

Moderní nesteroidní antirevmatika: klady a zápory

¹David Suchý, ²Marek Reichl

¹Oddělení klinické farmakologie, Fakultní nemocnice, Plzeň

²Klinika ortopedie a traumatologie, Fakultní nemocnice, Plzeň

Selektivní inhibitory cyklooxygenázy byly vyvinuty jako odpověď na gastrointestinální toxicitu konvenčních NSA. Základní a klinická data konstatují menší počet gastrointestinálních nežádoucích účinků, ale potenciaální protrombogenní efekt těchto léků vyžaduje jejich další sledování zejména u pacientů s kardiovaskulárními onemocněními s vysokým rizikem KV příhod.

Klíčová slova: Cox-2 inhibitory, gastrointestinální tolerance, prostaglandiny, protrombogenní efekt.

CONTEMPORARY NONSTEROIDAL ANTIINFLAMATORY DRUGS: ADVANTAGES AND DISADVANTAGES

Selective cyclooxygenase inhibitors were developed as a response to the gastrointestinal toxicity of conventional NSAIDs. Basic and clinical data suggest, that they have less gastrointestinal adverse events, but the potentially prothrombotic effect of this class of drugs mandates their other evaluation mainly in patients with cardiovascular diseases, who are at risk for cardiovascular events.

Key words: COX-2 inhibitors, gastrointestinal tolerance, prostaglandins, prothrombotic effect.

Úvod

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSA) jsou jednou z nejvíce předepisovaných lékových skupin v celosvětovém měřítku. Například v USA jsou náklady na léčbu NSA pohybuji okolo 2 bilionů dolarů ročně při užívání 30 milionů pacientů. NSA užívá chronicky asi 30 milionů pacientů a jejich spotřeba stále stoupá⁽¹⁾.

Podstatou protizánětlivého působení nesteroidních antirevmatik je inhibice syntézy prostaglandinů. V menší míře se uplatňují i další mechanismy. Protože prostaglandiny jsou spojeny s ovlivněním mnoha fyziologických funkcí, je inhibice jejich produkce spojena s výskytem řady nežádoucích účinků.

Jednoznačně nejzávažnějším nežádoucím účinkem je poškození trávicího traktu. Mortalita pacientů, hospitalizovaných z důvodů NSA gastropatie se pohybuje mezi 5 a 10%. NSA však snižují produkci prostaglandinů v celé délce trávicí trubice, takže může dojít k poškození sliznice jícnu, tenkého a tlustého střeva (striktury distálního jícnu, enteropatie a kolopatie z NSA). Inhibice syntézy prostaglandinů v ledvinách vede k redukci renální perfuze a glomerulární filtrace, sníženému vylučování sodíku a draslíku. Klinickým projevem retence jsou otoky, zvýšení krevního tlaku nebo zhoršení kompenzace stávající hypertenze. NSA snižují účinnost antihypertenziv, zejména ACEI, beta blokátorů a diuretik. Snížení účinku se pohybuje okolo 15–20%, ve větší míře u starších pacientů a pacientů s již existující hypertenzí. Mnohá NSA jsou hepatotoxická, jejich užívání může být spojeno s krvácením a ovlivněním funkcí CNS (útlum, poruchy koncentrace)^(2, 3, 4).

Postupně bylo vyvinuto několik strategií, jak snížit toxicitu NSA (úprava galenické formy, kombinace s mizoprostolem, prodrug systém). Cílem vývoje nových léčiv bylo v první řadě snížení nežádoucích účinků NSA na GIT⁽⁵⁾.

Klíčovým pro další vývoj se ukázalo zjištění, že existují dvě cyklooxygenázy – konstitutivní cyklooxygenáza I (COX-1) a zánětem indukovaná cyklooxygenáza II (COX-2). Obě formy se navzájem liší v primární sekvenci aminokyselin, terciální struktuře, lokalizaci a fyziologické roli v organizmu. Tím byl do

značné míry předurčen další vývoj nesteroidních antirevmatik, cílem se stala maximální COX-2 selektivita, která pravděpodobně vede k minimalizaci nežádoucích účinků na GIT trakt. Všechna používaná NSA, i nově vyvinuté látky, byla testována na určení poměru inhibice COX-1 a COX-2. V současné době se za nejrelevantnější považují výsledky testování z plné krve⁽⁷⁾.

Na základě selektivity k jednotlivým enzymům byla zavedena klasifikace léčiv do tří kategorií. Klasická nesteroidní antirevmatika patří do skupiny neselektivních inhibitorů cyklooxygenázy II. Meloxicam, nimesulid a etodolak byly zařazeny do skupiny přednostních (preferenčních) inhibitorů COX-2. Tzv. specifické inhibitory cyklooxygenázy (koxiby) jsou třetí a nejmodernější skupinou. Specifita léčiva je pojem vztažený na situaci in vivo, který odráží schopnost léku vyvolat klinicky prokazatelnou inhibici COX-2, bez klinicky prokazatelné inhibice COX-1. Relevantní důkaz specifity léčiva vychází z údajů získaných v průběhu klinického zkoušení, kde je hodnocena frekvence vředové choroby a závažné GIT příhody, spojené s podáváním léčiva a konečně vliv na agregaci trombocytů^(6, 8).

COX-2 specifické inhibitory významně méně ovlivňují glomerulární filtraci ve srovnání s neselektivními za předpokladu normálního příjmu sodíku v dietě, v dalších aspektech se jejich vliv na renální funkce od klasických NSA zásadněji neliší.

Nimesulid

Je používán od r. 1985 jako účinné analgetikum, antiflogistikum a antipyretikum. Mechanizmy ovlivnění zánětu jsou komplexní a byly testovány v preklinických studiích na klasických modelech zánětu, bolesti a pyrexie. Vedle přednostní inhibice COX-2 je u tohoto léčiva deklarovaná celá řada dalších účinků, například ovlivnění tvorby cytokinů, PAF (platelet activating factor), TNF-alfa (tumour necrosis factor) a histaminu. Při podávání nimesulidu dochází také k potlačení tvorby volných kyslíkových radikálů, což pravděpodobně souvisí s jeho schopností inhibovat fosfodiesterázu IV. Nimesulid je dobře absorbován z GIT, ustáleného stavu je dosaženo po 3–4 dnech, je metabolizován v játrech. Hlavní metabolit hydroxynimesulid je farmakologicky aktivní.

Eliminační poločas nimesulidu je 1,5–5 hodin, metabolitu 3–5 hodin. Nimesulid je možno podávat pacientům s lehkou renální insuficiencí, nikoliv s hepatopatií. Vzhledem ke krátkému poločas (2 hod.) je nutné podávat léčivo ve dvou denních dávkách.

Nimesulid prokázal svoji účinnost v léčbě muskuloskeletálních onemocnění, bolestí hlavy, gynekologických bolestí a zánětů dýchacích cest^(7, 10). V řadě studií byla pozorována nízká incidence poškození GIT ve srovnání s placebem nebo statisticky signifikantně lepší než u srovnávaných NSA. V oblasti maximálních plazmatických hladin však může docházet k překročení IC₅₀ pro COX 2. Z tohoto pohledu není překvapivé zjištění, že nimesulid dle novější epidemiologické studie vykazuje podobný profil gastrointestinálních nežádoucích účinků v porovnání s neselektivními antirevmatiky^(9, 10, 12). Při zejména dlouhodobé terapii nimesulidem může dojít k nepředvídatelnému poškození jaterních funkcí. Nejvíce případů bylo zaregistrováno ve Finsku, kde z těchto důvodů došlo již ke stažení nimesulidu z trhu.

Současně následovaly regulační opatření i v ostatních evropských zemích⁽¹¹⁾.

Meloxikam

Je léčivo patřící do skupiny oxikamů. Je asi 10 krát selektivnější oproti COX 2 při použití plné krve. Protizánětlivé dávky meloxikamu nezvyšují aktivitu lipooxygenázy, léčivo nemá toxický efekt na chrupavku.

Meloxikam je dobře absorbován po p.o. podání, rovnovážný stav je dosažen za 3–5 dnů, eliminační poločas je okolo 20 hodin. Metabolity postrádají farmakologickou aktivitu. Meloxikam má jen slabý vliv na renální syntézu PgE₂, neovlivňuje exkreci vody ani elektrolytů. Je indikován k léčbě revmatoidní artritidy ankylozující spondylitidy a osteoartrózy. Doporučované dávky jsou 7,5–15 mg v jedné denní dávce. V dvojité slepých studiích byl meloxikam u pacientů s revmatoidní artritidou a osteoartrózou srovnatelně účinný jako klasická nesteroidní antirevmatika (diklofenak 100 mg, naproxen 750–1 000 mg a piroxikam 20 mg/denně).

V studii MELISSA, krátkodobé, dvojité slepé studii s 9 323 pacienty s osteoartrózou, vedla léčba meloxikamem v dávce 7,5 mg denně k signifikantně menšímu počtu gastrointestinálních nežádoucích účinků v porovnání s diclofenakem 100 mg denně. Rozdíl ve výskytu vředových komplikací (perforace, ulcerace, krvácení) nebyl statisticky významný. Ve studii SELECT s 9 286 pacienty byl jako komparátor zvolen piroxikam 20 mg. Oba léky prokázaly stejnou účinnost s ovlivnění symptomů osteoartrózy. Výskyt vředových komplikací byl nižší ve prospěch meloxikamu^(13, 14).

Celkový bezpečnostní profil léčiva byl hodnocen na podkladě metaanalýz studií s meloxikamem 15 mg (n=843), meloxikamem 15 mg (n=382), piroxikamem 20 mg (n=906), diklofenakem 100 mg (n=324) a naproxenem 750 mg (n=243). Ve všech kritériích (nezávažné a závažné gastrointestinální nežádoucí účinky, přerušování léčby, bolest břicha a dyspepsie) byl meloxikam většinou lepší.⁽¹⁵⁾

Zajímavá jsou data z postmarketingové studie IMPROVE, která prospektivně hodnotila podání nesteroidních antirev-

matik u pacientů s osteoartrózou randomizovaných k podání meloxikamu či jiného NSA. Studie porovnávala výskyt léčebného úspěchu či neúspěchu v každé skupině. Sledováno bylo přibližně 1 300 nemocných. Meloxikamová skupina vykazovala lepší výsledky z pohledu klinické účinnosti, delší dobu setrvání pacienta na léčbě prvním NSA, méně vedlejších nežádoucích účinků včetně GIT než ve skupině léčené tzv. běžnou terapií⁽¹⁶⁾.

Kardiovaskulární riziko pacientů léčených meloxikamem není zvýšeno, u pacientů s renální nedostatečností nedochází ke kumulaci léku^(17, 18).

Specifické inhibitory cyklooxygenázy II (koxiby) se liší v porovnání s klasickými NSA nejenom stupněm selektivity k COX-2, ale i rozdílnou farmakokinetikou. Koxiby jsou neacidické, lipofilní, vykazují nižší vazbu na plazmatické bílkoviny, větší distribuční objem. Významné je i nižší riziko lékových interakcí.

Z pohledu ovlivnění renální biosyntézy prostaglandinů se účinky koxibů výrazněji neliší od nespecifických NSA.

Celecoxib

Byl prvním specifickým inhibitorem zavedeným do klinické praxe. Celecoxib je přibližně 380 krát selektivnější k COX-2 než k COX-1.

Celecoxib je diaryl-substituovaný pyrazol. Po perorálním podání je rychle absorbován, maximální plazmatické koncentrace je dosaženo po 2–3 hodinách po podání. Vazba na plazmatické bílkoviny dosahuje 97 %, eliminační poločas je 8–12 hodin. Rovnovážné plazmatické koncentrace je dosaženo po 5 dnech léčby. Metabolismus celecoxibu probíhá v játrech za účasti enzymu CYP2C9⁽¹³⁾.

Celecoxib se jevil jako bezpečný a účinný v porovnání s placebem a neselektivními NSA u pacientů s revmatoidní artritidou a osteoartrózou. Provedené endoskopické studie v délce 12 nebo 24 týdnů (vs. naproxen 2×500 mg, ibuprofen 3×800 mg) prokázaly statisticky významně nižší výskyt endoskopicky potvrzených vředů po dobu studie. Statisticky významný rozdíl v porovnání s diklofenakem 2×75 mg byl prokázán v jedné ze dvou studií. V časopisu JAMA byly publikovány výsledky šestiměsíční, dvojité slepé, randomizované studie, která srovnávala ulcerogenní potenciál celecoxibu v horní části GIT u pacientů s osteoartrózou a revmatoidní artritidou⁽¹⁹⁾. Celkem bylo do studie zařazeno 80 059 pacientů, kteří byli rozděleni do skupin léčených 400 mg celecoxibu 2 krát denně nebo 3×800 mg ibuprofenu, třetí skupina užívala 2×75 mg diklofenaku denně. Protokol studie připouštěl současné užívání aspirinu (21 % pacientů) z kardiologické indikace.

Jako hlavní výstupy byl uveden výskyt klinicky závažných vředových komplikací v oblasti horního GIT (krvácení, perforace a obstrukce) a prospektivně definovaných symptomatických vředů. Jako symptomatické vředy byly hodnoceny případy, kdy nebyla splněna kritéria pro vředovou komplikaci, ale gastrokopicky nebo rentgenologicky byl prokázán žaludeční nebo duodenální vřed. Publikovaná analýza studie CLASS zahrnovala pouze 6 měsíční data, ačkoliv k dispozici byly údaje za 12 a 15 měsíců. Fakta uvedená na stránkách FDA odporují publikovaným závěrům a konstatují neschop-

nost studie potvrdit signifikantní rozdíl ve výskytu vředových komplikací ve skupině celecoxibové ve srovnání se skupinou užívající diklofenak^(20, 21).

Ve studii CLASS se ukázalo, že celecoxib i ve vysokých dávkách vykazuje nižší nefrotoxicitu než běžná NSA. Jak v celé populaci pacientů, tak i v kohortě pacientů, kteří neužívali aspirin, byla incidence kardiovaskulárních příhod včetně infarktu myokardu ve skupině léčené celecoxibem a NSA srovnatelná^(20, 21).

Studie srovnávající incidenci rekurence vředového krvácení u pacientů s vysokým rizikem při terapii celecoxibem vs. kombinace diklofenak + omeprazol prokázala klinicky nižší (statisticky nesignifikantní) výskyt krvácení ve skupině celecoxibové, výskyt renálních nežádoucích účinků byl v obou skupinách stejný⁽²²⁾.

Rofekoxib

Je asi 800 krát selektivnější k COX-2 ve srovnání s COX-1 při použití rekombinantního enzymu. Preparát se po p. o. podání dobře vstřebává, má vysokou biologickou dostupnost, maximální plazmatické koncentrace je dosaženo za 2 hodiny. Ustálených hladin je dosaženo do 4 dnů. Hlavní metabolická dráha je redukce za vzniku cis- a trans-dihydrorofecoxibu, cytochrom P450 nehraje v jeho metabolismu významnější roli. Doporučené dávkování u osteoartrózy je 12,5 mg, u revmatoidní artritidy 25 mg⁽²³⁾.

Metaanalýza 8 studií 2b. a 3. fáze klinického zkoušení rofekoxibu, provedených v letech 1996 až 1998 prokázala, že léčba rofekoxibem je spojena s výrazně nižším výskytem nežádoucích účinků na horní GIT, hodnocených klinicky nebo endoskopicky. Statisticky významně nižší byl i průkaz krvácení z horní části trávicí trubice (žaludek a duodenum) při léčbě rofekoxibem v porovnání s klasickými komparátory z řady neselektivních NSA a to i včetně nabumetonu^(23, 24).

Studie VIGOR byla koncipována s cílem potvrdit hypotézu, že v porovnání s naproxenem bude terapie rofekoxibem provázena signifikantně nižším výskytem závažných GIT příhod. Primárním cílem studie byl výskyt perforací, obstrukce, symptomatických vředů a krvácení v horním GIT. Další cíl zahrnoval incidenci vředových komplikací a závažného krvácení v horním GIT a krvácení kdekoli v celém průběhu trávicí trubice. Rofekoxib se ukázal jako jednoznačně bezpečnější ve všech primárních cílech studie. Oba přípravky byly stejně účinné, ve skupině rofekoxibové však bylo zaznamenáno 5× více akutních infarktů myokardu. Protokol studie VIGOR nepřípouštěl současně podávání aspirinu, ale asi u 4 % pacientů by bylo jeho podávání indikováno z důvodů sekundární prevence. Celková kardiovaskulární mortalita se v obou skupinách nelišila. Faktem je, že studie nebyla navržena primárně k hodnocení kardiovaskulární bezpečnosti rofekoxibu, navíc byly použity suprate-

rapeutické dávky. Ačkoliv některé údaje svědčí o opaku⁽²⁶⁾, nebylo možno teoreticky protrombogenní účinek rofecoxibu vyloučit vzhledem k tomu, že dominantní izoformou COX v cévních endoteliích za patologických okolností je COX-2, která zprostředkuje biosyntézu prostacyklinu s antiagregačním a vazodilatačním efektem. Na druhé straně kardioprotektivní účinky naproxenu, vyplývající z jeho inhibičního vlivu na produkci tromboxanu, byly předmětem analýz lékařských databází z Kanady, USA a Velké Británie. Všechny tři analýzy svědčí pro možnost kardioprotektivního efektu naproxenu, který reverzibilně inhibuje agregaci destiček prakticky z 90 %. Naproti tomu často citovaná práce španělských autorů⁽²⁹⁾, publikovaná v časopise *Epidemiology* v červenci 2000 protektivní účinek chronického podávání NSA včetně naproxenu v primární prevenci infarktu myokardu u postmenopauzálních žen popřela^(25, 26, 27, 28, 29).

Parekoxib a valdekokib

Parekoxib je lék s účinnou analgetickou složkou, určený k léčbě akutní bolesti včetně středně silné a silné pooperační bolesti. Parekoxib je metabolizován na valdekokib, který je účinným inhibitorem COX 2.

Analgetický efekt parekoxibu byl ověřen u pacientů s pooperační bolestí v několika studiích týkajících se stomatologických zákroků a ovlivnění pooperační bolesti v gynekologii a ortopedii^(30, 31). Z výzkumu na zdravých dobrovolnících vyplynulo významně menší množství nežádoucích GIT účinků ve srovnání s ketorolakem. Parekoxib nemá vliv na agregaci trombocytů^(20, 30).

Etorikoxib

Preklinická data etorikoxibu (MK-0663) potvrzují vysoce selektivní inhibici COX-2 z plné krve in vitro.

Etorikoxib neinhubuje destičkové funkce ani lidskou rekombinantní COX-1. Lék prokázal svoji účinnost v modelech zánětu, bolesti, pyrexie a adjuvantní artritidy, bez negativního efektu na GI trakt i v dávce 200 mg/kg/den po dobu 10 dní⁽³²⁾.

Závěr

S ohledem na nižší výskyt nežádoucích účinků na horní GIT jsou někteří představitelé moderních nesteroidních anti-revmatik opravdovým přínosem. K opatrnosti s jejich užitím však nabádá skutečnost, že zejména u novější generace těchto léků chybí zkušenost s dlouhodobým podáváním. NSA jsou celosvětově léčiva s vysokou spotřebou, a proto je jejich výroba ekonomicky velmi atraktivní. COX-2 selektivní NSA jsou navíc řádově dražší než klasická NSA, a i proto je vývoj dalších látek jedním z přitažlivých cílů výzkumných týmů farmaceutických společností. Reklamní materiály o jednotlivých produktech v některých případech z marketingových důvodů poskytují zjednodušené nebo jednostranně podané informace.

Literatura

1. Peterson WL, Cryer B. COX-1-sparing NSAIDs - is the enthusiasm justified? *JAMA* 1999; 282: 1961-1963.
2. Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*. 1994;343:769-772.
3. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID-induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol* 1999; 26: Suppl 26: (18-24).

4. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 787-796.
5. Graham DY, White RH, Moreland LW, et al. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. *Ann Intern Med* 1993; 119:257-262.
6. Lipsky, et al. The classification of cyclooxygenase inhibitors. *J Rheumatol* 1998; 25: 2298-2303.

7. Pavelka K. Selektivní inhibitory cyklooxygenázy II – nová kvalita ve vývoji nesteroidních antirevmatik. *Remedia* 1997; 7: 362–369.
8. Vane JR. Mechanism of action of NSAIDs. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1–3.
9. Bennet A, Berti F, Ferreira SH. Nimesulid: a multifactorial therapeutic approach to the antiinflammatory process? A 7-year clinical experience: *Drugs* 1993; 46: (Suppl.1) 1–283.
10. Wenke M. Nimesulidum *Remedia* 1998; 8: 137–147.
11. Boelsterli UA. Mechanism of NSAID-induced hepatotoxicity: Focus on nimesulide. *Drug Safety* 2002; 25 (9): 633–648.
12. Garcia Rodriguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, et al. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs *Int Med* 1998; 3–39.
13. Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 937–945.
14. Dequeker J, Hawkey C, Kahan A, et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 946–951.
15. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med* 1999; 107: 48–54.
16. Horák P. Současný pohled na účinnou a bezpečnou léčbu nesteroidními antirevmatiky. *Interní medicína pro praxi* 2002; 7: 336–340.
17. Štolfa J. Meloxicamum. *Remedia* 1998; 8:194–204.
18. Degner F, Lanes S, van Ryn J, Sigmund R. Pharmacological and clinical profile of meloxicam In: Therapeutic role of selective COX-2 inhibitors. Edited by Vane JR, Motting RM. Wiliam Harvey Press London 1991.
19. 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: Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284: 1247–1255.
20. Statistical reviewer briefing document for the Advisory Committee. Rockville, Md. Food and Drug Administration, 2000. (Accessed November 4, 2002, at www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01).
21. Davies NM, McLachlan AJ, Day RO, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of celecoxib: a selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor. *Clin Pharmacokinetics* 2000; 38: 225–242.
22. Depre M, Ehrlich E, Van Hecken A, et al. Pharmacokinetics, COX-2 specificity, and tolerability of supratherapeutic doses of rofecoxib in humans. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 167–174.
23. Chan FKL, Chung SCS, Bing YS et al. Celecoxib versus Diclofenac and Omeprazole in reducing the Risk of Recurrent Ulcer Bleeding in Patients with Arthritis. *N Engl J Med*. 2002; 347: 2164–2110.
24. 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: 1520–1528.
25. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, et al. Adverse Upper Gastrointestinal Effects Of Rofecoxib Compared with NSAIDs. *JAMA* 1999; 282: 1929–1933.
26. Konstant MA, Weir MR, Reicin A, et al. Cardiovascular Thrombotic Events in Controlled Trials of Rofecoxib. *Circulation* 2001; 104: 2280.
27. Watson DJ, Rhodes T, Cai B, et al. Lower Risk of Thromboembolic Events With Naproxen Among Patients With Rheumatoid Arthritis. *Ann. Intern Med* 2002; 136: 1105–1110.
28. Solomon DH, Glynn JR, Levin R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory Drug Use and Acute Myocardial Infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1099–1104.
29. Garcia Rodriguez LA, Varas C, Patrono C. Differential effect of aspirin and non-aspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs in the primary prevention of myocardial infarction in postmenopausal women. *Epidemiology* 2000; 11(4): 371–374.
30. Kozák J, Vrba I. Koxiby v pooperační péči. *Bolest* 2002; 3: 156–159.
31. Pavelka K, Štolfa J. Uplatnění Koxibů v léčbě bolesti u osteoartrózy a revmatoidní artritidy. *Bolest* 2002; 2: 89–96.
32. Riendeau D, Percival MD, Brideau C, et al. Etoricoxib (MK-0663): preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296: 558–566.

MUDr. David Suchý
Oddělení klinické farmakologie FN Plzeň
Edvarda Beneše 13, 305 99 Plzeň
e-mail: DavidSuchy@seznam.cz