

¹Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i i rehabilitaciju
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb
²Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti Rebro
KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

QUO VADETIS KOKSIBI?

QUO VADETIS COXIBES?

Simeon Grazio¹ ♦ Branimir Anić²

Sažetak

Nakon povlačenja rofekoksiba sa svjetskog tržišta traje rasprava je li smanjenje štetnog utjecaja selektivnih inhibitora COX-2 na probavni trakt u odnosu na neselektivne nesteroidne antireumatike povezano s povišenjem rizika

za kardiovaskularne incidente. U ovom radu izloženi su relevantni podaci glede mehanizama, učinaka i nuspojava selektivnih inhibitora ciklooksigenaze-2. Raspravlja se o mogućem učinku cijele skupine lijekova i predlažu se alternative.

Ključne riječi

selektivni inhibitori ciklooksigenaze-2, nesteroidni antireumatici, kardiovaskularni učinak

Summary

After the withdrawal of rofecoxib from worldwide market, there is ongoing debate whether gastrointestinal safety of COX-2 inhibition compared to non-selective NSAID-s may come at the cost of increased cardio-

vascular events. In this paper the relevant data regarding mechanisms, effects and side effects of selected COX-2 inhibitors are presented. Possible class effect is discussed and proposed alternative therapies.

Key words

selective cyclooxygenase-2 inhibitors, non-steroidal antiinflammatory drugs, cardiovascular effect

Uvod

Tridesetog rujna 2004. objavljeno je da proizvođač sa svjetskog tržišta dobrovoljno povlači selektivni inhibitor ciklokoksigenaze-2 (COX-2), rofekoksib. Odluka je donešena na osnovi rezultata APPROV-e studije (*Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx*), koja je prekinuta krajem rujna iste godine, a koja je ukazala na nepovoljnu dugoročnu kardiovaskularnu podnošljivost navedenog lijeka (1). APPROV-e je bila multicentrična studija s 2586 uključenih ispitanika, randomiziranih u dvije grupe (rofekoksib 25 mg dnevno ili placebo), koja je osmišljena u cilju ocjene učinkovitosti rofekoksiba na prevenciju rekurencije kolorektalnih polipa u osoba s anamnezom kolorektalnoga adenoma. Ekskluzijski kriteriji su, između ostaloga, bili nekontrolirana hipertenzija (>165/95 mm Hg) i kronično zatajenje srca, ali su u istraživanje bili uključeni ispitanici s visokim kardiovaskularnim rizikom

(npr. preboljeli infarkt miokarda), a bila je i dozvoljena uporaba malih doza acetilsalicilne kiseline (ASK) (u do 20% ispitivane populacije). Rezultati su 18 mjeseci pokazali 46 potvrđenih trombotičkih incidenata u 3059 bolesnik-godina za rofekoksib (1,50 događaja u 100 bolesnik-godina) i 25 trombotičkih incidenata u 3327 bolesnik-godina za placebo (0,78 događaja u 100 bolesnik-godina), što je izračunato kao povećanje relativnog rizika za rofekoksib od 1,92 (interval pouzdanosti 1,19-3,11; p=0,008). Daljnja analiza pokazala je dvostruko veći rizik za rofekoksib u odnosu na placebo bez obzira jesu li bolesnici klasificirani kao visoko- ili nisko-rizični glede kardiovaskularne bolesti, što je rezultiralo odlukom o prekidanju studije. Podatci se prvenstveno odnose na povećanje broja ispitanika s infarktom miokarda i ishemijske cerebrovaskularne incidente u grupi koja je uzimala rofekoksib,

doc.dr.sc. Simeon Grazio

Klinika za reumatologiju fizikalnu medicinu i rehabilitaciju ♦ Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb
tel.: (01) 3787248 ♦ e-mail: simeon.grazio@zg.t-com.hr

dok je ukupna i kardiovaskularna smrtnost između dviju grupa bila slična. Ipak, takvo tumačenje rezultata je doživjelo kritike, prvenstveno zbog iznenađujućeg sniženja Kaplan-Meierove krivulje vaskularnih incidenata u kontrolnoj grupi nakon 18 mjeseci, a što je i uzrokovalo statistički značajnu razliku prema ispitanicima koji su uzimali rofekoksib, jer za to sniženje ne postoji logično objašnjenje osim slučajnosti (2).

Nakon povlačenja rofekoksiba val straha ili u najmanju ruku nesigurnosti zapljusnuo je cijelu stručnu javnost, ali i farmaceutsku industriju. Europska je komisija zatražila od Europske medicinske agencije (skr. EMEA, engl. *European Medicines Agency*), a Američki kongres od Agencije za hranu i lijekove (skr. FDA, engl. *Food and Drugs Administration*) detaljnu analizu sigurnosti preostalih COX-2 specifičnih NSAR-a, a postavljeno je i niz drugih pitanja, kako onih stručno-medicinskih tako

i onih etičkih. Naime, mnogi smatraju da je trebalo reagirati ranije te da je u ovom slučaju profit bio ispred javnozdravstvenog interesa. U stručnoj i ostaloj literaturi se raspravlja o mogućem zakazivanju rada institucija, kao i odgovornosti istraživača koji nisu postavljali prava pitanja (3,4). Je li tome zaista tako? Mogu li se rezultati za jedan lijek automatski proširiti na cijelu podgrupu lijekova, pa i na ostale lijekove? Poteškoće u ocjeni kardiovaskularnog rizika u studijama sa selektivnim inhibitorima COX-2 su i sljedeće: općenito mali broj tih događaja, vaskularni događaji nisu bili primarni cilj istraživanja, kriteriji za kardiovaskularne događaje u svim istraživanjima nisu bili precizno utvrđeni prije početka studije, a studije nisu ni bile dizajnirane da imaju statističku snagu potrebnu da se otkriju razlike među lijekovima. Razmotrimo sve najvažnije činjenice, prvenstveno glede dva najpropisivanja selektivna inhibitora COX-2, rofekoksiba i celekoksiba.

Djelovanje selektivnih inhibitora COX-2 na gastrointestinalni sustav

Na svjetskom tržištu, danas, postoji 6 skupina nesteroidnih antireumatika (NSAR) s ukupno više od 20 različitih lijekova. Glavni učinak im je smanjenje boli i upale, prvenstveno inhibicijom ciklooksigenaze, enzima važnog u transformaciji arahidonske kiseline u prostaglandine, prostaciklin i tromboksan. Postoje dva izoenzima ciklooksigenaze: konstitutivni COX-1 i inducibilni COX-2 (5). COX-2 ima veliko značenje u nastanku nuspojava od strane probavnoga trakta. U manje od desetljeća po otkriću postojanja dviju ciklooksigenaza, na svjetskom tržištu su se pojavili NSAR koji selektivno inhibiraju djelovanje COX-2. To je najprije bio celekoksib, a ubrzo nakon njega i rofekoksib, dok danas postoji ukupno 5 NSAR te klase. Valdekoksib i parekoksib (pro-lijek i parenteralni oblik valdekoksiba) su, kao i celekoksib, sulfonamidski lijekovi, rofekoksib i etorikoksib spadaju u grupu metilsulfona, dok je najnoviji lumirakoksib, lijek iz grupe arilacetične kiseline. Razlog tako brzom razvoju selektivnih inhibitora COX-2 je potreba za lijekovima koji nemaju nikakav ili bar imaju smanjeni rizik za nuspojave od strane probavnog (GI) trakta (6). Naime, primjena neselektivnih NSAR povećava rizik za razvoj ozbiljnih GI nuspojava oko 2,5-5 puta, što je više nego npr. primjena niskih doza ASK (rizik 1,5-3 puta veći) (7,8). Naravno, to ima ne samo značajne medicinske nego i ekonomske posljedice (9,10). Selektivni su inhibitori COX-2 (tzv. koksibi) u kliničkim istraživanjima pokazali jednaku učinkovitost kao i neselektivni NSAR, ali uz poboljšanje GI sigurnosti i podnošljivosti (11-13). Potonje se odnosi na smanjenje ozbiljnih GI incidenata (perforacije, opstrukcije, krvarenja), subjektivnih simptoma (npr. mučnine) kao i smanjenje potrebe za konkomitantnom gastroprotektivnom terapijom (npr. inhibitorima protonске crpke) (14). Dvije najvažnije studije čiji je glavni cilj bio utvrditi smanjenje nuspojava od strane gornjeg dijela GI trakta primjenom COX-2 selektivnih NSAR u

odnosu na one neselektivne su CLASS (*Celecoxib Long Term Arthritis Safety Study*) studija za celekoksib i VIGOR (*Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research Study*) studija za rofekoksib (15,16). Glede donjeg dijela probavnog trakta, nekoliko je, uglavnom epidemioloških studija ukazalo da NSAR povećavaju rizik za krvarenje, perforaciju, opstrukcije, ulceracije i simptomatsku divertikulozu (17,18,19). Laine i sur su pokazali značajno smanjenje (54%) ozbiljnih nuspojava u donjem dijelu probavnog trakta uporabom rofekoksiba u odnosu na naproksen (20), dok je novija dvostruko-slijepa endoskopska studija pokazala relativnu sigurnost primjene celekoksiba u bolesnika s artritismom i ulceroznim kolitismom (21).

Na osnovu navedenog logično je da su selektivni inhibitori COX-2 prvenstveno namijenjeni bolesnicima s povećanim rizikom za GI nuspojave - npr. onima s anamnezom ulkusa ili gastritisa.

Selektivni inhibitori COX-2 promijenili su praksu propisivanja lijekova u reumatološkim indikacijama sa sve većom proporcijom uporabe tih lijekova (u SAD-u čak 44% od svih primijenjenih NSAR), što je povezano sa značajnim porastom troškova. No, uporaba selektivnih inhibitora COX-2, a manjim dijelom i veća uporaba protektiva želuđčane sluznice kao i povećana pozornost prema mogućim GI nuspojavama uopće, sveukupno su doveli do značajno manje incidencije gastropatija povezanih s primjenom NSAR (22).

Razlike u rasprostranjenosti i funkciji COX-1 i COX-2 potakli su pitanja o mogućem različitom učinku COX-2 selektivnih i neselektivnih NSAR na ostale organske sustave, uključivo i kardiovaskularni (6). Područja na koje je usmjerena pozornost su mogući učinci na bubrežnu funkciju i posljedičnu retenciju tekućine, učinci na agregaciju trombocita, ravnotežu prostaciklina/trombokšana te na medijatore upale uključene u razvoj ateroskleroze (6,23-29).

Trombotički i tromboembolijski incidenti povezani s primjenom selektivnih inhibitora COX-2

Rezultati VIGOR studije, u kojoj je istraživana gastrointestinalna sigurnost rofekoksiba u supratapijskoj dozi (50 mg jedan put dnevno) u usporedbi s naproksenom u terapijskoj dozi (500 mg 2 puta dnevno), pokazala je smanjeni rizik simptomatskih, kompliciranih i svih GI incidenata za rofekoksib (16). Međutim, u toj studiji bolesnici koji su uzimali naproksen imali značajno manji rizik za ozbiljne trombotičke vaskularne incidente. Tako je relativni rizik za rofekoksib u odnosu na naproksen bio 2,37 ($P=0,002$), dok nije bilo razlike u smrtnosti zbog istih uzroka. Većina se trombotičkih događaja odnosila na infarkte miokarda (rofekoksib, 20 ili 0,5%, naproksen, 4 ili 0,1%). Bez kontrolne grupe koja je uzimala placebo moguća su objašnjenja bila protrombotički učinak rofekoksiba ili kardioprotektivni učinak naproksena (24,25, 28,30). Poteškoća u zauzimanju definitivnog stajališta bilo je nepoznavanje mogućeg kardioprotektivnog učinka neselektivnih NSAR. Naime, većina je studija pokazala nepostojanje tog učinka, uz napomenu da niti jedna studija za primarni cilj nije imala eventualno dokazivanje kardioprotektivnog djelovanja naproksena (31,32). Ipak, neke studije, mahom epidemiološke, sugerirale su tu mogućnost (33-35). Raspravljalo se o tome je li na magnitudu učinka u VIGOR studiji utjecala i činjenica da se radilo o bolesnicima s reumatoidnim artritisom (RA), koji i inače imaju povećan rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti (36,37). Meta-analiza svih studija s rofekoksibom je pokazala da rofekoksib ne povisuje značajno rizik od kardiovaskularnih incidenata u odnosu na placebo ili naproksen (38). Vaskularni trombotički incidenti su retrospektivno analizirani u studijama rofekoksiba u bolesnika s osteoartritisom (OA) te ponovno nije nađena razlika prema neselektivnim NSAR (ibuprofen, diklofenak, nabumeton) (39). Ipak, FDA je ostao kod preporuke o češćem nastupu kardiovaskularnih događaja prilikom uzimanja rofekoksiba u odnosu na neselektivne NSAR (40). Na osnovi VIGOR studije je u bolesnika s RA (uzevši u obzir rizik za infarkt miokarda ili nuspojave od strane gornjeg dijela GI trakta) očekivana dužina života značajno išla u prilog naproksenu u odnosu na rofekoksib (41). Autori najnovije nezavisne meta-analize tvrde da se dvostruko viši rizik rofekoksiba za infarkt miokarda mogao vidjeti iz podataka dostupnih već 2000. god. (42). Naravno, uz rofekoksib, postavljeno je pitanje kardiovaskularnog rizika ostalih selektivnih inhibitora COX-2 ali i neselektivnih NSAR.

U dugotrajnoj prospektivnoj CLASS studiji, u kojoj je uspoređena GI podnošljivost celekoksiba, u iznadterapijskoj kroničnoj dozi, s neselektivnim NSAR (ibuprofen i diklofenak) u bolesnika s OA (72%) i RA (28%), celekoksib nije pokazao povećanje rizika za razvoj ozbiljnih vaskularnih incidenata (srčani i moždani udar, nestabilna angina) (15,43). Manjkavost studije je da je

broj kardiovaskularnih događaja bio temeljen samo na izvješćivanju ispitivača, za razliku od npr. VIGOR studije, gdje su kriteriji utvrđivanja tih događaja bili bolje definirani. Meta-analiza za celekoksib, također nije ukazala na povećanje rizika za vaskularne trombotičke incidente (44), a retrospektivne su studije pokazale slične rezultate. U studiji u kojoj su analizirani rezultati oko 54.000 starijih osoba (11.000 bolesnika i oko 43.500 kontrolnih ispitanika), celekoksib nije povećao rizik incidencije akutnog infarkta miokarda u usporedbi s rofekoksibom, drugim NSAR i placebom (45). Neovisno o dozi, rofekoksib je bio povezan s povišenim rizikom za akutni infarkt miokarda u odnosu na celekoksib ($RR=1,24$; 95% $CI=1,05-1,46$). Rizik je bio najviši u prvih 90 dana uzimanja lijeka, a potom se nije povećavao. Nadalje, na uzorku od preko 166.000 bolesnika Mamdani i sur. nisu našli razliku relativnog rizika za akutni infarkt miokarda između dva COX-2 selektivna NSAR (celekoksib, rofekoksib), neselektivnih NSAR i placeba (46), dok je u retrospektivnoj analizi više od 145.000 bolesnika utvrđeno da za razliku od rofekoksiba, celekoksib ne povećava rizik primitka bolesnika u bolnicu zbog kongestivnog zatajenja srca (47).

Analiza rizika za akutni infarkt miokarda i naglu srčanu smrt u gotovo 1,4 milijuna ispitanika *Kaiser Permanente of California*, pokazala je da je multivarijantni usuglašeni relativni rizik za rofekoksib značajno viši nego za celekoksib, ali i to da uporaba naproksena ne predstavlja zaštitu za ozbiljnu bolest srca (48). Osnovni podatci glede rizika pojedinih NSAR iz te studije su prikazani u tablici.

Tablica. Relativni rizik za akutne srčane događaje (akutni infarkt miokarda ili nagla srčana smrt) (48)

Table. Relative risk for acute cardiac events (acute myocardial infarction or sudden cardiac death) (48)

Lijek	Relativni rizik (95% interval pouzdanosti)
Celekoksib	0,86 (0,69-1,07)
Rofekoksib < 25 mg/dan	1,29 (0,93-1,79)
Rofekoksib > 25 mg/dan	3,15 (1,14-8,75)
Ibuprofen	1,09 (0,99-1,21)
Naproksen	1,18 (1,04-1,35)
Ostali NSAR	1,16 (1,04-1,30)

Iz navedenih podataka razvidno je da je rofekoksib u dozi višoj od 25 mg/dan povezan s oko 3 puta većim rizikom za akutni infarkt miokarda ili naglu srčanu smrt, dok nije nađen povišen rizik za celekoksib. Ipak, za napomenuti je da je vrlo mali broj bolesnika uzimao visoku dozu rofekoksiba, što rezultira širokim intervalom pouzdanosti. Povišeni rizik za naproksen i ostale standardne NSAR dovodi u sumnju ranije stavove o njihovom protektivnom učinku sličnome ASK (kroz tranzitorni učinak

na aktivnost COX-1). Stoga se čini da bilo koji lijek koji inhibira aktivnost COX-2 može u određenih bolesnika povećati rizik za tromboemboličke incidente, bez obzira na njegov utjecaj na COX-1.

Solomon i sur. su u prospektivnoj APC studiji prevencije kolorektalnih karcinoma (*Adenoma Prevention Celecoxib*) našli da je relativni rizik za skupni ishod kardiovaskularne smrti zbog kardiovaskularnih razloga statistički značajno viši u odnosu na placebo, što je ukazalo na mogući nepovoljan kardiovaskularni učinak svih selektivnih inhibitora COX-2 (49). Zbog toga je Nacionalni institut za rak (*National Cancer Institute*) u SAD-u 17. prosinca 2004. prekinuo provođenje te studije.

U prvoj epidemiološkoj studiji koja je osmišljena za određivanje rizika nefatalnog infarkta miokarda pri uporabi koksiba ukupno je bilo analizirano 1.718 bolesnika s prvim napadom nefatalnog akutnog infarkta miokarda i 68.000 kontrolnih ispitanika, koji su randomizirano selekcionirani s istoga područja (50). Relativni je rizik za nefatalni infarkt miokarda u usporedbi na osobe koje nisu uzimale lijekove, za celekoksib bio 0,43, a za rofekoksib 1,16, dok je uporaba rofekoksiba u usporedbi s celekoksibom bila povezana s povišenim rizikom za infarkt miokarda (RR=2,72). Uporaba neselektivnih NSAR je također bila povezana s višim relativnim rizikom nego za celekoksib; rofekoksib prema naproksenu (RR=3,39), a celekoksib prema naproksenu ili diklofenaku (RR=0,77). Međutim, mora se napomenuti da je samo 50% bolesnika ispunilo upitnik, a kako se radi o retrospektivnom istraživanju postoji opasnost od pogreške u prisjećanju bolesnika (50).

Na GI i kardiovaskularnu sigurnost selektivnih inhibitora COX-2 i neselektivnih NSAR može utjecati istodobna primjena ASK. ASK i NSAR koji inhibiraju COX-1, smanjuju produkciju tromboksana i agregaciju trombocita s posljedičnim stvaranjem okluzivnih tromba (25,51). ASK uzrokuje ireverzibilnu inhibiciju trombocitnog COX-1 i u malim dozama (52). Neselektivni NSAR su, međutim, reverzibilni inhibitori COX-1, čiji učinak ovisi o snazi njihovog inhibicijskog učinka na COX-1 i

o koncentraciji u plazmi (24). Učinak NSAR na endotel je manje jasan. COX-1 se smatra izoenzimom važnim za sistemsku, predmnijevano endotelnu sintezu prostaciklina (53). Relativno smanjenje sinteze antiagregacijskog prostaglandina (PGI₂) u odsutnosti inhibicije tromboksana je smatrano kao potencijalno povećanje opasnosti od tromboze (25,28). Međutim, tijekom razvojnog projekta za rofekoksib nađeno je da selektivni inhibitori COX-2 smanjuju urinarnu ekskreciju glavnih metabolita prostaciklina (26). Klinički učinak promjene interakcije trombocita i endotela posredovani cikloksigenazom dalje se kompliciraju činjenicom da endotel producira druge značajne antitrombotne faktore kao što je dušični oksid (6).

Uporaba ASK u CLASS studiji sugerira da se povoljni GI učinci COX-2 selektivnih NSAR mogu smanjiti uporabom ASK (15). S druge strane nije nađena razlika u kardiovaskularnim incidentima između celekoksiba i neselektivnih NSAR, bez obzira na uporabu ASK. Novija su istraživanja pokazala da čak 50% bolesnika koji dugo trajno uzimaju COX-2 selektivne inhibitore uzima ASK i to velika većina zbog kardioprotekcije (54). To je značajno više nego u CLASS studiji (21%), a što je, inače, bilo glavno objašnjenje zašto celekoksib, u usporedbi s neselektivnim NSAR, nakon 12 mjeseci, nije pokazao značajan protektivni učinak na probavni trakt (55). Animalni su modeli također pokazali da, iako sam nema protrombotski učinak, celekoksib može smanjiti antiagregacijski učinak ASK (56). Zbog svega navedenoga, do sada nije utvrđen optimalni režim za bolesnike kojima se preporučuje uzimati COX-2 selektivni NSAR i ASK, već su za konačnu su ocjenu potrebne veće prospektivne studije.

Glede mogućeg učinka na zgrušavanje, što je povezano i s rizikom krvarenja iz GI trakta, koksibi su u početku bili najavljeni kao lijekovi koji bitno ne utječu na koagulaciju, pa se mogu primjenjivati skupa s oralnim antikoagulantima. Međutim, novija su istraživanja pokazala da oni, kao i neselektivni NSAR u osoba koji uzimaju varfarin povećavaju rizik za krvarenje iz GI trakta, pa je u tom smislu potreban poseban oprez (57).

Hemodinamski učinci selektivnih inhibitora COX-2

Pogoršanje arterijske hipertenzije i retencija vode svojstvena je svim NSAR. Povišeni sistolički tlak je neovisan čimbenik za nastanak kardiovaskularnih bolesti (58). Zbog učinaka na funkciju bubrega i retenciju tekućine, kardiovaskularne se učinke selektivnih inhibitora COX-2 pokušalo dovesti u vezu s tim pojavama.

Glede usporedbe dva najpropisivanja COX-2 inhibitora, celekoksib je pokazao značajno manje povišenje sistoličkoga tlaka i incidencije edema u odnosu na rofekoksib, dok učinak na dijastolički tlak nije bio statistički značajan (59). Jedno od objašnjenja rezultata istraživanja bilo je da celekoksib ima značajno kraće poluvrijeme

razgradnje u organizmu nego rofekoksib, pa je to moglo utjecati na rezultate mjerenih parametara (primarno krvnog tlaka) (60,61).

U recentnoj studiji Solomona i sur. nađeno je da rofekoksib značajno povećava rizik za novonastalu arterijsku hipertenziju u odnosu na celekoksib (62). U metaanalizi 19 studija nađeno je da selektivni inhibitori COX-2 više povećavaju vrijednost krvnog tlaka u odnosu na neselektivne NSAR i placebo, dok je sama pojava hipertenzije bila nesignifiktano veća u selektivnih inhibitora COX-2 u odnosu na neselektivne NSAR, kao i rofekoksiba u odnosu na celekoksib (63).

Da bi prevladali kritike o različitoj farmakodinamici, Sowers i sur. su, kontinuiranim praćenjem kroz 3 dana tjedno (6 i 12 tjedana) našli veće opterećenje lijeve

klijetke, povezano s hipertenzijom i edemima u bolesnika koji su uzimali rofekoksib u odnosu na celekoksib ili naproksen. (64).

Učinak selektivnih inhibitora COX-2 na aterogenezu

Učinak COX-2 na aterogenezu povezan je s, prije raspravljanim, mehanizmima trombogeneze, ali je i posebno proučavan u svjetlu spoznaje da ateroskleroza nije samo bolest uzrokovana nakupljanjem lipida, već uključuje upalnu reakciju i staničnu proliferaciju (27,65). Rezultati na animalnim modelima su bili kontradiktorni, a oni na ljudima vrlo ograničeni (66-69). Ipak, u proučavanju pojedinih selektivnih inhibitora COX-2 nađene su određene specifičnosti koje se pripisuju prvenstveno njihovoj različitoj kemijskoj strukturi. Chenevard i sur. su, u 14 bolesnika s angiografski potvrđenom teškom koronarnom bolešću, našli da celekoksib pospješuje vazodila-

taciju ovisnu o endotelu i smanjuje kroničnu upalu i oksidativni stres (70). Za razliku od rofekoksiba i diklofenaka, celekoksib je u eksperimentalnim životinjama pokazao poboljšanje disfunkcije endotela i smanjenje oksidativnoga stresa u solju-induciranoj hipertenziji, kao dobrom surogat-modelu za kardiovaskularnu bolest (71). Ista je skupina autora usporedila 2 različita koksiba (rofekoksib i celekoksib), standardni NSAR i placebo u štakorima soja Dahl osjetljivima i neosjetljivima na sol te pokazala da različiti koksibi različito djeluju na bubrenu morfologiju i funkciju u hipertenziji induciranoj

Ostali selektivni inhibitori COX-2

Iako nisu u nas registriran, rezultati za ostale selektivne inhibitore COX-2 također su važni za dobivanje cjelokupne slike o kardiovaskularnom riziku.

Etorikoksib je selektivni inhibitor COX-2 registriran u većini zemalja Europske unije. To je, za sada, jedini lijek koji je pokazao bolji učinak od neselektivnih NSAR. U 52-tjednoj randomiziranoj, kontroliranoj studiji u bolesnika s ankirozantnim spondilitisom, etorikoksib (90 i 120 mg dnevno) je pokazao statistički značajan bolji učinak od placeba i naproksena (1000 mg dnevno) (73). Preliminarni rezultati EDGE studije, koja je osmišljena u cilju utvrđivanja GI podnošljivosti u 7.111 bolesnika s OA, pokazuju bolju podnošljivost etorikoksiba (90mg/dan) u odnosu na diklofenak (150mg/dan). Trend je zadržan i kod subanalize u bolesnika koji su koristili gastroprotektive i niske doze ASK, dok procjena kardiovaskularnog rizika govori da je on veći za etorikoksib nego za ibuprofen, ali je sličan onome za diklofenak.

Za valdekoksib i njegov pro-lijek parekoksib za sada postoje samo kratkotrajne prospektivne studije. U jednoj od studija, u kojoj je, u bolesnika nakon operacije aortokoronarnog premoštenja, utvrđeno postoperativno smanjenje uporabe morfina primjenom parekoksiba i valdekoksiba, nađen je i povećan rizik za nuspojave, a napose infekcije sternalne rane (74). Također je nađen povećani, iako statistički neznačajan, rizik za infarkt miokarda u parekoksib/valdekoksib grupi, dok je statistički bio značajno povišen rizik za pojavu tahikardije u odnosu na placebo-grupu. Analizom 10 randomiziranih istraživanja, trajanja od 6 do 52 tjedna, u oko 8.000 bolesnika s OA ili RA koji su uzimali valdekoksib, White i sur. nisu našli razliku glede rizika za kardiovaskularne trombotičke incidente između valdekoksiba (10-80 mg/dan), neselektivnih NSAR (diklofenak 75 mg 2 puta dnevno, ibuprofen 800 mg 3 puta dnevno ili naproksen 500 mg 2

puta dnevno) i placebo (75). Kombinacijom objavljenih s još neobjavljenim rezultatima studije o bolesnicima s aortokoronarnim premoštenjem značajno se povećava rizik vaskularnih incidenata, napose moždanog udara (76). Uпитno je, međutim, mogu li se uspoređivati tako heterogene grupe.

Lumirakoksib je zadnje razvijeni koksib, koji ima veću COX-2 selektivnost i kraće poluvrijeme života (3-6 sati) u odnosu na ostale koksibe. U do sada najvećoj prospektivnoj studiji s NSAR, uopće, TARGET studiji (*Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial*), provedenoj na uzorku više od 18.000 bolesnika s osteoartritisom, lumirakoksib je pokazao manje ozbiljnih GI nuspojava nego naproksen i ibuprofen (samo u grupi koja nije uzimala ASK!), ali je postojala statistički neznačajna povećana incidencija vaskularnih incidenata u ispitanika koji nisu uzimali ASK (0,26 prema 0,18 na 100 bolesnik-godina) (77,78). U popratnom uredničkom komentaru postavljena je sumnja u rezultat, jer su isključeni bolesnici s koronarnom bolešću, bolesnici koji su uzimali niske doze ASK su bili oni s povišenim rizikom za kardiovaskularne događaji, a ukazano je i na mogući problem toksičnosti za jetru (79). U 13-tjednoj randomiziranoj, dvostruko-slijepoj studiji na 1.551 bolesnika s OA koljena Sheldon i sur. su pokazali da lumirakoksib i celekoksib imaju sličnu učinkovitost, a oba imaju sličnu podnošljivost kao placebo (80).

U skupini lijekova koji se ne ubrajaju u selektivne inhibitore COX-2, ali su pretežiti inhibitori tog enzima najinteresantniji je meloksikam. Singh i sur. su objavili analizu rezultata na 24.196 bolesnika koji su uzimali meloksikam i zaključili da taj lijek imala povoljan GI i tromboembolijski sigurnostni profil. Nedostatak je analize mali broj bolesnika praćenih duže od 60 dana (81). Altman i sur. su proučavali učinak meloksikama s hepa-

rinom i ASK u bolesnika s akutnim koronarnim incidentnom bez elevacije ST spojnice te nisu našli značajne nuspojave (82). Layton i sur. su objavili rezultate o relativnom povišenju rizika za cerebrovaskularne incidente u bolesnika koji su uzimali celekoksib u odnosu na one koji su uzimali meloksikam, dok nije bilo razlike u stopi

kardiovaskularnih tromboemboličkih događaja ili periferne venske tromboze. Incidencija sve tri vrste incidenata u analizirane dvije kohorte bolesnika, bila je vrlo mala (<0,5%) (83). Ipak, potrebne su veće longitudinalne studije da bi se definitivno utvrdio rizik vaskularnih incidenata u bolesnika koji uzimaju meloksikam.

Opcije za liječenje bolesnika koji trebaju NSAR

U svijetlu navedenih činjenica, što bi liječnici trebali preporučiti bolesnicima?

Dvije su skupine uglednih autora 2004. god. objavile smjernice za izbor lijekova u bolesnika koji trebaju kontinuirano uzimati NSAR (84,85). Dubois i sur. su u obzir uzeli neke najvažnije faktore rizika za nuspojave NSAR na gornjem dijelu GI trakta (prethodne nuspojave iste lokalizacije, dob i istovremena primjena ASK), ali ne i kardiovaskularni rizik za koji su pretpostavili da u terapijskim dozama inhibitora COX-2 ne predstavlja veći problem (84). Budući da prema njihovom mišljenju nisu sigurno utvrđeni, u obzir nisu uzeti mogući rizici NSAR za donji dio GI trakta, iako specifični inhibitori COX-2 smanjuju rizik za nuspojave u tom dijelu za oko 50% (20). Slične su smjernice dali Chan i Graham, koji su, međutim, u obzir uzeli nešto više faktora rizika (npr. uporaba steroida, infekcija *H. pylori*) (85). Obje su grupe u smjernicama uključile primjenu selektivnih inhibitora COX-2. U približno isto vrijeme neki su autori predlagali da se koksibi ne smiju propisivati bolesnicima s povećanim rizikom za kardiovaskularne bolesti već su u njih dali prednost neselektivnim NSAR u kombinaciji s inhibitorima protonske pumpe te niskim dozama ASK (86).

U nedavnom uvodniku Finckh i Aronson su dali pregled sadašnjih opcija za ne-salicilatne NSAR (87). Autori ne preporučuju primjenu lijekova za koje postoje dokazi (rofekoksib) ili opravdana sumnja (valdekoksisb) da povećavaju rizik za kardiovaskularne nuspojave u bolesnika s čimbenicima rizika za kardiovaskularne bolesti i prosječnim faktorima rizika za gastrointestinalne nuspojave (87). Tome u prilog ide i odluka o povlačenju s tržišta valdekoksisba koja je nastupila 7. travnja 2005., a koja je objašnjena nedostatkom odgovarajućih podataka za dugotrajnu kardiovaskularnu sigurnost lijeka, povećanom riziku za kardiovaskularne događaje u kratkotrajnoj studiji bolesnika s aortokoronarnim premoštenjem, izvješćima o ozbiljnim kožnim nuspojavama (uključivo i smrtni ishod) te nedostatnim dokazima o njegovoj superiornosti u odnosu na druge NSAR (88).

Povlačenje rofekoksiba, valdekoksisba (a eventualno i drugih selektivnih inhibitora COX-2) ostavlja terapijsku prazninu. Jer iako se COX-2 selektivni NSAR u pravilu ne propisuju bolesnicima s prosječnim rizikom za GI nuspojave, postoji značajan broj bolesnika s povećanim rizikom u kojih bi ti lijekovi bili indicirani.

Glede alternative u obzir prvenstveno dolazi primjena čistih analgetika. Iako paracetamol ima dobar analgetski učinak (napose u bolesnika s osteoartritisom), nedavne studije pokazuju da bolesnici s reumatskim bolestima ipak preferiraju NSAR (89). Premda imaju svoje mjesto u liječenju reumatskih bolesti, paracetamol te jači analgetici (npr. tramadol, fentanil) nemaju protuupalni učinak, a upala je vrlo česti pratitelj mnogih bolesti iz te skupine.

Jedna od terapijskih mogućnosti za bolesnike koji imaju povišeni rizik za GI nuspojave je kombinirana primjena NSAR i antiulkusnih lijekova. Taj pristup u kliničkoj praksi nije toliko zaživio, iako je nekoliko istraživanja pokazalo smanjenje rizika od oko 75-85% za krvareće ulkuse u visokorizičnih bolesnika koji uzimaju NSAR ili ASK (90,91). Usporednim je istraživanjem učinka kombinacije inhibitora protonske crpke (IPC) s neselektivnim NSAR i selektivnog inhibitora COX-2 nakon šest mjeseci praćenja, nađena incidencija recidiva krvarenja od 6,4% u prvoj, a 4,9% u drugoj grupi ispitanika (90). U OMNIUM studiji (*Omeprazol versus misoprostol for NSAID-induced ulcer management*) je uspoređena djelotvornost omeprazola (20 ili 40 mg/dan) i mizoprostola (200 mikrograma 4 puta/dan) u zacijeljivanju i prevenciji ulkusa povezanih s NSAR. Stopa zacijeljivanja želučanih ulkusa je bila značajno bolja s omeprazolom 20 mg/dan (ali ne i 40mg/dan !?) u odnosu na mizoprostol. Više je bolesnika uz terapiju omeprazolom bilo u remisiji (61%) nego onih s mizoprostolom (48%), a i bilo koji od dva lijeka prema placebo-grupi (27%). Omeprazol je također imao manje nuspojave (92). ASTRONAUT studija (*Acid suppression trial: ranitidine versus omeprazole for NSAID-associated ulcer treatment*) je pokazala bolje zacijeljivanje sluzničkih lezija povezanih s primjenom NSAR, primjenom omeprazola nego, blokatora H₂ receptora, ranitidina. Tijekom razdoblja održavanja (nakon 6 mjeseci) 72% bolesnika koji su liječeni omeprazolom i 59% onih liječenih ranitidinom bilo je u remisiji (93). Graham i sur. dokazali su prevenciju ulkusa lanzoprazolom, što govori u prilog činjenici da različiti IPC imaju povoljan učinak (94). Slične su rezultate objavili Lai i sur (95). Recentni podatci ukazuju na povoljan odnos troškova prema učinkovitosti (engl. *cost-effectiveness*) tijekom istodobne primjene IPC i neselektivnih NSAR u bolesnika s visokim rizikom za gastrointestinalne ili kardiovaskularne nuspojave (96). Međutim, mora se imati na umu da IPC, iako najučinkovitiji lijekovi

u prevenciji i liječenju erozivnih promjena uzrokovanih NSAR, ne mogu u potpunosti eliminirati rizik od gastropatije uzrokovane NSAR. Sukladno tome, NSAR (COX-2 selektivni i neselektivni) su kontraindicirani u bolesnika koji imaju aktivni peptički ulkus ili krvarenje u želucu ili crijevima, bez obzira na istovremeno uzimanje IPC. Nedavno istraživanje provedeno na 287 bolesnika koji imaju pozitivnu anamnezu ulkusa povezanih s uporabom NSAR (bez *H. pylori*), pokazalo je da ni selektivni inhibitor COX-2 (celekoksib) niti kombinacija IPC i neselektivnoga NSAR ne može primjereno spriječiti recidive ulkusa (97). Jedna od mogućnosti je istodobna primjena COX-2 selektivnih NSAR i IPC. Upravo je ovakva strategija predložena u smjernicama Dubois i sur. za bolesnike koji trebaju kontinuirano uzimati NSAR (85). Međutim, ostaje upitna ekonomska isplativost liječenja tim relativno skupim lijekovima.

Perspektiva je možda i u lijekovima koji inhibiraju sve važne puteve metabolizma arahidonske kiseline. Naime, postoji opasnost da blokiranjem puta cikloksigenaze u ciklusu arahidonske kiseline do izražaja dođu negativni učinci puta preko 5-lipooksigenaze (5-LOX), što dovodi do proizvodnje leukotrijena, a koji su, pak, značajni gastrotoksični i proinflamatorni medijatori. Likofelon je lijek koji kompetitivno inhibira 5-LOX, COX-1 i COX-2, te time smanjuje proizvodnju prostaglandina i leukotrijena. Lijek, je uz učinkovitost, pokazao bolju GI podnošljivost u odnosu na neselektivne NSAR (98). Potrebna su daljnja istraživanja da bi se bolje utvrdio njegov terapijski i sigurnosni profil.

Pri odabiru NSAR, mora se u obzir uzeti činjenica da postoji značajna varijabilnost u odgovoru pojedinog bolesnika kako na neselektivne tako i na COX-2 selektivne NSAR. Procjenjuje se da oko 60% bolesnika dobro reagira na svaki od NSAR, dok je u ostalih 40% potrebno zamijeniti jedan NSAR drugim a da bi se postigao zadovoljavajući terapijski učinak (99).

Rezultati nekih istraživanja, a posebno onih koja su ciljano bila usmjereni na usporedbu COX-2 selektivnih i neselektivnih NSAR, ukazali su na mogućnost da neselektivni NSAR, također, povećavaju rizik za vaskularne incidente. Stoga se nameće pitanje postoji li povećani rizik za vaskularne incidente primjenom bilo kojeg NSAR? Dakle, istraživanja o selektivnim inhibitorima COX-2 potakla su pitanja o nuspojavama koje nikad nisu bile dovoljno ozbiljno proučavane za standardne NSAR. Osim toga, mora se imati na umu da i neki standardni

NSAR do neke mjere inhibiraju COX-2 te sa sigurnošću ne znamo kakve vaskularne rizike nosi njihova uporaba. Isto je naglašeno na internetskoj stranici Američkog reumatološkog društva (*American College of Rheumatology*), na kojoj je, objedinjujući stavove FDA, navedeno da su podatci o kardiovaskularnom riziku tradicionalnih NSAR "nepotpuni, ali zabrinjavajući" (100). Stoga najnovije preporuke FDA za sve NSAR uključuju stavljanje upozorenja o kardiovaskularnom i gastrointestinalnom riziku, kontraindikaciju primjene za bolesnike koji su nedavno bili podvrgnuti aortokoronarnom premoštenju, a ovisno o ciljevima za pojedinog bolesnika, potiče se primjena najniže učinkovite doze i što kraća primjena NSAR.

Europska medicinska agencije (EMA) je na svom sastanku održanome 27.06.2005., između ostaloga, zaključila da: suspenzija za valdekoksi (Bextra) traje 1 godinu, nakon čega će dozvola biti kritički ocijenjena. Tijekom te godine proizvođač (Pfizer) ima mogućnost CHMP-u (Committee for Medical Products for Human Use) dostaviti podatke glede sigurnosti lijeka i ostale relevantne podatke, prije nego proizvodu bude dozvoljen pristup na europsko tržište. Za ostale inhibitore COX-2 (celekoksib, parekoksib, lumirakoksib, etorikoksib) odnos dobrobiti i rizika ostaje pozitivan kada se poštuju kontraindikacije i upozorenja u odgovarajućoj populaciji bolesnika. Slijedeći zahtjev Europske komisije, CHMP je započeo proučavanje kardiovaskularne sigurnosti neselektivnih NSAR (101).

Prema sadašnjim spoznajama možemo zaključiti da COX-2 selektivni NSAR imaju značajno manje GI nuspojave nego neselektivni NSAR. Zbog dokazanih, odnosno sumnjivih, neprihvatljivih, prvenstveno vaskularnih nuspojava sa tržišta su povučeni rofekoksib i valdekoksi. Razlike u selektivnosti za COX-2, strukturi, farmakokinetici i farmakodinamici pojedinih koksiba mogu biti značajne u njihovoj razlici glede kardiovaskularnih nuspojava. Stoga, u bolesnika u kojih je indicirana primjena NSAR, a koji imaju povišeni rizik za GI nuspojave, u nas, kao opcija ostaje drugi registrirani selektivni inhibitor COX-2, celekoksib, koji treba propisivati uz oprez, ali i mogućnost primjene kombinacije NSAR s IPC.

Za konačnu odluku glede učinka koksiba, ali i NSAR, kao grupe lijekova, uopće, na vaskularni sustav, potrebna su dobro osmišljena i statistički relevantna istraživanja koja će kao primarni cilj imati upravo navedene nuspojave. Do tada ih ne treba olako odbacivati jer: POROTA JOŠ ZASJEDA.

Literatura

1. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H. i sur. Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx APPROV trial investigations. Cardiovascular events associated with rofecoxib in colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-1102.

2. Mann J. Questioning the validation of the APPROVe study's official interpretation. Pristup 10 ožujka 2005. na <http://www.jointandbone.org>.

3. Topol EJ. Failing the public health - rofecoxib, Merck and the FDA. *N Engl J Med* 2004;351:1707-1709.

4. Horton R. Vioxx, the implosion of Merck, and aftershocks at the FDA. *Lancet* 2004;364:1995-1996.
5. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van de Putte i sur. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 1998;12:1063-1073.
6. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345:433-442.
7. Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Association between non-steroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000;160:2093-2099.
8. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:563-571.
9. Griffin MR. Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal injury. *Am J Med* 1998;104:23S-29S.
10. Rahme E, Joseph L, Kong SX, Watson DJ, LeLorier J. Gastrointestinal health care resource use and costs associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs versus acetaminophen: retrospective cohort study of an elderly population. *Arthritis Rheum* 2000;43:917-924.
11. Cannon GW, Caldwell JR, Holt P. i sur. Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac: results of a one-year, randomized, clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee and hip. *Arthritis Rheum* 2000;43:978-987.
12. Saag K, van der Heijde D, Fisher C. i sur. Rofecoxib, a new cycloxygenase-2 inhibitor shows sustained efficacy, comparable with other nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a 6-week and a 1-year trial in patients with osteoarthritis. *Arch Fam Med* 2000;9:1124-34.
13. McKenna F, Borenstein D, Wendt H, Wallmark C, Lefkonith JB, Geiss GS. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol* 2001;30:11-18.
14. Watson DJ, Harper SE, Zhao PL, Quan H, Bolognese JA, Simon TJ. Gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor rofecoxib compared with nonselective COX-1 and COX-2 inhibitors in osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2000;160:2998-3003.
15. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL. i sur. 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;284:1247-1255.
16. Bombardier C, Laine L, Reicin A. i sur. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-1528.
17. Bjarnason I, Hayllar H, Macpherson AJ, Russell AS. Side effects on non-steroidal anti-inflammatory drugs on small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993;104:1832-1847.
18. Wilcox CM, Alexander LN, Cotsonis GA, Clark WS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are associated with both upper and lower gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 1997;42:990-997.
19. Aldoori WH, Giovannucci EL, Rimm EB, Wing AL, Willet WC. Use of acetaminophen and non-steroidal anti-inflammatory drugs: a prospective study and the risk of symptomatic diverticular disease in men. *Arch Fam Med* 1998;7:255-260.
20. Laine L, Connors L, Reicin A. i sur. Serious lower gastrointestinal clinical events with non-selective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 2003;124:288-292.
21. Sandborn W. i sur. 69th Annual Scientific Meeting of the American College of Gastroenterology, 1. studeni, 2004: sažetak 8.
22. Fries JF, Murtagh KN, Bennett M, Zatarain E, Lingala B, Bruce B. The rise and decline of nonsteroidal antiinflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:1433-1440.
23. Whelton A, Maurath CJ, Verburg KM, Geiss GS. Renal safety and tolerability of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor. *Am J Ther* 2000;7:159-175. (Erratum. *Am J Ther* 2000;7:341.)
24. Van Hecken A, Schwartz J, Depre M. i sur. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000;40:1-12.
25. Catella-Lawson F, Crofford LJ. Cyclo-oxygenase inhibition and thrombogenicity. *Am J Med* 2001;110(3A Suppl):S28-32.
26. McAdam BF, Catella-Lawson FC, Mardini IA, Kapoor S, Lawson JA, FitzGerald GA. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:272-277.
27. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
28. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-959.
29. FitzGerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004;364:1287-1288.
30. Shah AA, Thjodleifsson B, Murray FE. i sur. Selective inhibition of COX-2 in humans is associated with less gastrointestinal injury: a comparison of nimesulide and naproxen. *Gut* 2001;48:339-346.

31. Sajadieh A, Wendelboe O, Hansen JF, Mortensen LS. Nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;83:1263-1265.
32. Ray WA, Stein CM, Hall K, Daugherty JR, Griffin MR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 2002;359:118-123.
33. Watson DJ, Rhodes T, Holmes RH, Guess HA. Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2002;162:1105-1110.
34. Rahme E, Pilote L, LeLorier J. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002;162:1111-1115.
35. Solomon DH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002;162:1099-1104.
36. del Rincon I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;44:2737-2745.
37. McEntegart A, Capell HA, Creran A, Rumley A, Woodward M, Lowe GD. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001;40:640-644.
38. Konstam MA, Weir MR, Reicin A. i sur. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001;104:2280-2288.
39. Reicin A, Shapiro D, Sperling RS, Barr E, Yu Q. Comparison of cardiovascular thrombotic events in patients with osteoarthritis treated with rofecoxib vs non-selective non-steroidal antiinflammatory drugs (ibuprofen, diclofenac and nabumetone). *Am J Cardiol* 2002;89:204-209.
40. Food and Drug Administration. Arthritis Advisory Committee open panel meeting 2/8/2001: review of VIGOR, cardiovascular safety review of rofecoxib. Pristup 5. svbnja 2004. na: <http://www.fda.gov>
41. Choi HK, Seeger JD, Kuntz KM. Effects of rofecoxib and naproxen on life expectancy among patients with rheumatoid arthritis: a decision analysis. *Am J Med* 2004;116:621-629.
42. Juni P, Nartey L, Reinbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative analysis. *Lancet* 2004;364:2021-2029.
43. White WB, Faich G, Whelton A, Manroth C, Ridge NJ, Verburg KM. i sur. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol* 2002;284:425-430.
44. White WB, Faich G, Borer JS, Makuch RW. Cardiovascular thrombotic events in arthritis trials of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib. *Am J Cardiol* 2003;92:411-418.
45. Solomon DH, Schneeweis S, Glynn RJ. i sur. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004;109:2068-2073.
46. Mamdani M, Rochon P, Juurlink ON. i sur. Effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and naproxen on short term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch Intern Med* 2003;163:481-486.
47. Mamdani M, Juurlink ON, Lee DS. i sur. Cyclooxygenase-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;363:1751-1756.
48. Graham DJ, Campen D, Hui R. i sur. 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;365:475-481.
49. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA. i sur. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352:1071-1080.
50. Kimmel SE, Berlin JA, Reilly M. i sur. Patients exposed to rofecoxib and celecoxib have different odds of nonfatal myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2005;142:157-164.
51. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
52. Awtry EH, Loscalzo J. Cardiovascular drugs: aspirin. *Circulation* 2000;101:1206-1218.
53. FitzGerald GA, Austin S, Egan K, Cheng Y, Pratico D. Cyclo-oxygenase products and atherothrombosis. *Ann Med* 2000;32(1 Suppl):21-26.
54. Cox ER, Frisse M, Behm A, Fairman KA. *Arch Intern Med* 2004;164:1243-1246.
55. Hrachovec JB, Mora M. Reporting of 6-months vs. 12-month data in a clinical trial of celecoxib. *JAMA* 2001;286:2398.
56. Hennan JK, Huang J, Barrett TD. i sur. Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on vascular responses and thrombosis in canine coronary arteries. *Circulation* 2001;104:820-825.
57. Battistella M, Mamdani MM, Juurlink DN, Rebeck L, Laupacis A. Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. *Arch Intern Med* 2005;24:189-192.
58. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigation. *Lancet* 1997;350:757-764.

59. Whelton A, Fort JG, Puma JA. i sur. Cyclooxygenase-2 specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients; SUCCESS VI. Study Group. *Am J Ther* 2001;8:85-89.
60. Werner U, Werner D, Pahl A, Mundkowski R, Gillich M, Brune K. Investigation of the pharmacokinetics of celecoxib by liquid chromatography-mass spectrometry. *Biomed Chromatogr* 2002;16:56-60.
61. Ahuja N, Singh A, Sing B. Rofecoxib: an update on physico-chemical, pharmaceutical, pharmacodynamic and pharmacokinetic aspects. *J Pharm Pharmacol* 2003;55:859-894.
62. Solomon CH, Schneeweiss S, Levin R, Avorn J. Relationship between COX-2 specific inhibitors and hypertension. *Hypertension* 2004;44:140-145.
63. Aw TJ, Hass SJ, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med* 2005;165:490-496.
64. Sowers JR, White WB, Pitt B. i sur. The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165:161-168.
65. Ridker P, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-843.
66. Burleigh ME, Babaev VR, Oates JA. i sur. Cyclooxygenase-2 promotes early atherosclerotic lesion formation in LDL receptor-deficient mice. *Circulation* 2000;105:1816-1823.
67. Pratico D, Tillmann C, Zhang ZB, Li H, Fitzgerald GA. Acceleration of atherogenesis by COX-1-dependent prostanoid formation in low density lipoprotein receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:3358-3363.
68. Dudek D, Heba G, Legutko J. i sur. More pronounced decrease of inflammatory markers with combination of statins and COX-2 inhibitors following acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2001;22(Suppl):240.
69. Monakier D, Tzivoni J, Klutstein MW. i sur. Rofecoxib, a COX-2 inhibitor NSAID lowers C-reactive protein and IL-6 level in patients with unstable angina pectoris (abstract 1303). *Eur Heart J* 2001;22(Suppl):241.
70. Chenevard R, Hurlimann D, Bechir M. i sur. Selective COX-2 inhibition improves endothelial function in coronary artery disease. *Circulation* 2003;107:405-409.
71. Hermann M, Camici G, Fratton A. i sur. Differential effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitors on endothelial function in salt-induced hypertension. *Circulation* 2003;108:2308-2311.
72. Hermann M, Shaw S, Kiss E. i sur. Selective COX-2 inhibitors and renal injury in salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 2005;45:193-197.
73. van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C. i sur. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 2005;52:1205-1215.
74. Ott E, Nussmeier NA, Duke PC. i sur. Efficacy and safety of the cyclooxygenase-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1481-1492.
75. White WB, Strand V, Roberts R, Whelton A. Effects of the cyclooxygenase-2 specific inhibitor valdecoxib versus nonsteroidal antiinflammatory agents and placebo on cardiovascular thrombotic events in patients with arthritis. *Am J Ther* 2004;11:244-250.
76. Fitzgerald AG. Inflammatory processes in atherosclerosis. Memorijalno predavanje American Heart Association 9. studenog 2004. Pristup 12. studenoga na: <http://www.jointandbone.org>
77. Schnitzer TJ, Burmester GD, Mysler E. i sur. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET) reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:665-674.
78. Farkouh ME, Kirschner H, Harrington RA. i sur. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:675-684.
79. Topol EJ, Falk GW. A coxib a day won't keep the doctor away. *Lancet* 2004;364:639-640.
80. Sheldon E, Beaulieu A, Paster Z, Dutta D, Yu S, Sloan VS. Efficacy and tolerability of lumiracoxib in the treatment of osteoarthritis of the knee: a 13-week, randomized, double-blind comparison with celecoxib and placebo. *Clin Ther* 2005;27:64-77.
81. Singh G, Lanes S, Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med* 2004;117:100-106.
82. Altman R, Luciaridi HL, Muntaner J. i sur. Efficacy assessment of meloxicam, a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor, in acute coronary syndromes without ST-segment elevation: the Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Unstable Angina Treatment-2 (NUT-2) pilot study. *Circulation* 2002;106:191-195.
83. Layton D, Hughes K, Harris S, Shakir SA. Comparison of the incidence rates of thromboembolic events reported for patients prescribed celecoxib and meloxicam in general practice in England using Prescription-Event Monitoring (PEM) data. *Rheumatology* 2003;42:1354-1364.

84. Dubois RW, Melmed GY, Henning JM, Laine L. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclo-oxygenase-2-specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:197-208.
85. Chan FKL, Graham DY. Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications - review and recommendations based on risk assessment. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1051-1061.
86. Brune K, Hinz B. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: similarities and differences. *Scand J Rheumatol* 2004;33:1-6.
87. Finckh A, Aronson MD. Cardiovascular risks of cyclooxygenase-2 inhibitors: where we stand now. *Ann Intern Med* 2005;142:212-214.
88. An important message from Pfizer about recent Bextra news. Pristup 7. travnja 2005. na: <http://www.bextra.com>
89. Pincus T, Koch G, Lei H. i sur. Patient preference for placebo, acetaminophen (paracetamol) or celecoxib efficacy studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:931-939.
90. Jaffe EA, Weksler BB. Recovery of endothelial cell prostacyclin production after inhibition by low doses of aspirin. *J Clin Invest* 1979;63:532-535.
91. Murata T, Ushikubi F, Matsuoka T. i sur. Altered pain perception and inflammatory response in mice lacking prostacyclin receptor. *Nature* 1997;388:678-682.
92. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L. i sur. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:727-734.
93. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L. i sur. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:719-726.
94. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR. i sur. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active - and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med* 2002;162:169-175.
95. Lai KC, Lam SK, Chu KM. i sur. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346:2033-2038.
96. Spiegel BM, Chiou CF, Ofman JJ. Minimizing complications from nonsteroidal antiinflammatory drugs: cost-effectiveness of competing strategies in varying risk groups. *Arthritis Rheum* 2005;53:185-197.
97. Chan FK, Hung LC, Suen BY. i sur. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;127:1038-1043.
98. Bias P, Buchner A, Klessner B, Laufer S. The gastrointestinal tolerability of the LOX/COX inhibitor, licofelone, in similar to placebo and superior to naproxen therapy in healthy volunteers: results from a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2004;99:611-618.
99. *British National Formulary*. 43 izdanje. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. 2003.
100. Kavanaugh A, Matteson EL, Cush JJ. The safety of COX-2 inhibitors. Deliberations from the February 16-18, 2005 meeting. American College of Rheumatology Hotline. Pristup 10. ožujka 2005. na: <http://www.rheumatology.org>
101. European Medicines Agency. Press release: European Medicines Agency concludes action on COX-2 inhibitors. Pristup 27. lipnja 2005 na: <http://www.emea.eu.int/Cox2inhibitors.html>