

Pregledni prispevek/Review article

NEKATERI NOVEJŠI POGLEDI NA NESTEROIDNE ANTIREVMATIKE

SOME CONTEMPORARY VIEWS ON NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

*Nevenka Krčevski-Škvarč¹, Jasna Rozman-Marčič², Marijan Ivanuša²*¹ Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin, Učna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2101 Maribor² Medicinsko-farmacevtski center, Krka d. d., Dunajska 65, 1000 Ljubljana

Prispelo 2001-02-16, sprejeto 2001-07-02; ZDRAV VESTN 2001; 70: 405-13

Ključne besede: nesteroidni antirevmatiki (NSAR); koksibi; ciklooksigenaza 1 (COX 1); ciklooksigenaza 2 (COX 2); delovanje; neželeni učinki

Izveček – Izhodišča. Nesteroidne antirevmatike (NSAR) uporabljamo za zdravljenje vnetja in bolečine. Vsi so približno enako učinkoviti v enakovrednih odmerkih. Zaradi zaviranja prostaglandinov povzročajo neželene učinke na prebavilih, motnje v delovanju ledvic in strjevanju krvi. Klinično pomembni so neželeni učinki na prebavilih v obliki perforacij, razjed in krvavitev.

Nesteroidni antirevmatiki se med seboj razlikujejo po jakosti zaviranja dveh izooblik ciklooksigenaze. Njihovi neželeni učinki nastanejo predvsem zaradi zaviranja konstitutivne ciklooksigenaze 1. Za zdravljenje zato izbiramo nesteroidni antirevmatik, ki manj zavira ciklooksigenazo 1 in je zato manj škodljiv.

Novejša zdravila iz skupine koksibov imajo manjši vpliv na prostaglandine v prebavilih, zato povzročajo manj neželenih učinkov na prebavilih. Zavirajo pa konstitutivno ciklooksigenazo 2 v ledvicah, zato zmanjšajo sintezo prostaglandinov in pretok krvi v ledvicah. Kontraindikacije za njihovo uporabo so podobne kontraindikacijam za konvencionalne nesteroidne antirevmatike, predvsem srčna in ledvična okvara, razjede in krvavitve iz prebavil in vnetna črevesna bolezen. Za ta zdravila so ugotovili tudi novo indikacijo: zdravljenje adenomatozne polipoze.

Zaključki. Konvencionalni nesteroidni antirevmatiki so relativno varna zdravila, če jih uporabljamo v manjših odmerkih čim krajši čas. Varna uporaba teh zdravil je zasnovana na pravilnem jemanju, pravilni izbiri bolnikov in zaščiti bolnikov z dejavniki ogrožanja za nastanek stranskih učinkov na prebavilih.

Uvod

Vnetje in bolečino pri številnih boleznih so poznali že pred našim štetjem. Prvi zapis o uporabi zdravilnih pripravkov s salicilati iz mirte najdemo na egipčanskih papirusih, ki so nastali približno 1500 let pr. n. š. Hipokrat je že v letih 460-377 let pr. n. š. uporabljal topolov izvleček za zdravljenje očesnih bolezni, vrbovo lubje s salicilati pa za zniževanje zvišane telesne temperature in lajšanje bolečine pri porodih. Celz je v

Key words: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID); coxibs; cyclooxygenase 1 (COX 1); cyclooxygenase 2 (COX 2); activity; adverse effects

Abstract – Background. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) are important for the treatment of inflammation and pain. In equal doses these drugs provide more or less equal effects. As a result of the prostaglandin inhibition they cause gastrointestinal adverse effects, disturbances of kidney function and blood coagulation. Clinically significant are their gastrointestinal adverse effects, manifested as perforations, ulcerations and hemorrhages.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs differ in their potency of inhibition of two cyclooxygenase isoforms. Their adverse effects are primarily due to the inhibition of constitutive cyclooxygenase 1. Consequently, the treatment of choice is a less harmful nonsteroidal anti-inflammatory drug, which is a less potent inhibitor of cyclooxygenase 1.

The newer drugs of the class of coxibs have a less potent effect on the gastrointestinal prostaglandins, so they cause fewer gastrointestinal adverse effects, however they inhibit the constitutive cyclooxygenase 2 in the kidneys. In this way they reduce prostaglandin synthesis and blood flow in the kidneys. Contraindications for their use are similar to those characteristic of conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, especially heart and kidney failure, gastrointestinal ulcerations and bleeding, and inflammatory bowel disease. An additional new indication has been established for these drugs – treatment of familial adenomatous polyposis.

Conclusions. The conventional nonsteroidal anti-inflammatory agents are relatively safe drugs when used in lower doses and for the shortest possible time. Safe use of these drugs is based on correct intake, careful selection of patients and protection of patients who present with risk factors for gastrointestinal adverse effects.

začetku naše ere opisal štiri znake vnetja, to so rdečina, toplota, bolečina in oteklina, in razložil uporabo vrbovega listja kot analgetika. Rastlinske zdravilne pripravke s salicilati so poznali tudi na Kitajskem, v drugih delih Azije, v južnem delu Afrike in Ameriki (1).

V srednjem veku in v obdobju renesanse so uporabljali druge rastline s salicilati, kot sta zelenka (*Gaultheria procumbens*) in oslad (*Filipendula ulmaria*). Edward Stone je leta 1763 prvič

opisal uspešno zdravljenje 50 bolnikov z mrzlico s prahom posušenega vrbovega lubja. Grenkoba prahu ga je spominjala na grenkobo lubja kininovca, s katerim so takrat zdravili malarijo (1). Pred več kot 100 leti (l. 1897) je Felix Hoffman sintetiziral acetilsalicilno kislino, da bi odpravil grenkobo salicilne kisline. Acetilsalicilno kislino (aspirin) so kot prvi nesteroidni antirevmatik (NSAR) začeli uspešno uporabljati za zdravljenje vnetja in bolečine pri revmatskih boleznih, za bolečino pri dismenoreji in za zniževanje zvišane telesne temperature.

Približno 40 let kasneje sta Douthwaite in Lintott z endoskopijo dokazala, da aspirin povzroča poškodbo želodčne sluznice (2).

Da bi lahko zdravili z neškodljivimi učinkovinami, so v začetku 70. let sintetizirali številne nove NSAR. Takrat je John Vane ugotovil njihov mehanizem delovanja: z zaviranjem encima ciklooksigenaze (COX) preprečujejo nastanek vnetnih prostaglandinov iz arahidonske kisline (3, 4). Za to odkritje je skupaj s sodelavci l. 1982 dobil Nobelovo nagrado (1).

Zaradi perifernega delovanja na vnetne procese NSAR pogosto uporabljamo kot protivnetna in protibolečinska zdravila pri revmatskih boleznih, po poškodbah in operacijah, pri rakasti bolečini na vseh treh stopnjah zdravljenja po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije, pri dismenoreji, glavobolu, zobobolu in ostalih bolečinah.

Novo teorijo so v začetku 90. let nadgradili z odkritjem dveh izooblik encima ciklooksigenaze: fiziološke in inducibilne. Razvoj NSAR se zato nadaljuje v iskanju zdravil, ki selektivno zavirajo inducibilno ciklooksigenazo. Rezultat tega razvoja je sinteza zaviralcev encima COX 2 - koksibov, ki so za sluznico prebavil relativno neškodljivi. Za koksibe poznamo za enkrat manj indikacij. Njihove neželene učinke in drugo delovanje še raziskujejo.

V prispevku opisujemo delovanje in stranske učinke konvencionalnih NSAR in koksibov in pojasnjujemo možnosti za varnejšo uporabo konvencionalnih NSAR.

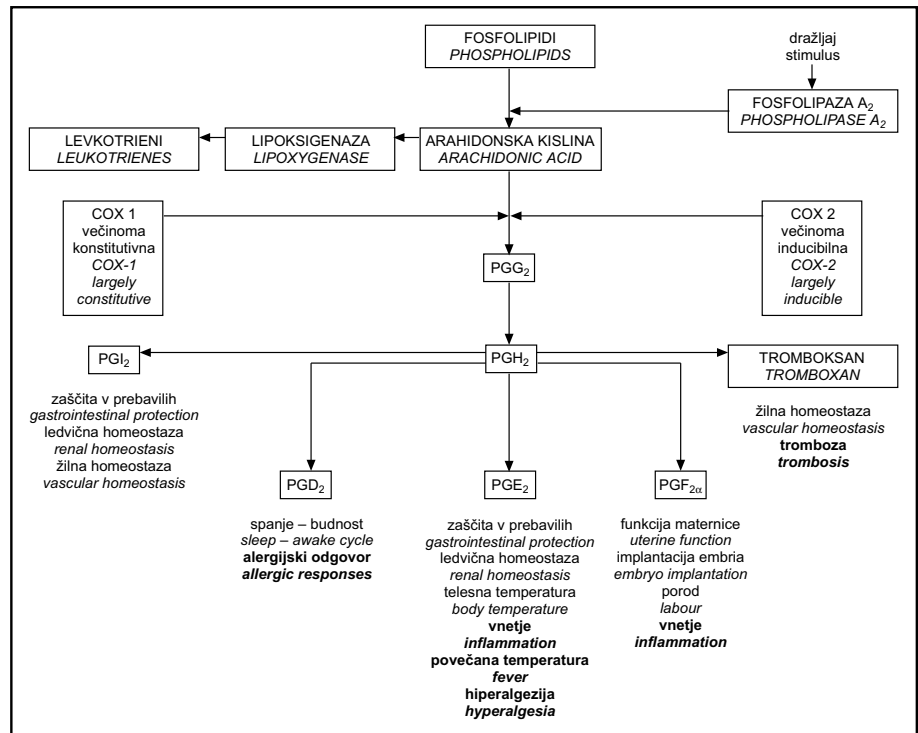
Neželeni učinki nesteroidnih antirevmatikov na sluznico zgornjih prebavil

Ciklooksigenaza 1 (COX 1) in ciklooksigenaza 2 (COX 2)

Prostaglandini izvirajo iz arahidonske kisline, ki nastane z encimsko razgradnjo membranskih fosfolipidov (sl. 1) (5). V želodcu uravnavajo kislost želodčnega soka, tvorbo sluzi in bikarbonata. Endogene prostaglandine zaradi njihove protisekrecijske in zaščitne vloge v želodcu imenujemo citoprotektivni prostaglandini.

Ciklooksigenaza 1 (COX 1) je konstitutivna in je normalno prisotna v prebavilih, ledvicah in trombocitih. Odgovorna je za izločanje tromboksana, ki je močna proagregacijska snov. Zaviranje COX 1 povzroča neželene učinke na prebavilih in preprečuje trombembolične zaplete.

Ciklooksigenaza 2 (COX 2) je inducibilna in nastaja predvsem v patoloških pogojih vnetja zaradi delovanja citokinov in rastnih dejavnikov (tab. 1) (5, 6). Odgovorna je za nastanek PGE₂,



Sl. 1. Nastanek in vloga prostaglandinov.

Fig. 1. Formation and role of prostaglandins.

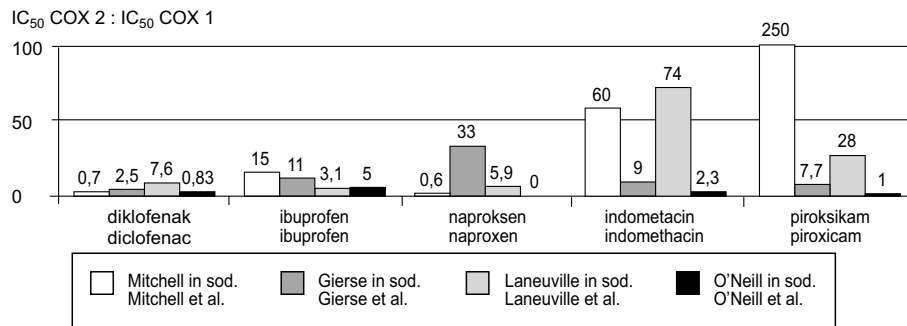
Tab. 1. Primerjava COX 1 in COX 2.

Tab. 1. Comparison of COX-1 and COX-2.

COX 1	COX 2
Konstitutivna Constitutive	Inducibilna Inducible
V normalnih pogojih prisotna v želodcu, črevesju, ledvicah, trombocitih. Present under basal conditions in stomach, intestines, kidney, platelets.	V normalnih pogojih prisotna v možganih, ledvicah, prostati, maternici. Present under basal conditions in brain, kidney, prostate, uterus.
Ima predvsem zaščitno vlogo, pri vnetju se koncentracija poveča samo za 2- do 4-krat. Predominantly protective role, during the inflammatory process increased only 2- to 4-fold.	Izločanje spodbujajo endotoksini, citokini, pri vnetju se koncentracija poveča za 10- do 20-krat. Expression enhanced by endotoxin, cytokines, during the inflammatory process increased 10- to 20-fold.
Uravnava normalno ledvično, želodčno in vaskularno homeostazo. Regulates normal renal, gastric and vascular homeostasis.	Nastaja na mestu vnetja: makrofagi, monociti, sinoviociti, hondrociti, fibroblasti, endotelne celice. Induced at inflammatory sites: macrophages, monocytes, synoviocytes, chondrocytes, fibroblasts, endothelial cells.
Zavirajo jo NSAR. Inhibited by NSAIDs.	Zavirajo jo glukokortikoidi in NSAR. Inhibited by glucocorticoids and NSAIDs.

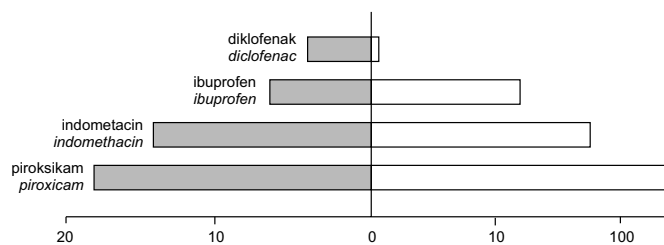
ki je najpomembnejši posrednik vnetja. Ta zmanjšuje prag za bolečino in tako poveča učinke algogenih substanc, npr. bradikina in histamina. PGE₂ tudi zvišuje telesno temperaturo. Zato NSAR z zaviranjem COX 2 blažijo bolečino in vnetje in zmanjšujejo telesno temperaturo.

NSAR zavirajo obe izoobliki ciklooksigenaze, vendar z različno močjo. Za določanje selektivnejšega zaviranja COX 2 oz. COX 1 so v preteklosti uporabljali različne metode *in vitro*. Tako so na prečiščenih encimih, celih oz. homogeniziranih razbitih celicah živalskega ali človeškega izvora eksperimen-



Sl. 2. Razmerje zaviralnih koncentracij NSAR, ki za 50% zavrejo aktivnost COX 2 oz. COX 1. Majhna vrednost pomeni selektivnost za COX 2, velika vrednost pomeni selektivnost za COX 1.

Fig. 2. Ratio of NSAID inhibitory concentrations which produce a 50% inhibition of the COX-2 and COX-1 activity. Low value means selectivity for COX-2, high value means selectivity for COX-1.



relativno tveganje za krvavitve in perforacije log COX 2 : COX 1; µmol/l*

* Razmerje med inhibitornimi koncentracijami NSAR (COX 2 : COX 1), ki za 50% zavrejo aktivnost COX 2 oz. COX 1. Manjše razmerje pomeni, da je anti-revmatik bolj selektiven za COX 2.
Ratio of NSAID inhibitory concentrations (COX-2 : COX-1) which produce a 50% inhibition of the COX-2 and COX-1 activity. Low value means selectivity for COX-2.

Sl. 3. Primerjava nekaterih NSAR glede na selektivnost za COX 1 in škodljivost za prebavila.

Fig. 3. Comparison of some NSAIDs with regard to their selectivity for COX-1 and toxicity for the gastrointestinal tract.

talno določali koncentracijo NSAR, ki za 50% zavre delovanje COX 1 oz. COX 2. S štirimi različnimi testnimi sistemi so za diklofenak ugotovili visoko stopnjo selektivnosti za COX 2 (6) (sl. 2).

Ko so na osnovi epidemioloških raziskav primerjali varnost NSAR in stopnjo selektivnosti za COX 1, so ugotovili, da je NSAR, ki je manj zaviral COX 1, povzročal tudi manj stranskih učinkov na prebavilih (7) (sl. 3).

Številni testni sistemi za določanje selektivnosti za COX 2 so se pokazali kot nezanesljivi, saj so se rezultati pogosto razlikovali. Vzroki so bili različni:

1. različne vrste celic (celice morskih prašičkov, goveda, človeka) in tkiv;
2. različna dolžina inkubacijskega časa (COX 2 zaviranje je zelo odvisno od časa);
3. eksogeni ali endogeni substrat;
4. uporaba celih celic ali mikrosomov;
5. prisotnost ali odsotnost plazemskih beljakovin v testnih sistemih (5).

V skladu z mednarodnim dogovorom ICMAC (International consensus meeting on the mode of action of COX-2 inhibition) so določanje selektivnosti za COX uporabljamo človeško kri, ker nam omogoča:

1. merjenje zaviranja COX v vzorcu bolnikove krvi po jemanju NSAR (*ex vivo*), tako merimo zaviranje v fizioloških pogo-

jih, npr. v prisotnosti plazemskih beljakovin in po terapevtskih odmerkih NSAR;

2. merjenje v klinično pomembnih celicah (trombocitih za COX 1 in monocitih za COX 2);
 3. zaznavanje vpliva aktivnega presnovka na zaviranje ciklooksigenaze;
 4. enostavna metoda, ki jo lahko standardiziramo;
 5. nastanek prostanoidov iz endogenega substrata (arahidonske kisline) (5).
- Če NSAR v vseh terapevtskih odmerkih zavira samo COX 2, ne pa tudi COX 1, takrat specifično zavira COX 2 (5).

Delovanje nesteroidnih antirevmatikov na sluznico zgornjih prebavil

NSAR okvarjajo sluznico želodca in dvanajstnika na dva načina: posredno (sistemsko) in neposredno.

Sistemsko delovanje

Sistemsko zaviranje citoprotektivnih prostaglandinov je za sluznico želodca in dvanajstnika nevarnejše od neposrednega škodljivega učinka; zato tudi parenteralne ali rektalne oblike NSAR poškodujejo sluznico v praktično enaki meri kot oralne.

Neposredno delovanje

Do poškodbe sluznice pride, ker so aspirin in številni drugi NSAR kemično kisline. Kot šibke kisline z majhno konstanto disociacije preidejo v zelo kislem želodčnem lumnu v neionizirano lipofilno obliko. Take molekule z lahkoto prehajajo skozi epitelne celice v želodčno sluznico, kjer zaradi višjega pH-ja disociirajo v ione. Sprostijo se vodikovi ioni, ki so hidrofilni, zato ostajajo v celicah in poškodujejo celične strukture (4). NSAR lahko zmanjšajo hidrofobnost zaščitne želodčne sluzi in s tem kislini in pepsinu omogočajo dostop do površine epitela in nastanek poškodbe (8). Nekateri aktivni presnovki NSAR se izločajo z žolčem. Z duodenogastričnim refluksom se vrnejo v želodec, zato lahko neaktivne predučinkovine s svojimi aktivnimi presnovki poškodujejo sluznico prebavil.

Epidemiologija in farmakoekonomski vidik gastroduodenalnih neželenih učinkov

Pogostost neželenih učinkov na prebavilih je različna in je odvisna od starosti bolnikov, uporabljenega NSAR, velikosti odmerkov in trajanja zdravljenja ter od drugih dejavnikov ogrožanja. Hude gastrointestinalne zaplete, ki zahtevajo bolnišnično zdravljenje (npr. krvavitve), ima vsako leto 1 do 4% bolnikov, zdravljenih z NSAR.

Od 10 do 20% bolnikov ima dispepsijo in zgago (4). Hudi stranski učinki na prebavilih se pri 81% bolnikov pojavijo brez poprejšnjih dispeptičnih težav (4). Približno dve tretjini rednih uporabnikov NSAR nista poučeni o možnih hujših stranskih učinkih na prebavilih (4).

Farmakoekonomska analiza iz ZDA je pokazala, da takšno bolnišnično zdravljenje stane od 15.000 do 20.000 dolarjev na bolnika. Zaradi jemanja teh zdravil umre vsako leto okrog 16.500 bolnikov oz. 6,6 na 100.000 prebivalcev. Smrtnost je tako večja od smrtnosti zaradi multiplegla mieloma, astme, raka na materničnem vratu ali Hodgkinove bolezni (vključeni niso bolniki, ki si kupijo NSAR v prosti prodaji) (4).

Aspirin, ki selektivno zavira COX 1, preprečuje agregacijo trombocitov in štiti bolnike pred ishemičnimi dogodki, zato se zelo pogosto uporablja za preprečevanje srčnožilnih bolezni.

Metaanaliza 24 randomiziranih raziskav zdravljenja z aspirinom je pokazala, da je iz prebavil zakrvavel eden od 100 bolnikov, ki so 28 mesecev jemali aspirin. Izračunali so, da pri bolnikih, ki jemljejo aspirin za sekundarno preprečevanje možganske kapi, lahko preprečimo dve možganski kapi za ceno ene gastrointestinalne krvavitve. Pri preprečevanju miokardnega infarkta je škodljivost aspirina večja, saj moramo za preprečitev enega dogodka tvegati dve ali tri gastrointestinalne krvavitve (9).

O tem, da z manjšim odmerkom aspirina pomembno zmanjšamo nevarnost za hude stranske učinke, ni dokazov (9, 10). Dokazano pa je, da aspirin že v majhnih odmerkih po 10 mg zavira sintezo prostaglandinov v želodčni sluznici, zato je treba pretehtati med koristnostjo in škodljivostjo dolgotrajnega zdravljenja z aspirinom (11). Pri bolnikih s povečanim tveganjem za razvoj gastrointestinalnih neželenih učinkov je stroškovno upravičena uporaba varnejših protiagregacijskih zdravil (npr. tiklopidina) (12).

Dejavniki ogrožanja za nastanek neželenih učinkov na prebavilih

Med dispeptičnimi simptomi in hudimi poškodbami sluznice v želodcu ali dvanajstniku ni povezave.

Dejavniki, ki povečujejo nevarnost za nastanek sluzničnih poškodb, so znani (tab. 2) (4, 13).

Tab. 2. Dejavniki ogrožanja za nastanek neželenih učinkov na zgornjih prebavilih pri jemanju NSAR.

Tab. 2. Risk factors for upper gastrointestinal side effects associated with NSAID therapy.

Dokazani / Proved	Možni / Possible
Bolniki, starejši od 65 let Age > 65 years	alkohol alcohol
Peptična razjeda ali krvavitve iz prebavil v anamnezi History of peptic ulcer or gastrointestinal bleeding	kajenje smoking
Sočasno zdravljenje s kortikosteroidi Co-administration of corticosteroids	okužba z bakterijo <i>H. pylori</i> infection with <i>H. pylori</i>
Sočasno zdravljenje z antikoagulantmi Concomitant anticoagulant therapy	
Jemanje več NSAR hkrati Multiple NSAID intake	
Jemanje velikih odmerkov NSAR High dose NSAID	

Da bi nevarnost čim bolj zmanjšali, je treba čim krajši čas jemati najmanjše učinkovite odmerke.

Raziskave so pokazale, da je nevarnost za krvavitve iz prebavil pri bolnikih, ki jemljejo NSAR in imajo peptično razjedo ali gastrointestinalno krvavitve v anamnezi, 10-krat večja kot pri bolnikih brez teh dejavnikov ogrožanja (14).

Kakšen vpliv ima okužba z bakterijo *H. pylori* na pojav razjede pri bolnikih, ki se zdravijo z NSAR, ni povsem jasno. Načeloma svetujejo odstranitev bakterije samo tistim bolnikom, ki so v preteklosti že imeli razjedo in morajo jemati NSAR (4, 15). Tudi pri teh bolnikih pa najbrž preprečimo le ponovitev ulkusne bolezni, ki je posledica okužbe, ne pa tudi razjede, ki je posledica jemanja NSAR.

Nekatere raziskave so celo pokazale, da okužba z bakterijo *H. pylori* zmanjša nevarnost za krvavitve zaradi želodčne razjede, ne pa tudi zaradi razjede na dvanajstniku (16, 17).

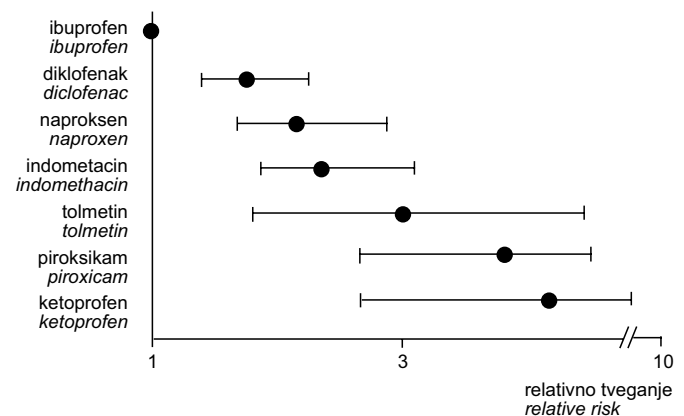
Ugotovili so tudi, da odstranitev bakterije *H. pylori* ne vpliva na zmanjšanje učinkovitosti zdravljenja ulkusne bolezni, ki so jo povzročili NSAR (18).

H. pylori in NSAR sta pri večini bolnikov neodvisna dejavnika ogrožanja za razvoj ulkusne bolezni (19).

Razlike med nesteroidnimi antirevmatiki

Nevarnost za nastanek stranskih učinkov je odvisna od bolnika in od uporabljenega NSAR. Ker so ob uporabi ekvivalentnih odmerkov enako učinkoviti, ima pri izbiri prednost varnost posameznega NSAR (20).

V literaturi so nedavno predstavili rezultate sistematičnega spremljanja zapletov na prebavilih po jemanju NSAR, ki so jih zajeli v bazi podatkov MEDLINE in je trajalo od l. 1990 do l. 1999. Ugotovili so, da je bila pri konvencionalnih NSAR relativna nevarnost za perforacijo in krvavitve najmanjša pri bolnikih, zdravljenih z ibuprofenom in diklofenakom (21). Podobne podatke so dobili v metaanalizi 12 epidemioloških raziskav zdravljenja z NSAR. Tudi ta raziskava je potrdila, da je nevarnost najmanjša z ibuprofenom in diklofenakom. Ketoprofen in piroksikam sta povzročala največ neželenih učinkov (22) (sl. 4).



Sl. 4. Vrstni red NSAR glede na relativno nevarnost za nastanek hudih neželenih učinkov na prebavilih.

Fig. 4. Ranking of NSAIDs with regard to the relative risk of severe gastrointestinal adverse effects.

Razloga za majhno škodljivost ibuprofena je v majhnem odmerku, ki ga večinoma uporabljajo v klinični praksi. Pri večjih protivnetnih odmerkih, 1600 mg in več na dan, se ta prednost izgubi (22).

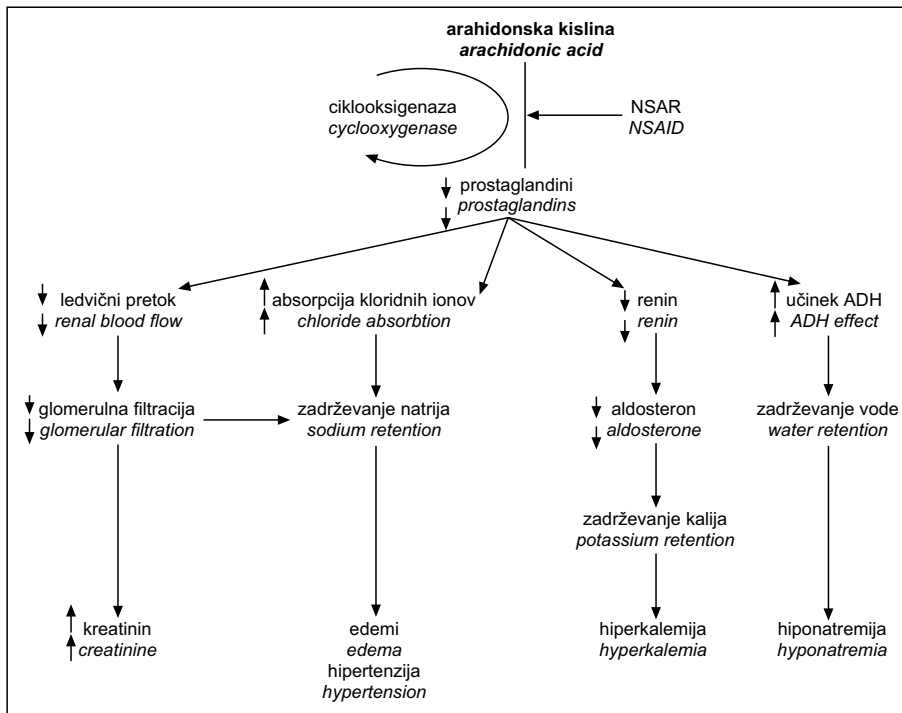
Neželeni učinki na ledvicah

Neželeni učinki NSAR na ledvicah so redkejši od neželenih učinkov na prebavilih.

Klinično pomembni edemi se pojavijo pri 3 do 5% bolnikov, akutna ledvična okvara pa pri 0,5 do 1% bolnikov, ki jemljejo NSAR (23). Posebej moramo biti previdni, kadar vazodilatatorni prostaglandini v ledvicah vzdržujejo ravnovesje z vazokonstriktornim angiotenzinom II in pomagajo ohraniti glomerulno filtracijo (npr. bolniki s kongestivnim srčnim popuščanjem, dehidrirani bolniki, bolniki z jetrno cirozo). Pri teh bolnikih je pogostost ledvičnih stranskih učinkov 20-odstotna (23).

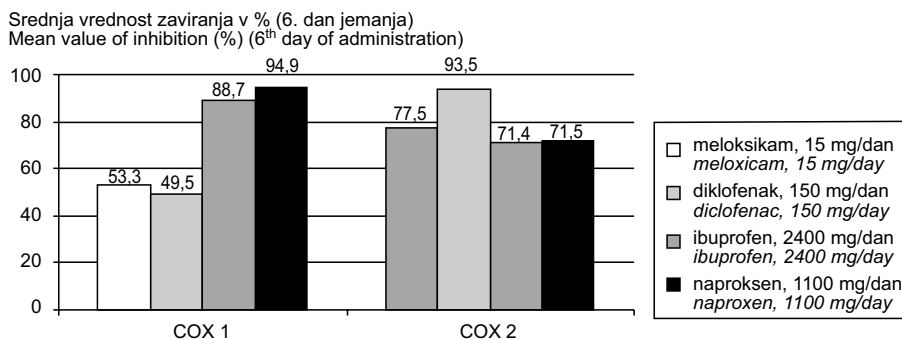
Novejša literatura navaja, da so NSAR vzrok za približno 19% hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja in za 40% vseh z zdravili povzročenih akutnih ledvičnih odpovedi (24, 25).

Našteti neželeni učinki so posledica zaviranja sinteze prostaglandinov, ki povzročajo dilatacijo aferentne arteriole, preprečujejo reabsorpcijo natrija in vode v ledvičnih tubulih in delovanje vazopresina v zbiralnih vodih (sl. 5). Zato NSAR zadržujejo vodo v telesu in povzročajo edeme, kar lahko pripeleje do manjšega učinka antihipertenzivnih zdravil in povečanja krvnega tlaka za 5 mm Hg (26).



Sl. 5. Neželjeni učinki NSAR na ledvicah zaradi zaviranja prostaglandinov.

Fig. 5. NSAID-related renal side effects due to inhibition of prostaglandins.

Sl. 6. Ex vivo primerjalna raziskava vpliva različnih NSAR na zaviranje COX 1 (merjenje TXB_2) oz. COX 2 (merjenje PGE_2 po stimulaciji z lipopolisaharidi) na 76 zdravih prostovoljcih.Fig. 6. Ex-vivo comparative study of the effect of different NSAIDs on inhibition of COX-1 (TXB_2 measurement) or COX-2 (PGE_2 measurement following stimulation with lipopolysaccharides) in 76 healthy volunteers.

Selektivni zaviralci COX 2 – zdravila, ki prizanašajo COX 1

Nesteroidne antirevmatike lahko razdelimo na konvencionalne (standardne), ki zavirajo COX 1 in COX 2, selektivne za COX 2, ki v terapevtskih odmerkih zavirajo tudi COX 1, vendar manj kot konvencionalni, in na specifične (koksibe), ki v terapevtskih odmerkih zavirajo samo COX 2. V farmakološkem smislu takšna klasifikacija ni popolnoma utemeljena.

Za nova zdravila iz kemične skupine koksibov še ni enotnega stališča glede poimenovanja. Pojem specifični zaviralci COX 2 je za nekatere avtorje sporen, ker ta zdravila v odmerkih, ki so večji od terapevtskih, lahko zavirajo tudi COX 1. Zato za vse NSAR, ki bolj zavirajo COX 2 kot COX 1 (vključno s koksibi) predlagajo enoten naziv: selektivni zaviralci COX 2 (27).

Meloksikam v kliničnih odmerkih *ex vivo* zavira nastanek TXB_2 oz. hkrati zavira tudi COX 1 (sl. 6). V odmerkih po 15 mg meloksikam zavira COX 1 za 53 do 66% oz. enako deluje na COX 1 in COX 2 (28–30). Zato bolniki meloksikam bolje prenašajo v manjših (manj učinkovitih) odmerkih po 7,5 mg kot v večjih po 15 mg.

Med dolgotrajnim zdravljenjem z meloksikamom so zabeležili perforacije, razjede in krvavitve (5).

Primerjalna raziskava zdravljenja s 100-miligramskimi tabletami diklofenaka s podaljšanim sproščanjem in z meloksikamom v odmerkih po 7,5 mg in 15 mg ni pokazala statistično pomembnih razlik v povzročanju perforacij, razjed in krvavitev (31, 32).

Tudi v veliki prospektivni raziskavi (MELISSA), v kateri so bolnike zdravili s 7,5 mg meloksikama in 100 mg diklofenaka, ni bilo statistično pomembnih razlik v pogostosti hudih neželenih učinkov na prebavilih. Diklofenak je bil učinkovitejši, saj je statistično pomembneje manj bolnikov, zdravljenih z diklofenakom, prekinilo zdravljenje v primerjavi z bolniki, ki so dobivali meloksikam ($p < 0,01$) (33). Primerjani odmerki diklofenaka in meloksikama niso bili ekvivalentni (34).

V strokovni literaturi ni prepričljivih dokazov o tem, da meloksikam povzroča redkeje hude neželene učinke kot klasični nesteroidni antirevmatik (35).

Struktura encimov COX 1 in COX 2 je zelo podobna. Homolognih je približno 60% beljakovin obeh encimov. Pomembno razliko v velikosti aktivnega mesta so ugotovili po analizi tridimenzionalne strukture obeh molekul (5). Na ta način so samo v COX 2 odkrili dodatni žep, ki v primerjavi s COX 1 poveča aktivno mesto encima za približno 25%. Sposobnost vezave na ta stranski žep je osnova specifičnega delovanja zaviralcev COX 2 (5, 36).

Celekoksib in rofekoksib sta prva predstavnik zaviralcev COX 2 (koksibov), ki v terapevtskih odmerkih zavirata samo COX 2, na COX 1 pa ne delujeta.

Celekoksib so dali na tržišče v ZDA decembra 1998 z dvema indikacijama: revmatoidni artritis in artroza.

Tudi rofekoksib je prišel na tržišče ZDA, in sicer maja 1999. Registrirali so ga za zdravljenje artroze v odmerkih po 12,5 mg in 25 mg in kot analgetik za akutno bolečino ter za dismenorejo v večjih odmerkih po 50 mg, vendar najdlje 5 dni (14). V Veliki Britaniji so registrirani samo manjši odmerki za zdravljenje artroze (37).

Prednost teh zdravil naj ne bi bila večja učinkovitost, ampak manj hudih stranskih učinkov na prebavilih. Ne glede na to je Ameriška uprava za hrano in zdravila svetovala, naj jih uporabljajo čim krajši čas in najmanjše učinkovite odmerke (14). Primerjava rofekoksiba z diklofenakom, nabumetonom in ibuprofenom je pokazala, da se je dispesija pojavila pri 23,5% bolnikov, zdravljenih z rofekoksibom, in pri 25,5% bolnikov v primerjalni skupini (38). V tej raziskavi so ocenili,

da rofekoksib zmanjša število zapletov zaradi razjede za približno 50%.

Farmakoekonomska analiza uporabe obeh novih zdravil je pokazala, da predpisovanje dragih zaviralcev COX 2 bolnikom brez dejavnikov tveganja za nastanek razjede ni upravičeno. Te bolnike naj bi zdravniki še naprej zdravili z generičnimi neselektivnimi NSAR (39).

Zaradi visoke cene so v ZDA dovolili ambulantno predpisovanje zaviralcev COX 2 samo bolnikom, pri katerih obstaja večja verjetnost, da bodo nastali gastroduodenalni neželeni učinki (40).

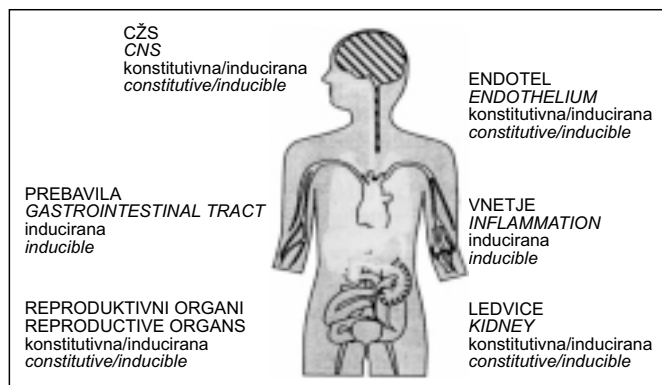
Nihče pa ne more predvideti, ali se bodo hudi neželeni učinki na prebavilih pri dolgotrajnem zdravljenju pojavljali manj pogosto kot pri zdravljenju s klasičnimi NSAR (41). Pogostnost dispepsije, abdominalne bolečine in driske je podobna kot pri klasičnih NSAR (42).

Koksibi so za enkrat dražji kot konvencionalni nesteroidni anti-revmatiki, vendar to dejstvo nekoliko ublažita pravilna indikacija in potreba po uporabi zaviralcev protoske črpalke pri bolnikih, ki se zdravijo s konvencionalnimi NSAR in imajo dejavni-ke ogrožanja za nastanek neželenih učinkov na prebavilih.

Vloga encimov COX 1 in COX 2 v fizioloških in patofizioloških procesih

Encima COX 1 in COX 2 imata pomembno vlogo v fizioloških in patofizioloških procesih, zato so vse pogostejša opozorila, da se njun pomen prikazuje preveč poenostavljeno (43).

COX 1 se inducira tudi pri poškodbi, npr. v kriptah ozkega črevesa po obsevanju, in pomembno vpliva na obnavljanje tkiva. COX 2 pa je konstitutiven v ledvicah in možganih in se lahko fiziološko inducira v ledvicah, možganih, maternici, jajčnikih, pljučih, hrustancu in v kosti. COX 2 ima pomembno vlogo v številnih fizioloških procesih, kakršna sta npr. ovulacija in implantacija embrija. Ta spoznanja so omogočila boljše razumevanje zapletene vloge obeh encimov v fizioloških in patoloških dogajanjih v telesu (36, 43–48) (sl. 7).



Sl. 7. Vloga COX 2 v človeku.

Fig. 7. The role of COX-2 in humans.

Prebavila

COX 2 se inducira v akutni fazi nastanka želodčnih erozij in razjed in pospešuje celjenje razjed (tab. 3).

COX 2, ki se pri gastritisu inducira zaradi *H. pylori*, verjetno neznatno prispeva k sintezi želodčnih prostaglandinov. Pomembnejša je zaščitna vloga COX 2 pri ulceroznem kolitisu (36, 43, 45). Dokazali so, da se COX 2 inducira tudi pri črevesnih okužbah v epitelnih celicah. Njena zaščitna vloga se kaže v izločanju kloridnih ionov in tekočine s prostaglandini. Tako pomaga odplakniti patogene bakterije iz črevesja.

Tab. 3. Vloga COX 1 in COX 2 v želodcu.

Tab. 3. The role of COX-1 and COX-2 in stomach.

	Normalna sluznica Normal mucus	Akutna poškodba oz. vnetje Acute injury or inflammation	Razjeda Ulcer
COX 1	Spodbujanje izločanja sluzi in bikarbonata Stimulate mucus and bicarbonate secretion	spodbujanje izločanja sluzi in bikarbonata stimulate mucus and bicarbonate secretion	neznano unknown
	Urnnavanje pretoka krvi Regulate blood flow	urnnavanje pretoka krvi regulate blood flow	
COX 2	Neznano	adaptivna citoprotekcija kot odgovor na poškodbo	celjenje: celična proliferacija, angiogeneza, dozorevanje granulacijskega tkiva repair: cell proliferation, angiogenesis, maturation of granulation tissue
	Unknown	adaptive cytoprotection as resistance to damage	

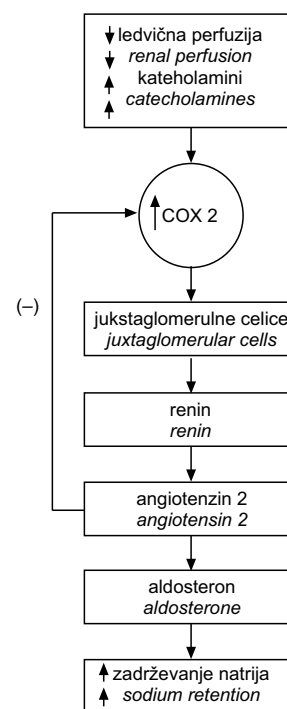
Novi zaviralci COX 2 bi lahko preprečili celjenje vnetja v črevesju in oslabili obrambo pred patogenimi črevesnimi bakterijami (43).

Ledvice

V ledvicah sta fiziološko pomembna oba encima (49).

Encim COX 1 nastaja v žilju, glomerulih in zbiralnih vodih in verjetno vpliva na vazodilatatorne prostaglandine, ki zaradi izločanja angiotenzina glomerulno filtracijo ohranjajo v pogojih sistemske vazokonstrikcije (43).

COX 2 ima pomembno vlogo v razvoju ledvične skorje. Miši, ki so jim uničili gen za COX 2, so imele ledvične malformacije in so prezgodaj poginile. V človeku so odkrili COX 2 v podocitih glomerulov in v endotelnih celicah arterij in ven. Inducira se kot odgovor na zmanjšan vnos soli. S poskusi na podganah so dokazali, da ledvična COX 2 pospešeno nastaja pri dolgotrajnem jemanju zaviralcev ACE in zaviralcev angiotenzinskega receptorja. Vpletena je v kontrolo izločanja renina (43, 45) (sl. 8).



Sl. 8. Vloga COX 2 pri fiziološkem uravnavanju reninsko-angiotenzinskega sistema.

Fig. 8. The role of COX-2 in renin-angiotensin physiologic processes.

Edeme spodnjih udov in hipertenzijo sta v randomiziranih kliničnih raziskavah povzročila oba koksiba. Nekateri raziskovalci v literaturi opozarjajo na previdnost pri dolgotrajnem zdravljenju z rofekoksibom. Pri kratkotrajnem spremljanju zdravljenja z odmerki po 50 mg so opazili, da se je edem nog pojavil pri 6,3%, hipertenzija pri 8,3% bolnikov (14, 46). Bolnikov, ki imajo kreatininski očistek manjši od 30 ml/min, ne smemo zdraviti s klasičnimi NSAR ali s koksibi (46).

V multicentrični randomizirani raziskavi, ki je zajela 800 hipertenzivnih bolnikov z artrozo in je trajala šest tednov, so primerjali učinek 25 mg rofekoksiba in 200 mg celekoksiba na dan. Bolniki, ki so jemali rofekoksib, so imeli dvakrat pogosteje klinično pomembne edeme, in pomembno več bolnikov, zdravljenih z rofekoksibom, je poročalo o povečanju sistoličnega tlaka za 20 mm Hg ali več (50).

Nedavna raziskava je pokazala, da rofekoksib pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom tekočine pomembno zmanjša glomerulno filtracijo (51). Konvencionalni NSAR in koksibi v enaki meri zmanjšajo glomerulno filtracijo. Večja verjetnost za sopojava na ledvicah je pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, cirozo jeter, nefrotičnim sindromom, renalno insuficienco in pri bolnikih, ki jemljejo diuretike. V literaturi so opisali že več primerov akutne ledvične odpovedi pri bolnikih, zdravljenih s koksibi (52, 53).

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem ali ledvično okvaro je glomerulna filtracija ohranjena z vazokonstriktornim učinkom angiotenzina II na aferentno arteriolo in vazodilatatornim delovanjem prostaglandinov na aferentno arteriolo. Zato kombinirano zdravljenje z NSAR in zaviralci ACE lahko škodljivo vpliva na ledvično funkcijo. Bolnikom z ledvično okvaro odsvetujejo sočasno dajanje zaviralcev COX 2 in zaviralcev ACE (53).

Tromboza

Trombociti izločajo tromboksan A₂ s pomočjo lastne COX 1. Tromboksan je močan vazokonstriktor in ima proagregacijsko delovanje. Prostaciklin, ki ga katalizira COX 2 v endotelnih celicah, deluje obratno in vzdržuje potrebno ravnovesje (43) (tab. 4).

Tab. 4. Aktivnost ciklooksigenaz in tromboza.

Tab. 4. Cyclooxygenase activity and thrombosis.

	Trombocit Platelet	Endotelna celica Endothelial cell
Izooblika COX COX isoform	COX 1	COX 2
Presnovek Metabolite	tromboksan A ₂ tromboxane A ₂	prostaciklin prostacyclin
Vloga	aktivira receptorje IIB in IIIa za fibrinogen activate IIB and IIIa receptors for fibrinogen	zavira agregacijo trombocitov inhibit platelet aggregation
Function	vazokonstrikcija vasoconstriction	sprošča gladke mišice stimulate smooth muscle relaxation vazodilatacija vasodilatation

Klasični NSAR zavirajo oba encima, zato so proagregacijski in antiagregacijski dejavniki v ravnovesju. Novi zaviralci COX 2 zavirajo samo nastanek prostaciklina, nastanek tromboksana pa ne, zato zdravljenje z njimi lahko poveča tveganje za srčno-žilne bolezni, ki so pogostejši vzrok smrti kot krvaveča peptična razjeda (45).

Rezultati primerjalne raziskave zdravljenja z rofekoksibom in naproksenom (VIGOR) so pokazali, da je nevarnost za nastanek miokardnega infarkta pomembno večja v skupini, zdravljeni z rofekoksibom (0,4 : 0,1%) (54, 55). V raziskavo niso vključili bolnikov, ki so preventivno jemali aspirin, zato je bila nevarnost za nastanek miokardnega infarkta večja.

Odrpito ostaja vprašanje glede posledic zaviranja endotelne COX 2 in vazodilatatornih prostaciklinov. Bolnikom, ki potrebujejo zaščito pred srčnožilnimi dogodki, je treba med zdravljenjem z zaviralci COX 2 predpisovati aspirin. Na ta način izničimo prednost teh zdravil, saj je nevarnost za hude neželene učinke na prebavilih pri bolnikih s to kombinacijo večja.

V literaturi je nekaj poročil o ishemičnih zapletih z zaviralcem COX 2 pri bolnikih s sistemskimi vezivnimi boleznimi, pri katerih obstaja večja nevarnost za žilne zaplete in trombozo (56). V Veliki Britaniji so od junija 1999, ko so zdravniki začeli predpisovati, do julija 2000 zabeležili enajst smrtnih primerov med jemanjem rofekoksiba. Pet bolnikov je umrlo zaradi gastrointestinalnih zapletov, trije zaradi srčnega popuščanja in trije zaradi miokardnega infarkta (57).

Zato je treba natančno upoštevati kontraindikacije in zaviralcev COX 2 ne predpisovati bolnikom z aktivno peptično razjedo, krvavitvijo iz prebavil in bolnikom s hujšo dekompenzirano srčno odpovedjo. Previdno jih je treba predpisovati bolnikom s kongestivno srčno odpovedjo, disfunkcijo levega prekata, hipertonomom in bolnikom z obstoječimi edemi (58).

Reproduktivni organi

Poskusi na miših brez gena za COX 2 so pokazali nezmožnost ovulacije, fertilizacije in implantacije embria v miometriji in potrdili fiziološko vlogo COX 2 v teh procesih, zato so bile te miši večinoma infertilne (43). COX 2 katalizira nastanek PGF_{2α}, ki spodbuja kontrakcije gladkih mišic maternice in sproži začetek poroda. Zato je zapozneli porod verjetno posledica zaviranja COX 2 (59).

Rak debelega črevesa

V epidemioloških in laboratorijskih raziskavah obstajajo trdni dokazi, da NSAR lahko preprečijo ali upočasnijo raka debelega črevesa, eno od najpogostejših rakastih bolezni razvitega sveta (36, 60, 61). Terapevtski učinek je posledica zaviranja angiogeneze, ki je pomembna pri tumorski rasti (61). V ZDA so celekoksib že registrirali za sekundarno preventivo raka debelega črevesa pri bolnikih z adematozno polipozo (62).

Alzheimerjeva bolezen

Prvi rezultati s celekoksibom kažejo, da je zdravljenje Alzheimerjeve bolezni s koksibi neuspešno (63, 64). Na osnovi tega lahko sklepamo, da je tarčni encim pri tej bolezni COX 1 (63). V posameznih raziskavah na omejenem številu bolnikov so ugotovili nekatere ugodne učinke konvencionalnih NSAR na upočasnitev napredovanja Alzheimerjeve bolezni.

Možnosti zmanjševanja neželenih učinkov pri lajšanju bolečine z zdravili

Uporaba neopioidnih analgetikov

Starejšim bolnikom z artrozo brez kliničnih znakov vnetja lahko kot prvo protibolečinsko zdravljenje svetujemo paracetamol za blago bolečino oz. tramadol za hujšo bolečino (65). Lahko jih dajemo bolnikom z razjedo, bolnikom, ki so preobčutljivi za NSAR, in bolnikom z ledvičnimi ali srčnimi boleznimi. Tramadol ima med opioidnimi analgetiki posebno mesto. Učinkovito zdravi zmerno do hudo bolečino, nevarnost za nastanek odvisnosti pa je zelo majhna (66, 67). Smiselna je tudi kombinacija tramadola z NSAR. Tako zmanjšamo odmerek NSAR in s tem tudi nevarnost za neželene učinke, ki je manjša, če je odmerek NSAR manjši (68).

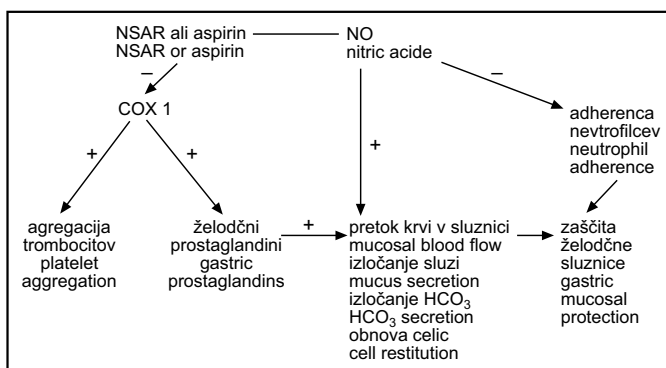
Predpisovanje varnejših nesteroidnih antirevmatikov (diklofenak, ibuprofen) ali koksibov

Najnovejše primerjalne raziskave so pokazale, da je pogostost dispepsije med zdravljenjem z rofekoksibom in celekoksibom

skoraj tako velika kot med zdravljenjem z varnejšimi klasičnimi NSAR (diklofenak, ibuprofen, nabumeton) (69, 70).

V skupini bolnikov, zdravljenih s celekoksibom, je bilo zapletov ulkusne bolezni v enem letu sicer manj kot v skupini, zdravljeni s klasičnimi NSAR, vendar razlika ni bila statistično značilna ($p = 0,09$). Če so bolniki hkrati jemali tudi acetilsalicilno kislino, je bila razlika v pogostnosti razjede z zapleti še bistveno manjša (2,01% : 2,12%, $p = 0,92$) (70). Očitno je, da tudi med zdravljenjem s koksibi obstaja povečana nevarnost za ulkusno bolezen in njene zaplete.

NSAR, ki sproščajo dušikov oksid (NO), še preizkušajo na ljudeh. Dušikov oksid je pomemben za zaščito želodčne sluznice tako kot prostaglandini in nadomesti zaščitno funkcijo citoprotektivnih prostaglandinov pri jemanju NSAR (sl. 9) (4). V raziskavah na živalih so dokazali, da ne preprečuje celjenja razjed in da vezan na aspirin omogoča varno srčnožilno profilakso (36, 45).



Sl. 9. Mehanizem zaščite želodčne sluznice pri jemanju NSAR, ki sproščajo NO.

Fig. 9. Protective mechanism by NO-releasing NSAIDs to gastric mucosa.

Zaščita skupin bolnikov z dejavniki ogrožanja

Bolnikom, ki se zdravijo z NSAR in pri katerih je nevarnost za razvoj razjede velika, predpišemo profilaktično zdravljenje z zaviralcem protonске črpalke (71). Taka *primarna preventiva* je dokaj učinkovita, čeprav se pri nekaterih bolnikih kljub preventivnemu zdravljenju z zaviralcem protonске črpalke lahko pojavijo stranski učinki zdravljenja z NSAR. Ne glede na preventivno zdravljenje bolnikom vedno predpišemo varnejši NSAR.

Sekundarno preventivo izvajamo pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli razjedo ali krvavitev zaradi jemanja NSAR. Če je po ozdravitvi razjede zdravljenje z NSAR potrebno, bolniku predpišemo varnejši NSAR, sočasno pa potrebuje še profilaktično zdravljenje z zaviralcem protonске črpalke ali z mizoprostolom, ki v Sloveniji ni registriran.

Mizoprostol, ki je analog prostaglandina, sicer vpliva na zmanjšanje števila razjed med zdravljenjem z NSAR, vendar dokaj pogosto povzroča stranske učinke. Zaviralci receptorjev H_2 manj učinkovito preprečujejo razjede zaradi NSAR, zlasti tiste v želodcu. Ti dve vrsti zdravil torej nista najbolj ustrezni (72). Več raziskav je potrdilo, da je omeprazol učinkovito zdravilo za kratkotrajno in dolgotrajno preprečevanje razjed, nastalih zaradi NSAR. Raziskave na živalih so pokazale, da se nevarnost za poškodbo želodčne sluznice izrazito zmanjša, če je pH višji od 4 (72). Klinična raziskava na ljudeh je pokazala, da omeprazol učinkoviteje od mizoprostola prepreči ponovitev gastrointestinalnih zapletov pri tistih bolnikih, ki so že imeli razjedo ali erozije med zdravljenjem z NSAR. Omeprazol je tudi učinkoviteje pozdravil razjede, ki so nastale zaradi jemanja nesteroidnega antirevmatika (73). Pri bolnikih, ki so se

zdravili z NSAR, je omeprazol učinkoviteje od ranitidina preprečil nastanek razjed oz. je nastale razjede hitreje pozdravil (74).

Pri bolnikih s povečano nevarnostjo za razvoj razjede med zdravljenjem z NSAR uporabljamo kot najprimernejše zdravilo za preprečevanje teh razjed ali za njihovo zdravljenje omeprazol.

Tudi med zdravljenjem s selektivnimi zaviralci COX 2 je pri bolnikih z večjo nevarnostjo za razvoj neželenih učinkov na zgornjih prebavilih potrebna ustrezna zaščita.

Zaključek

Nesteroidni antirevmatiki so ena od najpogostejše uporabljanih in najbolj raziskanih skupin zdravil. Bolezni gibal so v Sloveniji drugi najpogostejši vzrok za obisk splošnega zdravnika, zato se nesteroidni antirevmatiki veliko uporabljajo. So relativno varna zdravila; neželeni učinki na prebavilih in ledvicah so lahko resni. Ko se odločamo za zdravljenje, vedno izberemo manj škodljiv nesteroidni antirevmatik (npr. diklofenak, ibuprofen) in ga uporabljamo čim krajši čas v najmanjših še učinkovitih odmerkih.

Največ nesteroidnih antirevmatikov predpišejo starejšim bolnikom za artrozo. Konvencionalni nesteroidni antirevmatiki in koksibi pri starejših bolnikih pogosteje povzročajo neželene učinke na prebavilih ali ledvicah, zato jih pri bolnikih z dejavniki ogrožanja velikokrat nadomestimo s paracetamolom ali tramadolom. Previdno predpisovanje analgetikov je pri tej skupini bolnikov posebej pomembno. Zaradi staranja prebivalstva je namreč delež starejših v strukturi prebivalstva vedno večji.

Z zaviralcem protonске črpalke lahko pri velikem številu bolnikov, predvsem pri tistih z dejavniki ogrožanja, preprečimo razjedo zaradi nesteroidnega antirevmatika. Če je do razjede že prišlo, jo z zaviralcem protonске črpalke pozdravimo hitreje kot s katerikoli drugim zdravilom.

Koksibi imajo eno prednost pred nesteroidnimi antirevmatiki: povzročajo manj hudih neželenih učinkov na prebavilih, kar so potrdile kratkotrajne klinične raziskave. Dispeptične težave se pojavljajo v podobnem odstotku kot pri klasičnih nesteroidnih antirevmatikih.

Zaradi konstitutivne vloge COX 2 v nekaterih organih, predvsem v ledvicah, je uporaba pri bolnikih, ki potrebujejo vazodilatatorne prostaglandine za ohranjanje ledvične funkcije, enako tvegana kot pri zdravljenju s konvencionalnimi nesteroidnimi antirevmatiki.

S farmakoeкономsko analizo so dokazali, da je uporaba koksibov upravičena pri bolnikih z nevarnostjo za zaplete na prebavilih.

Konvencionalni nesteroidni antirevmatiki in koksibi povzročajo neželene učinke zaradi zaviranja konstitutivnih prostaglandinov. Še vedno raziskujejo možnosti za njihovo varnejšo uporabo.

Literatura

- Vane JR, Botting R, Emery P. Clinician's manual on COX-2 Inhibition and Arthritis. London. Science Press: 1-2, 1999.
- Douthwaite AH, Lintott GAM. Gastroscopic observation of effect of aspirin and certain other substances on stomach. Lancet 1938; 2: 1222-5.
- Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin-like drugs. Nature 1971; 231: 232-5.
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1999; 340: 1888-99.
- Brooks P, Emery P, Evans JF et al. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. Rheumatology 1999; 38: 779-88.
- McKenna F. COX-2: Separating myth from reality. Scand J Rheumatol 1999; 28; Suppl 109: 19-29.
- Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med 1998; 104: 2S-8S.

8. Wolfe MM, Sol AH. The physiology of gastric acid secretion. *N Engl J Med* 1998; 319: 1707-15.
9. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000; 321: 1183-7.
10. Weil J, Colin-Jones D, Langman M, Lawson D, Logan R, Murphy M. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995; 310: 827-30.
11. Cryer B, Feldman M. Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal, and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury in healthy humans. *Gastroenterology* 1999; 117: 17-25.
12. Burgess MI, Densem CG, Brooks NH, Levy RD, Lee HS. The real cost of aspirin. *Postgrad Med J* 2000; 76: 734-5.
13. Markovič S. Škodljivi učinki nesteroidnih protivnetnih zdravil na prebavila. In: Mrevlje F, Možina H, Kocijančič A. 42. Tavčarjevi dnevi. Zbornik predavanj. Ljubljana: Littera picta d.o.o., 2000: 20-7.
14. Physician's desk reference. 54th edition. Montvale, NJ: Medical Economics Company 2000: 1913-3.
15. Malfertheiner P, Labenz J. Does *Helicobacter pylori* status affect nonsteroidal anti-inflammatory drug associated gastroduodenal pathology? *Am J Med* 1998; 104: 35S-40S.
16. Santolaria S, Lanás A, Benito R, Pérez-Aisa MA, Montoro M, Sainz R. *Helicobacter pylori* infection is a protective factor for bleeding gastric ulcer but not for bleeding duodenal ulcers in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1511-8.
17. Hawkey CJ. Personal review: *Helicobacter pylori*, NSAIDs and cognitive dissonance. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 695-702.
18. Chan FKL, Sung JY, Suen R et al. Does eradication of *Helicobacter pylori* impair healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug associated bleeding peptic ulcers? A prospective randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1201-5.
19. Hawkey CJ. Is *Helicobacter pylori* eradication useful in patients taking NSAIDs? *Eu J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: Suppl 2: S47-50.
20. Gotzche PC. Extracts from clinical evidence. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2000; 320: 1058-61.
21. Hernandez-Diaz S, Garcia Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal bleeding/perforation. An overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Int Med* 2000; 160: 2093-9.
22. Garcia Rodriguez LA. Variability in risk of gastrointestinal complications with different nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998; 104: 30S-40S.
23. Whelton A. Renal effects of over-the counter analgesics. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 454-63.
24. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. An underrecognized public health problem. *Arch Intern Med* 2000; 160: 777-84.
25. Feenstra J, Grobbee DE, Mosterd A, Stricker BHC. Adverse cardiovascular effects of NSAIDs in patients with congestive heart failure. *Drug Safety* 1997; 17: 166-80.
26. Leeuw PW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hypertension. The risk in perspective. *Drugs* 1996; 51: 179-87.
27. Vane JR, Warner TD. Nomenclature for COX-2 inhibitors. *Lancet* 2000; 356: 1373-4.
28. Tegeder I, Lötsch J, Krebs S et al. Comparison of inhibitory effects of meloxicam and diclofenac on human thromboxane biosynthesis after single doses and at steady state. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 533-44.
29. De Meijer A, Vollaard H, de Metz M et al. Meloxicam, 15 mg/day, spares platelet function in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 425-30.
30. Van Hecken A, Schwartz JI, Depré M et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 1109-20.
31. Distel M, Mueller C, Bluhmki E, Friess J. Safety of meloxicam: a global analysis of clinical trials. *Br J Rheum* 1996; 35: Suppl 1: 68-77.
32. Fenn GC, Morant SV, Shield MJ. Gastrointestinal complications and meloxicam. *Br J Rheum* 1997; 36: 1234-4.
33. Hawkey C, Kahan A, Steinbrück K et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 9: 937-45.
34. Jones AK. Re: Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients (C. Hawkey et al., *Br J Rheumatol* 1998; 37: 937-45). *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 793-3.
35. Anon. Meloxicam (Mobic) for arthritis. *The Medical Letter* 2000; 42: 1079: 47-8.
36. Jackson LM, Hawkey CJ. COX-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Do they really offer any advantages? *Drugs* 2000; 59: 1207-16.
37. Rofecoxib. In: Non-steroidal anti-inflammatory drugs. British national formulary 40, sept. 2000; 452-62.
38. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999; 282: 1929-33.
39. Cryer B, Peterson WL. COX-1 sparing NSAIDs. Is the enthusiasm justified? *JAMA* 1999; 282: 20: 1961-63.
40. Farber MS, Milad AJ, Zaran FK, Farmer RL, Ragatzki PA. Evaluation of nonsteroidal anti-inflammatory drug use in a health system: identification of opportunities for medication use improvement. ASHP, Annual meeting; 2000; 57: P-80.
41. Anon. Drugs for rheumatoid arthritis. *The Medical Letter* 2000; 42: 57-64.
42. Noble SL, King DS, Olutade JI. Cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors: place in therapy. *Am Fam Physician* 2000; 61: 3669-76.
43. Lipsky PE, Brooks P, Crofford L et al. Unresolved issues in the role of cyclooxygenase-2 in normal physiologic processes and disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 913-20.
44. Wallace JL. Selective COX-2 inhibitors: is the water becoming muddy? *TIPS* 1999; 20: 4-5.
45. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999; 353: 307-14.
46. Simon LS. Are biologic and clinical effects of the COX-2 specific inhibitors an advance compared with the traditional NSAIDs? *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 163-70.
47. Emery P. COX-1, COX-2: so what? *Scand J Rheumatol* 1999; 28: 6-9.
48. Hinz B, Brune K. Spezifische Cyclooxygenase-2-Inhibitoren. *Anaesthesist* 2000; 49: 964-71.
49. Brater CD. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: focus on cyclooxygenase-2-selective inhibition. *Am J Med* 1999; 107: 65S-71S.
50. In large head to head COX-2 inhibitor safety study, Vioxx[®] associated with significant increases in blood pressure and edema vs. Celebrex[®]. Press release. 22nd junij 2000. <http://www.pharmacia.com/News/Archive.asp>
51. Swan S, Rudy DW, Lasseter KC et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving low-salt diet. *Ann Int Med* 2000; 133: 1-9.
52. Perazella MA, Eras J. Are selective COX-2 inhibitors nephrotoxic? *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 937-40.
53. Anon. Celecoxib linked with acute renal failure. *Reactions* 2000; 822: 2-2.
54. Anon. Questions raised about rofecoxib's cardiovascular profile. *Reactions* 2000; 802: 3-3.
55. Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-8.
56. Crofford LJ, Oates JC, McCune WJ et al. Thrombosis in patients with connective tissue diseases treated with specific cyclooxygenase 2 inhibitors. A report of four cases. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1891-6.
57. Eleven deaths among UK Vioxx users. *Reuters Medical News*, 8th September 2000. http://www.medscape.com/reuters/prof/2000/09/09_08/20000909rglt007.html
58. Anon. Updates from the UK CSM and MCA. *Reactions* 2000; 822: 4-4.
59. Vane J. Aspirin and other anti-inflammatory drugs. *Thorax* 2000; 55: Suppl 2: S3-S9.
60. Reddy SB, Chinthalapally VR. Colon cancer. A role for cyclo-oxygenase-2 specific nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs & Aging* 2000; 16: 329-34.
61. Jones MK, Wang H, Peskar BM et al. Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Insights into mechanism and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nature Med* 1999; 5: 1418-23.
62. Henney JE. Celecoxib indicated for FAP. From the Food and Drug Administration. *JAMA* 2000; 283: 9-9.
63. McGeer P. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors. Rationale and therapeutic potential for Alzheimer's disease. *Drugs & Aging* 2000; 17: 1-11.
64. Sainali SM, Ingram DM, Talwaker S. Results of a double blind, placebo-controlled study of celecoxib in the treatment of Alzheimer's disease (abstract). 6th International Stockholm-Springfield symposium of advances in Alzheimer therapy; 2000, Apr 5-8; Stockholm.
65. American college of rheumatology subcommittee on osteoarthritis guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 9: 1905-15.
66. Schnitzer TJ. Non-NSAID therapeutic options for management of chronic pain. *Am J Med* 1998; 105: 45S-52S.
67. Cicero TJ, Adams EH, Geller A et al. A postmarketing surveillance program to monitor tramadol hydrochloride abuse in United States. *Drug Alc Dep* 1999; 57: 7-22.
68. Schnitzer TJ, Kamin M, Olson WH. Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen-responsive osteoarthritis pain. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1370-7.
69. Watson DJ, Harper SE, Zhao PL, Quan H, Bolognese JA, Simon TJ. Gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib compared with nonselective COX-1 and COX-2 inhibitors in osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2998-3003.
70. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1247-55.
71. Anon. Role of proton pump inhibitors in the prevention of NSAID-induced ulcers now emerging. *Drugs & Therapy Perspectives* 2000; 16: 12: 6-9.
72. Brown GJE, Yeomans ND. Prevention of the gastrointestinal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs Safety* 1999; 21: 503-12.
73. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998; 338: 727-34.
74. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998; 338: 719-26.