowaniach już porejestacyjnych leku (szacuje się, że celekoksyb stosowało ponad 70 mln osób).

Ostatnio opublikowano kilka metaanaliz, w których porównywano celekoksyb z klasycznymi NLPZ, takimi jak naproksen, diklofenak – najbardziej przebadanymi lekami z grupy NLPZ. Wykazano, że skuteczność terapeutyczna dawki dobowej celekoksylu 200 mg jest porównywalna z 150 mg diklofenaku i 1000 mg naproksenu w leczeniu bólu i ograniczaniu liczby zaostrzeń ChZS [8]. Badania *in vitro* i *in vivo* na modelu zwierzęcym wskazują, że celekoksyb hamuje nie tylko produkcję prostaglandyn, lecz także – w odróżnieniu od tradycyjnych NLPZ – produkcję metaloproteinazy 1 (MMP-1) poprzez zmniejszenie ekspresji genu dla MMP-1, a ponadto wykazuje efekt anaboliczny, tj. zwiększa syntezę agreganu (badania na modelu pourazowej choroby zwyrodnieniowej u myszy [9]), co może mieć pozytywny wpływ na hamowanie degradacji chrząstki w ChZS. Lek można stosować raz dziennie (okres półtrwania 11 godzin), co jest wygodną formą przy stosowaniu przewlekłym, a jego efekt ujawnia się już po 3 godzinach od pierwszej dawki. Jest lekiem nie tylko skutecznym, lecz także cechującym się dobrym profilem bezpieczeństwa w stosunku do całego przewodu pokarmowego, co wynika z mechanizmu działania hamowania w dawkach terapeutycznych (maksymalna dawka w chorobach reumatycznych 400 mg/dobę) jedynie COX-2, a nie COX-1.

W przypadku dużego ryzyka, jakim jest przebycie nawet niepowikłanej choroby wrzodowej w wywiadzie, jedynym wyborem są koksylby stosowane niekiedy również z PPI. Badanie CONDOR (*Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis*) potwierdziło, że stosowanie wysoce specyficznego inhibitora COX-2 – celekoksylu – u chorych bez zakażenia *Helicobacter pylori* wywołuje znacząco mniej powikłań ze strony przewodu pokarmowego niż leczenie diklofenakiem w połączeniu z omeprazolem w dawce 20 mg raz dziennie. Badanie przeprowadzono w grupie o podwyższonym ryzyku wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego (wiek powyżej 60 lat lub przebyta choroba wrzodowa) [10, 11].

Przeprowadzona rozszerzona analiza (GI-REASON) wykazała, że u chorych leczonych celekoksylem zaobserwowano nie tylko mniej poważnych powikłań w górnym odcinku przewodu pokarmowego, lecz także znacząco mniej w dolnym odcinku przewodu pokarmowego (perforacje, krwawienia i objawowe owrzodzenia), którym nie można zapobiec poprzez jednoczesne stosowanie PPI [12]. Jest to bardzo istotne, bo powszechnie dodawane do klasycznych NLPZ inhibitory zapobiegają tylko powikłaniom w górnym odcinku przewodu pokarmowego i nie chronią przed rozwinięciem się poważnych powikłań w dolnym odcinku przewodu pokarmowego (krwawienia, perforacje, owrzodzenia), a ponadto ich przewlekłe stosowanie jako profilaktyki przy terapii NLPZ nie jest obojętne (zwiększa ryzyko osteoporozy, infekcji w przewodzie pokarmowym, może też przyczynić się do pogorszenia odżywiania, co jest istotne u starszych osób).

Wszystkie NLPZ zwiększają ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Ich ryzyko ocenia się na 3 dodatkowe przypadki na 1000 pacjentolat. Jedynym wyjątkiem wydaje się naproksen w dawce dobowej 1000 mg (2 × 500 mg), ponieważ tylko w tej dawce skutecznie hamuje agregację płytek krwi. Profil bezpieczeństwa dla przewodu pokarmowego naproksenu jest jednak gorszy w stosunku do celekoksylu. Obecnie po dokładniejszej analizie wyników badań wiadomo, że NLPZ nie różnią się istotnie – poza usunięciem z rynku rofekoksylem – pod względem ryzyka wywoływania powikłań sercowo-naczyniowych [13], a nawet, jak wynika z niektórych badań, celekoksyb charakteryzuje mniejsze ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych niż diklofenak [14].

W wyborze odpowiedniego leku dla opisywanej pacjentki istotne jest to, że choruje na astmę. Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zaostrzać przebieg astmy oskrzelowej poprzez zahamowanie COX-1 i prostaglandyn, co prowadzi do zwiększenia syntezy leukotrienów wywołujących skurcz oskrzeli. Taką reakcją, nazywaną astmą aspirynową, opisuje się po wszystkich klasycznych NLPZ. Objawy pojawiają się najczęściej w ciągu 3 godzin po przyjęciu NLPZ. Reakcję tę obserwuje się u ok. 10% osób cierpiących na astmę oskrzelową. Celekoksyb, jak wykazują badania, nie zwiększa ryzyka wystąpienia skurczu oskrzeli u pacjentów cierpiących na astmę aspirynową. Jeśli istnieje konieczność podania NLPZ u osób leczonych z powodu astmy oskrzelowej – potencjalnie zagrożonych wystąpieniem napadu astmy po NLPZ – to wybór jest tylko jeden: celekoksyb przy zachowaniu stosownej ostrożności [17–21].

Należy również zwrócić uwagę na hipertranzynemię, dotyczącą ok. 15% osób przewlekłe stosujących NLPZ. Stan ten jest najczęściej obserwowany w trakcie przyjmowania diklofenaku i sulindaku [22]. U opisywanej pacjentki wzrost stężenia transaminaz obserwowano przed włączeniem NLPZ, co mogło być spowodowane stłuszczeniem wątroby (zespół metaboliczny) i przyjmowaniem innych leków. W takiej sytuacji diklofenak nie jest zalecany. Rodzi się pytanie, czy jako leki przeciwbólowe najlepsze dla pacjentki nie byłyby opioidy. Najnowsze doniesienia wskazują jednak, że w porównaniu z NLPZ są mniej skuteczne w przewlekłym bólu związanym z chorobami układu mięśniowo-szkieletowego, którym towarzyszy miejscowy lub ogólny stan zapalny. Leki zawierające słabe opioidy są często stosowane w skojarzeniu z NLPZ w celu zwiększenia efektu przeciwbólowego oraz u chorych, u których występują przeciwwskazania do ich stosowania.

U pacjentki należy też rozważyć przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego. Obecnie chora nie wyraża jednak zgody na operację, pozostaje więc leczenie zachowawcze, w tym znaczna redukcja masy ciała oraz wykonywanie ćwiczeń wzmacniających mięśnie uda, stosowanie stabilizatora stawu kolanowego, wkładek korygujących do butów i celekoksylu.



## PIŚMIENICTWO

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Osteoarthritis: Care and Management in Adults. NICE Guidelines. February 2014. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg177>.
2. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC i wsp. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22: 363-388.
3. Hochberg MC, Altman RD, April KT i wsp. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 465-474.
4. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC i wsp. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22: 363-388.
5. Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW i wsp.; European League Against Rheumatism (EULAR). EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1125-1135.
6. Schnitzer TJ, Weaver AL, Polis AB i wsp. Efficacy of rofecoxib, celecoxib and acetaminophen in patients with osteoarthritis of the knee: a combined analysis of the VACT studies. *J Rheumatol* 2005; 32: 1093-1105.
7. Pincus T, Koch G, Lei H i wsp. Patients preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind placebo controlled studies, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 931-939.
8. Xu C, Gu K, Yasen Y i wsp. Efficacy and Safety of Celecoxib Therapy in Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3585.
9. Cho H, Walker A, Williams J i wsp. Study of osteoarthritis treatment with anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase-2 inhibitor and steroids. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 595273.
10. Kellner HL, Li Ch, Essex MN. Celecoxib and Diclofenac Plus Omeprazole are Similarly Effective in the Treatment of Arthritis in Patients at High GI Risk in the CONDOR Trial. *Open Rheumatol J* 2013; 7: 96-100.
11. Chan FK, Wong VW, Suen BY i wsp. Combination of a cyclooxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007; 369: 1621-1625.
12. Cryer B, Li C, Simon LS i wsp. GI-REASONS: a novel 6-month, prospective, randomized, open-label, blinded endpoint (PROBE) trial. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 392-400.
13. van Walsem A, Pandhi S, Nixon RM i wsp. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 66-83.
14. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systemic review of population-based observational studies. *PLoS Med* 2011; 8: e1001098.
15. Noyes Essex M, Behar R, O'Connell MA i wsp. Efficacy and tolerability of celecoxib and naproxen versus placebo in Hispanic patients with knee osteoarthritis. *Int J Gen Med* 2014; 7: 227-235.
16. Strand V, Simon LS, Dougados M i wsp. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib. *J Rheumatol* 2011; 38: 2625-2634.
17. Stevenson DD. Aspirin sensitivity and desensitization for asthma and sinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009; 9: 155-163.
18. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004; 328: 434-440.
19. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC i wsp. Cyclooxygenase inhibitors and antiplatelet effect of aspirin. *NEJM* 2001; 345: 1809-1817.
20. Martin-Garcia C, Hinojosa M, Bergers P i wsp. Safety of cyclooxygenase-2 inhibitor in patients with aspirin-sensitive asthma. *Chest* 2002; 12: 1812-1817.
21. Szczeklik A, Niżankowska E, Mastelarz L i wsp. Analgesics and asthma. *Am J Ther* 2002; 9: 233-243.
22. Devarbhavi H, Andrade RJ. Drug-induced liver injury due to antimicrobials, central nervous system agents, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 145-161.