

Esperienza clinica in pazienti con osteoartrosi Confronto tra tramadolo e codeina/paracetamolo

Clinical experience in patients with osteoarthritis Comparison of tramadol and codeine/paracetamol

Summary

Aim. The objective of this study was to compare tramadol and codeine/paracetamol in patients with inadequately controlled chronic pain secondary to osteoarthritis.

Methods. A total of 49 patients (14 M, 35 F), average age 64.1 + 12.8 (SD) years, were admitted to the 3 month study, divided into two homogeneous groups consisting of 26 patients treated with tramadol and 23 patients treated with codeine/paracetamol. For tramadol, the formulation in drops (20 drops/2-3 times a day) was used initially, followed by slow release tablets (1 SR tab/twice a day), while in the codeine/paracetamol group the tablet formulation (1x 30 mg/500 mg tab/2-3 times a day) was used. Each patient was evaluated at the baseline, after 12-13 days and at the end of the observation period. The parameters of efficacy were: pain intensity, pain relief, sleep quality, and an overall opinion of the analgesic action and tolerability of the treatment. The patients expressed their opinion of the acceptability/their compliance with the treatment.

Results. The analgesic response was positive with both treatments: in fact, pain intensity decreased by 6 points (NRS) to 3.5, from moderately severe to mild. Tramadol displayed greater control of the intensity of spontaneous pain ($p < 0.05$), and better patient acceptability/compliance ($p < 0.05$). In the whole study population, there were a total of 5 adverse reactions in 5 patients: confusion and nausea with tramadol (2 cases) and gastralgia, nausea and dizziness with codeine/paracetamol (3 cases).

Conclusions. Our experience confirms the utility of WHO step II in patients with chronic pain not due to cancer, for whom these analgesics offer an optimal benefit/risk ratio. Thanks to its IR and SR formulations, tramadol allows treatment to be targeted to the requirements of the individual patient.

Bagnasacco P, Peila M, Castenetto E, et al. Clinical experience in patients with osteoarthritis. Comparison of tramadol and codeine/paracetamol. *Trends Med* 2006; 6(2):97-104.

© 2006 Pharma Project Group srl

Paola Bagnasacco, Monica Peila, Enzo Castenetto, Marilena Blefari

U.O. Terapia Antalgica e Cure Palliative
Ospedale Civico
A.S.L. 7 di Chivasso (TO)

Key words:
osteoarthritis
opiates
tramadol,
codeine/paracetamol
WHO scale

✉ **Paola Bagnasacco**

U.O. Terapia Antalgica e Cure Palliative
Ospedale Civico - A.S.L. 7 di Chivasso
C.so Galileo Ferraris, 13
10034 Chivasso (TO)
Tel. 011/9176437 - Fax: 011/9176230
mailto: terantal@asl7.to.it

Introduzione

Buona parte dei pazienti che afferiscono al nostro ambulatorio di Terapia Antalgica presentano una sintomatologia dolorosa che è sostenuta da malattie muscoloscheletriche. Con l'aumento della vita media della popolazione, tali patologie, in particolare l'osteoartrosi, rappresentano sempre di più un problema concreto sia medico che sociale ed economico. L'età di prima insorgenza della malattia osteoartrosica è in genere attorno ai 35 anni e si manifesta frequentemente con una sintomatologia dolorosa di tipo meccanico su base degenerativa a livello di anca, ginocchio, mani e rachide, presentando, solo saltuariamente, una componente infiammatoria, in occasione delle fasi di riacutizzazione.

Il dolore da osteoartrosi si riscontra comunque anche nella fascia media d'età e rappresenta una delle maggiori cause di perdita di giornate lavora-

tive¹. Tuttavia l'esacerbazione della malattia è tipica del paziente anziano e si stima che oltre il 70% dei soggetti con età superiore ai 70 anni ne presenti i segni. E' quindi fondamentale fare una diagnosi precoce di osteoartrosi, riconoscerne i fattori di rischio che possono influire sulla prognosi e saper utilizzare al meglio i diversi presidi terapeutici disponibili, per instaurare una corretta risposta alla sintomatologia dolorosa che affligge il paziente. Ogni paziente inoltre, deve ricevere un trattamento personalizzato in considerazione della necessità di favorire una rapida ripresa dell'attività lavorativa per il giovane paziente e della co-morbidity praticamente sempre presente negli anziani.

Secondo quanto previsto dalla scala OMS per il trattamento del dolore, e dalle più recenti linee guida per il trattamento dell'artrosi il paracetamolo rappresenta la prima scelta terapeutica, seguito dai FANS e dagli oppioidi in rapporto all'intensità della sintomatologia dolorosa². Tra gli oppioidi appartenenti al II gradino della scala OMS, tramadolo rappresenta la molecola maggiormente utilizzata nel mondo ed in virtù del suo duplice meccanismo, rappresentato da una debole azione agonista per il recettore μ associata ad un'azione di stimolo dei sistemi fisiologici di controllo inibitorio della trasmissione del dolore, esplica un'attività clinica sia analgesica che adiuvante³. Un'altra opportunità terapeutica, disponibile in Italia, è rappresentata dall'associazione codeina/paracetamolo che associa l'azione tipica dei suoi singoli componenti^{4,5}.

Pertanto, nel presente studio abbiamo voluto confrontare due opportunità terapeutiche appartenenti al II gradino della scala OMS (tramadolo e codeina/paracetamolo) per fornire spunti di discussione e considerazioni cliniche con l'obiettivo di migliorare il controllo della sintomatologia dolorosa non adeguatamente controllata dalla terapia in atto in pazienti con osteoartrosi.

Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto secondo un disegno sperimentale controllato aperto, randomizzato tra pazienti. Venivano ammessi allo studio pazienti adulti di entrambi i sessi, con diagnosi clinica di osteoartrosi ed una sintomatologia dolorosa di moderata intensità (NRS=6) non adeguatamente controllata. Venivano invece esclusi i pazienti con ipersensibilità/controindicazioni note ai due trattamenti in studio, in gravidanza oppure durante allattamento ed anche i pazienti non collaboranti.

I pazienti, dopo aver dato il loro consenso, venivano trattati con tramadolo nelle formulazioni in gocce (soluzione 10% 1 gtt = 2.5 mg) ed in compresse a rilascio prolungato (1 cpr SR 100 mg), oppure con codeina/paracetamolo nella formulazione in compresse (1 cpr 30 mg/500 mg). Sulla base della nostra esperienza e secondo quanto raccomandato da diversi Autori, con tramadolo lo schema posologico prevedeva inizialmente l'utilizzo delle gocce (20 gtt/2-3 volte die) seguite dalle compresse SR 100 mg (1 cpr SR/2 volte die), mentre per codeina/paracetamolo veniva utilizzato preferibilmente lo schema con 1 cpr/2-3 volte die.

Lo studio ha avuto una durata di circa 3 mesi ed i pazienti sono stati assegnati ad uno dei due trattamenti in studio in base ad una lista di randomizzazione.

All'ammissione veniva effettuata un'attenta diagnosi algologica che prevedeva la raccolta delle principali caratteristiche del dolore (durata, tipo, localizzazione, andamento temporale), della terapia analgesica attuata in precedenza con l'indicazione dei risultati ottenuti sia in termini di efficacia che di tollerabilità. Quindi veniva impostata la nuova terapia analgesica che precedeva, oltre al farmaco in studio, anche l'eventuale indicazione di un trattamento antiemetico e/o lassativo. La terapia veniva in seguito confermata o modificata in occasione della visita di controllo intermedia. Il nostro protocollo prevedeva, oltre alla valutazione basale, un primo controllo dopo circa 2 settimane di trattamento ed una valutazione finale dopo 3 mesi.

Le valutazioni di efficacia della terapia analgesica prevedevano le seguenti rilevazioni effettuate presso l'ambulatorio di Terapia Antalgica:

- **intensità del dolore**, sia con scala numerica (NRS 0-10) che con scala verbale (VRS a 4 punti: 0=assente, 1=lieve, 2=moderata, 3=grave).
- **sollievo dal dolore**, con scala verbale (VRS a 4 punti: 0=nessuno, 1=lieve, 2=discreto, 3=marcato).
- **qualità del sonno**, riferita alla notte precedente la visita, con scala verbale (VRS a 4 punti: 0=molto disturbato, 1=con frequenti risvegli, 2=buono, 3=ristoratore).
- **efficacia complessiva**, valutata dal medico con scala verbale (VRS a 4 punti: 0=inefficace, 1=poco efficace, 2=efficace, 3=molto efficace).

Ogni paziente, in occasione delle visite di controllo, doveva esprimere un giudizio personale su

accettabilità/compliance della terapia analgesica utilizzando una scala verbale a 4 punti (0=insufficiente-non gradita ed eseguita con difficoltà, 1=discreta-abbastanza gradita ed eseguita con sufficiente facilità; 2=buona-gradita ed eseguita correttamente e con facilità; 3=ottima-molto gradita ed eseguita correttamente e con estrema facilità).

La valutazione della tollerabilità prevedeva la registrazione di ogni evento avverso, che si fosse manifestato nel corso dello studio, specificando il giorno di insorgenza, l'intensità ed i provvedimenti adottati, ed anche l'espressione di un giudizio complessivo utilizzando una scala a 4 punti (0=pessima, 1=scarsa, 2=buona, 3=ottima).

I dati raccolti sono stati analizzati utilizzando statistiche descrittive, con indici di tendenza centrale (media aritmetica) e di dispersione (deviazione ed errore standard) oppure inseriti in tabelle di contingenza. L'omogeneità iniziale è stata valutata per mezzo del test t di Student per dati indipendenti e del test del χ^2 per le variabili discrete. L'analisi statistica prevedeva l'utilizzo dei test più appropriati per la valutazione dei dati parametrici e non parametrici.

Risultati

Nel periodo 10-02-04 / 17-06-04, sono stati arruolati 49 pazienti suddivisi in modo omogeneo

tra i due trattamenti in studio. Il gruppo tramadolo comprendeva 26 pazienti (9M, 17F) con età media di 63.0 anni \pm 13.9 (DS), mentre gli altri 23 pazienti (5M, 18F) con età media di 65.3 anni \pm 11.7 (DS) sono stati trattati con codeina/paracetamolo. Le caratteristiche del dolore presente all'ammissione e la terapia analgesica attuata in precedenza sono riassunte nelle tabelle 1 e 2.

In 3 casi inseriti nel gruppo tramadolo, il precedente trattamento analgesico aveva determinato la comparsa di reazioni avverse (gastralgia in 2 casi e vertigini in 1 caso) in pazienti che erano in terapia con codeina/paracetamolo o cortisonici/FANS. Mentre 4 casi del gruppo codeina/paracetamolo, in precedenza trattati con cortisonici/FANS o COX2/FANS, avevano manifestato gastralgia in 3 casi e prurito/iperglicemia in 1 caso. In ciascuno dei due gruppi, 14 pazienti presentavano una patologia concomitante che interessava soprattutto l'apparato cardiovascolare e gastrointestinale od il sistema metabolico. In particolare i pazienti trattati con tramadolo presentavano: ipertensione (5 casi) ed 1 caso rispettivamente di cardiopatia, diabete, ipercolesterolemia, osteoporosi, diverticolite, gastrite, ulcera, asma bronchiale e anemia mediterranea; mentre nel gruppo codeina/paracetamolo si avevano 6 casi di ipertensione ed 1 caso rispettivamente di cardiopatia, vasculopatia periferica, diabete, gastrite, ulcera, ernia iatale, asma bronchiale e, BPCO.

Tabella 1. Sintomatologia dolorosa all'ammissione.

	Tramadolo	Codeina/ Paracetamolo	Omogeneità
N° casi	26	23	
Durata del dolore			
0-3 mesi	6	6	
3-6 mesi	5	9	p=0.2121
>6 mesi	15	8	
Tipo di dolore			
nocicettivo	1	1	
neuropatico	6	2	p=0.1524
infiammatorio	3	0	
misto	16	20	
Localizzazione del dolore			
cervicale - arto superiore	4	4	
cervicale - tronco	6	2	
arto superiore/inferiore	2	3	p=0.5657
tronco-arto inferiore	8	4	
diffusa	2	2	
Intensità dolore spontaneo (NRS)			
media (\pm DS)	6.0 (\pm 1.0)	5.9 (\pm 0.8)	p=0.7020
min - max	3 - 8	4 - 7.5	

Tabella 2. Terapia analgesica precedente.

	Tramadolo	Codeina/ Paracetamolo	Omogeneità
N° casi	26	23	
Tipo di trattamento			
FANS / COX2	7	7	p=0.2985
oppioidi	4	0	
mesoterapia	5	5	
altro	3	6	
nessun trattamento	7	5	
Efficacia complessiva (VRS)			
efficace	2	0	p=0.1524
poco efficace	17	18	
inefficace	0	1	
non espressa	7	4	
Tollerabilità complessiva (VRS)			
buona	10	13	p=0.1930
scarsa	9	4	
peggiore	0	1	

Lo studio ha avuto una durata complessiva di circa 3 mesi, nel gruppo tramadolo la visita intermedia è stata effettuata dopo 13 giorni \pm 1.6 (ES), mentre nel gruppo codeina/paracetamolo dopo 12 giorni \pm 1.1 (ES). Lo schema posologico adottato nel gruppo tramadolo prevedeva inizialmente l'utilizzo della formulazione in gocce alla dose di 20 gocce/3 volte die (20 casi) e 20 gocce/2 volte die (4 casi), mentre 2 pazienti iniziavano direttamente il trattamento con le compresse a rilascio prolungato (1 cpr SR/2 volte die). Alla visita intermedia in 20 pazienti (83.3%) lo schema posologico è stato semplificato passando alle com-

prelle a rilascio prolungato (1 cpr SR/2 volte die), 3 pazienti proseguivano con le gocce ed in 1 caso si passava alla mesoterapia. Con tramadolo era indicato in 5 casi un trattamento continuo con antiemetico.

Nel gruppo codeina/paracetamolo la posologia iniziale era in 18 pazienti di 1 cpr/2 die, in 3 pazienti di 1 cpr/3 die ed in 1 paziente rispettivamente di 1 cpr/1 die e 1 cpr/4 die. Al primo controllo 16 pazienti proseguivano il trattamento con le compresse da sole o in associazione, mentre 4 pazienti passavano al tramadolo in gocce ed in 3 casi si modificava la terapia passando a mesotera-

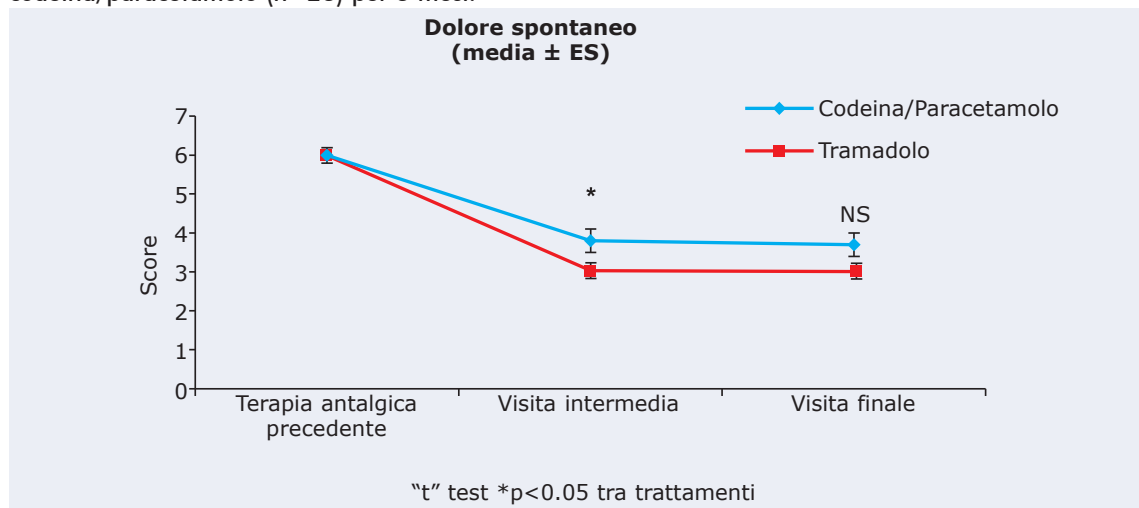
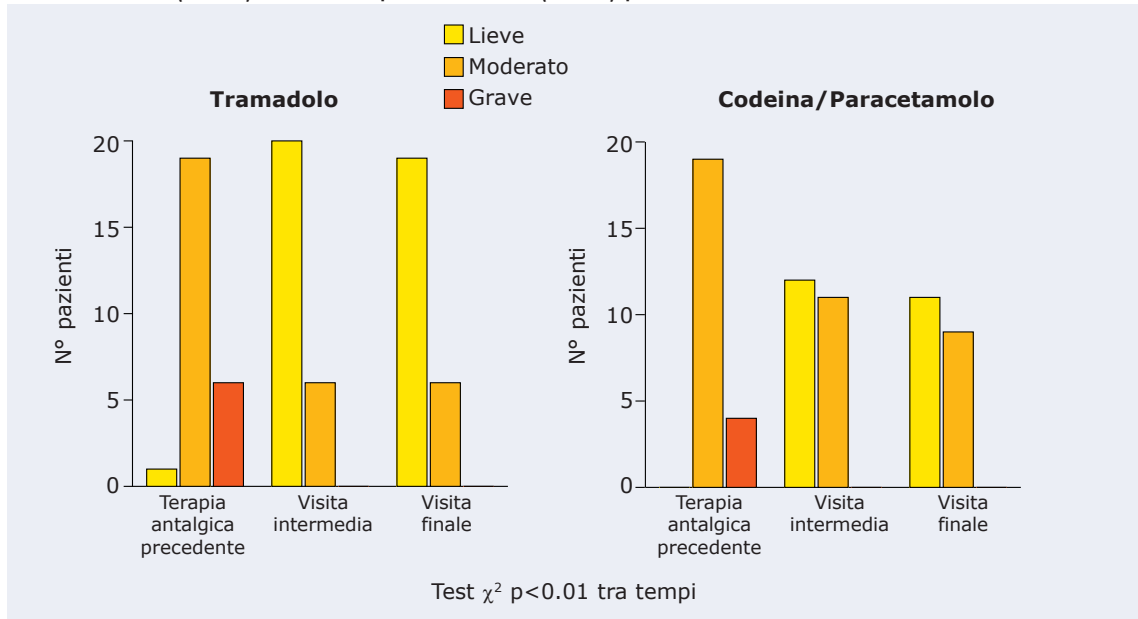
Figura 1. Intensità del dolore spontaneo in pazienti con osteoartrosi trattati con tramadolo (n=26) o codeina/paracetamolo (n=23) per 3 mesi.

Figura 2. Intensità del dolore spontaneo valutato con scala verbale in pazienti con osteoartrite trattati con tramadolo (n=26) o codeina/paracetamolo (n=23) per 3 mesi.



pia² ed utilizzo della via peridurale¹. I parametri di efficacia considerati hanno evidenziato un miglioramento sia statisticamente che clinicamente significativo rispetto al basale in entrambi i gruppi di trattamento, anche se con tramadolo si è manifestato un più evidente controllo della sintomatologia dolorosa.

L'intensità del dolore spontaneo alla prima visita di controllo presenta una riduzione più evidente (-50.9% vs -36.6%) con tramadolo rispetto a codeina/paracetamolo ($p < 0.05$) ed il grado di analgesia ottenuto si mantiene costante fino al termi-

ne del periodo di osservazione (figura 1). I risultati vengono confermati anche dalla valutazione effettuata mediante scala verbale, che riporta alla visita intermedia un'intensità del dolore spontaneo lieve nel 76.9% dei pazienti con tramadolo e nel 52.2% con codeina/paracetamolo e un'intensità moderata rispettivamente nel 23.1% e nel 47.8% (figura 2).

Il sollievo dal dolore ottenuto con tramadolo alla prima visita di controllo è risultato superiore a quanto ottenuto con codeina/paracetamolo, viene riferito un sollievo discreto-marcato nell'84.6%

Figura 3. Qualità del sonno riferito alla notte precedente la visita in pazienti con osteoartrite trattati con tramadolo (n=26) o codeina/paracetamolo (n=23) per 3 mesi

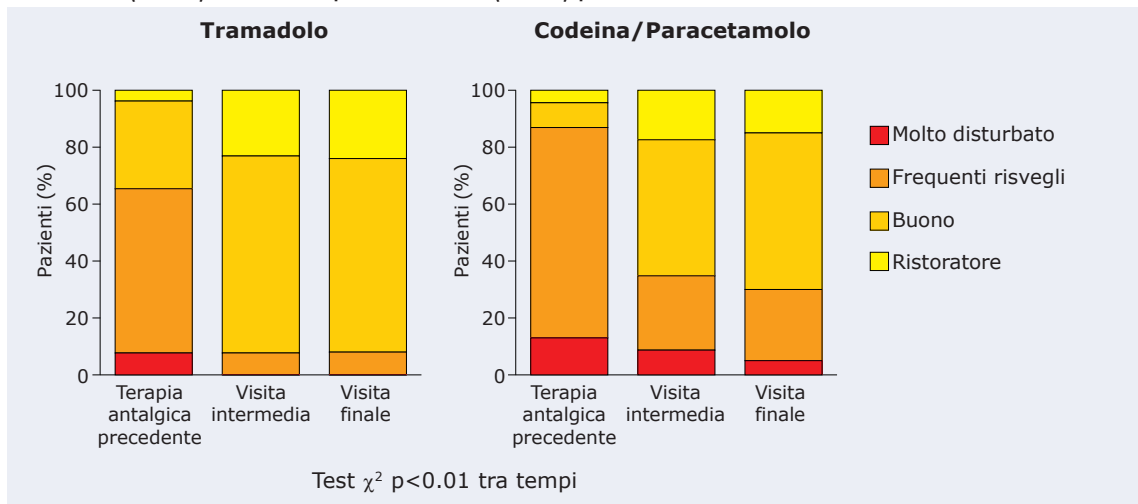
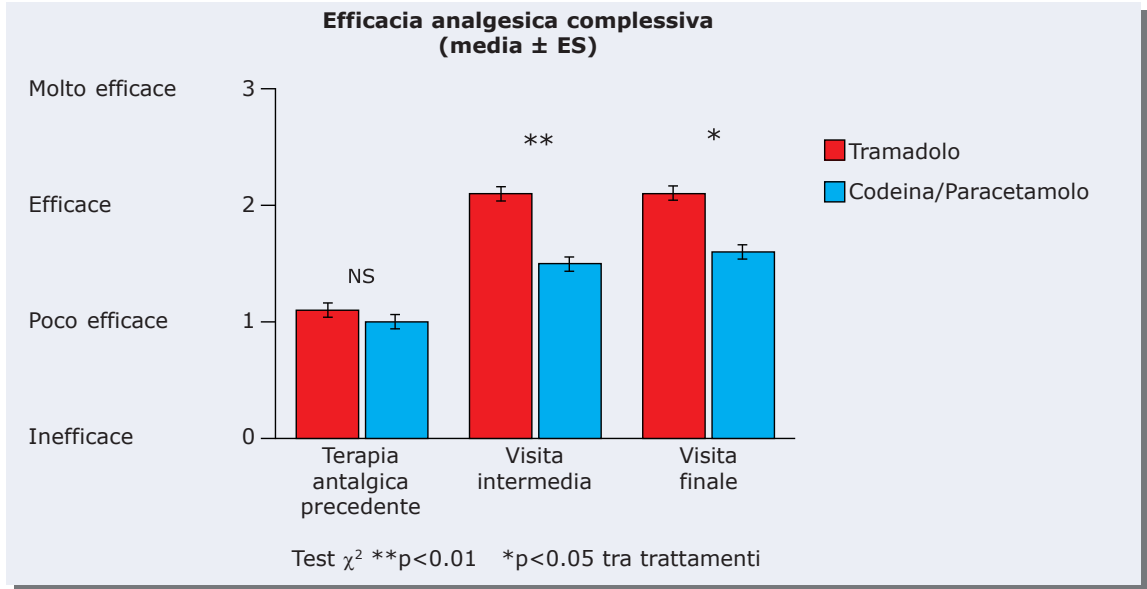


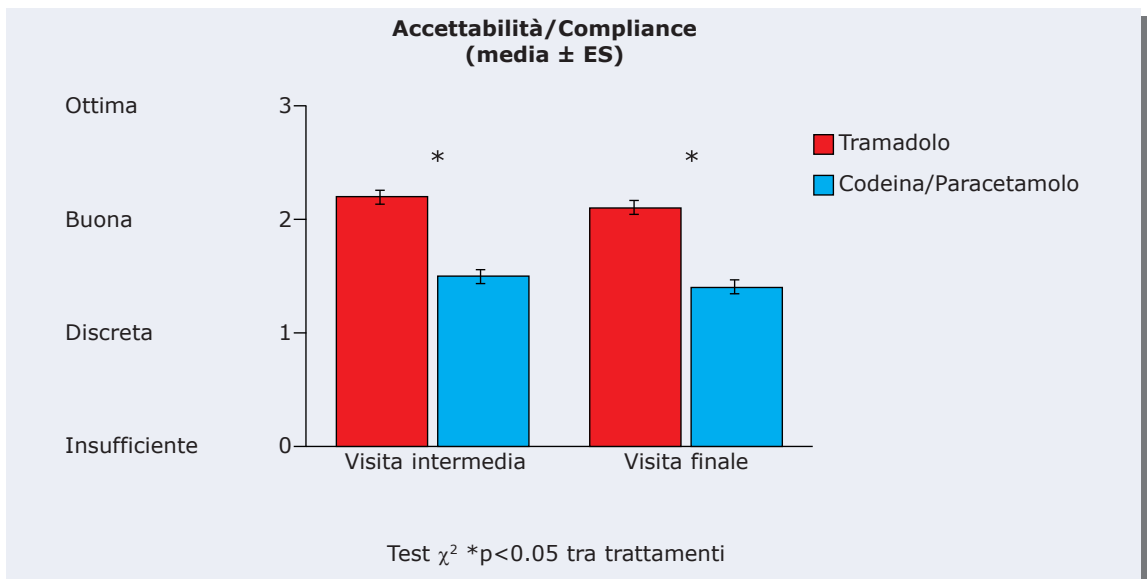
Figura 4. Efficacia analgesica complessiva in pazienti con osteoartrosi trattati con tramadolo (n=26) o codeina/paracetamolo (n=23) per 3 mesi.



dei casi con tramadolo rispetto al 56.5% con codeina/paracetamolo ed un analogo valore viene registrato anche alla visita finale. La qualità del sonno, che come sintomo indiretto del controllo del dolore ne rappresenta l'immagine speculare, viene descritta come buona-ristoratrice nel 92.3% dei casi con tramadolo in prima visita rispetto al 65.2% con codeina/paracetamolo (figura 3). In conclusione il giudizio sull'efficacia complessiva della terapia analgesica sottolinea la maggior efficacia clinica espressa dal tramadolo che rag-

giunge la significatività statistica sia alla visita intermedia che alla visita finale (figura 4). Il giudizio personale del paziente su accettabilità/compliance del trattamento analgesico ha ottenuto per tramadolo alla prima visita di controllo un risultato superiore a codeina/paracetamolo, viene riferito un giudizio buono-ottimo nell'83.3% dei casi con tramadolo rispetto al 63.3% con codeina/paracetamolo (p<0.05) ed un simile giudizio si conferma anche alla visita finale (p<0.05) (figura 5).

Figura 5. Giudizio personale su accettabilità/compliance della terapia analgesica espresso da pazienti con osteoartrosi trattati con tramadolo (n=26) o codeina/paracetamolo (n=23) per 3 mesi.



Per quanto riguarda la tollerabilità, la valutazione complessiva dei due trattamenti è risultata analoga in entrambi i gruppi con giudizi positivi (buona-ottima) in oltre il 90% dei casi. Mentre sono state segnalate reazioni avverse in 2 pazienti con tramadolo: confusione e nausea che hanno determinato il cambio di terapia nel primo caso e la riduzione della posologia delle gocce nel secondo, ed in 3 pazienti con codeina/paracetamolo: un caso di gastralgia che ha determinato la riduzione della posologia ed il trattamento con un antiacido, due casi con nausea e vertigini che in un paziente ha portato alla sostituzione dell'analgésico con tramadolo.

Conclusioni

I risultati della nostra esperienza evidenziano l'efficacia del trattamento con un analgesico del II gradino della scala OMS in pazienti osteoartrosici con dolore cronico di intensità moderata non adeguatamente controllata dalla precedente terapia. La sintomatologia dolorosa di origine artrosica è stata rapidamente controllata ed i pazienti hanno potuto riprendere le loro abituali attività con un miglioramento della loro qualità di vita. L'utilizzo di analgesici oppioidi nel dolore cronico non da cancro è argomento dibattuto in letteratura e trova sempre più spazio in clinica⁶⁻⁸. Le diffidenze iniziali, non ancora completamente superate, riguardavano soprattutto l'eventuale insorgenza di tolleranza, dipendenza o depressione respiratoria, ma i risultati ottenuti con un corretto uso degli oppioidi ha dimostrato la relativa infondatezza di tali perplessità⁹⁻¹². Tra i due trattamenti da noi utilizzati, tramadolo determina una più incisiva azione analgesica e grazie alla disponibilità di formulazioni differenziate consente l'attuazione di uno schema poso-

logico integrato con l'utilizzo iniziale delle gocce seguite dalla formulazione a rilascio prolungato. Grazie al suo profilo farmacodinamico il tramadolo rappresenta una scelta terapeutica particolarmente indicata nel paziente osteoartrosico anziano con dolore resistente al paracetamolo ed ai FANS/Coxib. Per tramadolo è dimostrata un'azione antinocicettiva ed una scarsa interferenza con la funzionalità intestinale in pazienti con dolore grave da osteoartrite trattati per 4 settimane ed in uno specifico studio nel dolore artrosico l'associazione al tramadolo in dose fissa (200 mg/die) di un FANS, ha consentito la riduzione del dosaggio del 78% dell'antiinfiammatorio senza compromettere l'effetto analgesico raggiunto^{13,14}. È dimostrata l'efficacia in monoterapia di tramadolo anche nel trattamento a lungo termine del dolore articolare i pazienti con osteoartrite, utilizzando schemi posologici ad incremento graduale del dosaggio nella prima settimana di terapia (titration) e con una successiva stabilizzazione della dose giornaliera^{15,16}.

Tramadolo, a differenza di codeina che ha come metabolita attivo la morfina, presenta un profilo di sicurezza terapeutica migliore con una minor incidenza di reazioni avverse che possono compromettere la compliance del paziente come stipsi e sonnolenza^{17,18}. Anche nei confronti dei recenti Coxib, tramadolo ha il vantaggio di poter essere impiegato in pazienti con ipertensione, scompenso cardiaco ed insufficienza renale, situazioni non rare nell'anziano¹⁹⁻²¹.

Tramadolo si evidenzia quindi per il suo buon profilo beneficio/rischio ed offre un'ulteriore possibilità terapeutica allo specialista nella cura del dolore in pazienti osteoartrosici con sintomatologia dolorosa non completamente controllata dalla somministrazione a dosi piene di paracetamolo o FANS. **TM**

Bibliografia

1. **Solomon L.** Clinical features of osteoarthritis. In: Kelly WN, Ruddy S, Harris EDJ, Sledge C, eds. *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: WB Saunders; 1997; 1383-1408.
2. **American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis.** Recommendation for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1905-1915.
3. **Grond S, Sablotzki A.** Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43:879-923.
4. **de Craen AJM, Di Giulio G, Lampe-Schoenmaeckers AJEM, et al.** Analgesic efficacy and safety of paracetamol-codeine combinations versus paracetamol alone: a systematic review. *BMJ* 1996; 313:321-325.
5. **Hantson P.** Efficacy and safety of acetaminophen-codeine in the treatment of pain. *Rev Med Liege* 2002; 57:645-650.
6. **Portenoy RK.** Chronic opioid therapy in nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5 (1 Suppl):46-62.
7. **Passik SD, Weinreb HJ.** Managing chronic nonmalignant pain: overcoming obstacles to use of opioids. *Adv Ther* 2000; 17:70-83.
8. **Lipman AG.** Treatment of chronic pain in osteoarthritis: do opioids have a clinical role? *Curr Rheum Reports* 2001; 3:513-519.
9. **Roth SH.** A new role for opioids in the treatment of arthritis. *Drugs* 2002; 62:255-263.

10. **Pavelka K.** Treatment of pain in osteoarthritis. *Eur J Pain* 2000; 4 (Suppl A):23-30.
11. **Portenoy RK.** Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: a review of the critical issues. *J Pain Symptom Manage* 1996; 11:203-217.
12. **Katz AK.** Use of nonopioid analgesics and adjunctive agents in the management of pain in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14:63-71.
13. **Wilder-Smith CH, Hill L, Spargo K, et al.** Treatment of severe pain from osteoarthritis with slow-release tramadol or dihydrocodeine in combination with NSAIDs: a randomised study comparing analgesia, antinociception and gastrointestinal effects. *Pain* 2001; 91:23-31.
14. **Schnitzer TJ, Kamin M, Olson WH.** Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen-responsive osteoarthritis pain. *Arthritis & Rheumatism* 1999; 42:1370-1377.
15. **Fleischmann RM, Caldwell JR, Roth SH, et al.** Tramadol for the treatment of joint pain associated with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Ther Res Clin Exp* 2001; 62:113-128.
16. **Babul N, Noveck R, Chipman H, et al.** Efficacy and safety of extended-release, once-daily tramadol in chronic pain: a randomized 12-week clinical trial in osteoarthritis of the knee. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28:59-71.
17. **Helland A, Spigset O, Slordal L.** Problem forte – is paracetamol-codeine combination rational? *Tidsskr nor Laegeforen* 2004; 124:2084-2087.
18. **Mulligan WS, Lacy JR.** Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther* 2001; 23:1429-1445.
19. **Mohammed S, Croom DW.** Gastropathy due to celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor. *N Engl J Med* 1999; 340:2005-2006.
20. **Perazella MA, Tray K.** Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a pattern of nephrotoxicity similar to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 2001; 111:64-67.
21. **Mukherjee D, Nisser SE, Topol EJ.** Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286:954-959.