

Problematika kardiovaskulární toxicity koxibů a neselektivních NSA

Š. Forejtová

Revmatologický ústav, Praha, ředitel prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.

Souhrn: Nesteroidní antirevmatika (NSA) patří obecně mezi nejčastěji užívané léky, které podle některých observačních studií ve vyspělých zemích užívá až 20–30 % obyvatelstva. Nejčastějším nežádoucím účinkem nesteroidních antirevmatik je výskyt komplikací v oblasti gastrointestinálního traktu. Koxiby byly vyvinuty jako alternativa podávání konvenčních neselektivních NSA za účelem snížení rizika vzniku gastrointestinálních komplikací při zachování srovnatelného účinku. Otázka možné kardiovaskulární toxicity koxibů i ostatních nesteroidních antirevmatik je v posledních letech stále široce diskutována. Již výsledky studie VIGOR publikované před 6 lety prokazovaly 5krát vyšší výskyt nefatálního infarktu myokardu u jedinců léčených rofecoxibem v porovnání s naproxenem. Poté byly vedeny několikaleté debaty, které střídavě úvahu o možné kardiotoxicitě rofecoxibu, případně potažmo celé skupiny koxibů, podporovaly nebo vyvracely, byla také diskutována otázka o možném kardioprotektivním efektu naproxenu. Výsledky studie APPROVE (Adenoma Polyp Prevention on Vioxx) pak vedly společnost Merck Co., Inc. k dobrovolnému globálnímu stažení rofecoxibu z trhu. Na konci roku 2004 bylo překvapivé zveřejnění výsledků tří studií s celecoxibem, z nichž studie APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) prokazovala vyšší kardiovaskulární riziko celecoxibu, zatímco studie PreSAP (Prevention of Adenomatous Polyps) tyto výsledky nepotvrzovala, ve třetí studii ADAPT (Alzheimer Disease and Prevention Trial) naopak bylo prokázáno 50% zvýšení rizika kardiovaskulární (KV) toxicity u naproxenu. V posledním roce je tedy stále řešena otázka, zda možné zvýšení KV toxicity je class-efektem skupiny koxibů nebo class-efektem celé skupiny NSA. Řada observačních studií prokazuje vyšší KV riziko koxibů (především však rofecoxibu) i neselektivních NSA včetně naproxenu. Tyto nové skutečnosti vedly americkou FDA (Food and Drug Administration) k vydání prohlášení o vyšším KV riziku všech koxibů i NSA. EMEA (European Agency for Evaluation of Medicinal Products) zatím stanovisko k podávání NSA nemění, u koxibů je kontraindikace podávání u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, cerebrovaskulárním onemocněním a nemocí periferních tepen, zvýšené opatrnosti je potřeba při jejich podávání u rizikových pacientů. K definitivnímu posouzení celé problematiky KV toxicity NSA i koxibů tak bude potřeba provést dlouhodobé randomizované studie zaměřené na sledování výskytu kardiovaskulárních nežádoucích účinků.

Klíčová slova: nesteroidní antirevmatika – koxiby – kardiovaskulární toxicita – infarkt myokardu

Problems of cardiovascular toxicity of coxibs and non-selective NSA

Summary: Non-steroidal antirheumatics (NSA) belong to the most often prescribed drugs. Certain observation studies indicate that they are used by 20 to 30% of population of developed countries. The most common NSA's adverse effects are gastrointestinal complications. Coxibs have been developed as an alternative to conventional non-selective NSA; with similar efficacy, they should reduce the risk of development of gastrointestinal complications. In the few last years, possible toxicity of coxibs and other non-steroidal antirheumatics has been widely discussed. The VIGOR study, which was performed 6 years ago, showed five times higher incidence of nonfatal myocardial infarction in patients with rofecoxib therapy as compared with naproxen. Afterwards, there was much debate about rofecoxib, and coxibs in general, whose cardiotoxicity was supported and confuted at the same time. Possible cardioprotective effect of naproxen was discussed too. Later on, results of the APPROVE study (Adenoma Polyp Prevention on Vioxx) made Merck & Co., Inc. withdraw rofecoxib from all markets voluntarily. In the end of 2004, three controversial studies on celecoxib were published. Although the first study (Adenoma Prevention with Celecoxib study, APC) showed higher cardiovascular risk of celecoxib, the second study (Prevention of Adenomatous Polyps, PreSAP) did not verify these results. Surprisingly, the third study (Alzheimer Disease and Prevention Trial, ADAPT) proved 50% increase of the risk of cardiovascular (CV) toxicity of naproxen. In the last year, researchers have tried to decide whether CV toxicity is a class effect of coxib group or a class effect of all NSA. Many observation studies proved higher CV risk both of coxibs (particularly rofecoxib) and non-selective NSA including naproxen. These new findings moved the American FDA (Food and Drug Administration) to publish guidance concerning higher CV risk of all coxibs and NSA. For the time being, the EMEA (European Agency for Evaluation of Medicinal Products) does not change its attitude to NSA; coxibs are contraindicated in patients with ischemic heart disease, cerebrovascular disease and peripheral artery disease; they should be used with caution in high-risk patients. Final assessment of the problems of CV toxicity of NSA and coxibs will be a case of a long-term randomized study focused on the incidence of cardiovascular adverse effects.

Key words: non-steroidal antirheumatics – coxibs – myocardial infarction

Úvod

Nesteroidní antirevmatika (NSA) patří obecně mezi jedny z nejčastěji užívaných léků. Nežádoucí účinky v oblasti horního i dolního gastrointestinálního traktu vzniklé v souvislosti s jejich podáváním jsou však ve vyspělých zemích nejčastějším důvodem hlášení nežádoucích účinků po léčbě [1–5]. Důvodem vyvinutí selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 (COX-2) neboli koxibů byla snaha snížit riziko vzniku gastrointestinálních (GI) komplikací v porovnání s konvenčními NSA při zachování srovnatelného účinku [6]. Bezpečnost podávání prvních koxibů, tj. celekoxibu a rofekoxibu, v oblasti GI traktu byla prokázána v rozsáhlých klinických studiích, a to ve studii studii VIGOR (The Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) [7] a ve studii CLASS (The Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study) [8]. Ve studii VIGOR snižoval rofekoxib v porovnání s naproxenem počet všech potvrzených příhod v oblasti horního GI traktu o 54 %, počet komplikovaných příhod horního GI traktu o 57 % a počet všech krvácení z celého GI traktu dokonce o 62 % [7]. Také ve studii CLASS byl prokázán snížený výskyt vážných nežádoucích GI účinků u pacientů léčených celekoxibem, nicméně ve skupině jedinců, kteří brali současně celekoxib a kyselinu acetylsalicylovou, pokles výskytu symptomatických vředů a vážných komplikací vředů nebyl signifikantní. V recentně publikované studii SUCCESS-1 (SUCCESS: Successive Celecoxib Efficacy and Safety Studies) byl prokázán 8krát nižší výskyt vážných komplikací vředové choroby u jedinců léčených celekoxibem v porovnání s naproxenem a diklofenakem [9].

V souvislosti se studií VIGOR se však poprvé otevřela otázka o kardiovaskulární (KV) bezpečnosti podávání rofekoxibu.

Kardiovaskulární riziko podávání koxibů: klinické studie

Překvapivým výsledkem studie VIGOR byl zvýšený výskyt nefatálního infarktu myokardu u pacientů léčených rofekoxibem. Přepočítáno na tzv. patientské roky (PR) byl výskyt IM v rofekoxibové skupině zjištěn u 20 případů na 2699 PR oproti 4 případům na 2699 PR u pacientů léčených naproxenem (RR = 0,20 ve prospěch naproxenu 95% CI – interval spolehlivosti: 0,07–0,58). V září roku 2004 pak výsledky studie APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx) vedly společnost Merck & Co., Inc. k dobrovolnému globálnímu stažení rofekoxibu z trhu [10]. Studie ověřovala účinek rofekoxibu na recidivu výskytu polypů v tlustém střevě a současně prokázala zvýšené riziko vzniku potvrzených KV příhod po 18 měsících kontinuálního podávání 25 mg rofekoxibu denně v porovnání s placebovou skupinou (rofekoxib 1,5 % vs placebo 0,78 %). Kardiotoxicitu rofekoxibu potvrdila i metaanalýza 18 randomizovaných a 11 observačních studií, která zjistila, že již koncem roku 2000 bylo možno prokázat zvýšené relativní riziko vzniku KV příhod při terapii rofekoxibem [11]. Překvapující také bylo zveřejnění výsledků studie APC (Adenoma Prevention with Celecoxib), která prokázala zvýšení výskyt KV příhod při terapii celekoxibem, zvýšení bylo závislé na dávce (výskyt u placeba 1 %, u Celecoxibu 200 mg 2krát denně 2,3 %, 95% CI 0,9–5,5 %, $p \leq 0,05$, u celekoxibu 400 mg 2krát denně byl výskyt 3,4 %, 95% CI 1,4–7,8 % $p \leq 0,05$) [12]. V další studii s celekoxibem (PreSAP – Prevention of Adenomatous Polyps) zvýšené riziko KV příhod při podávání celekoxibu v porovnání s placebem prokázáno nebylo. Také ve studii ADAPT (The Alzheimer Disease and Prevention Trial) bylo zjištěno, že podávání celekoxibu v dávce 400 mg denně u starších pacientů není spojeno se zvýšeným KV rizikem.

Výsledky této placebem kontrolované studie však poprvé v historii prokázaly 50% vzestup kardiovaskulárních příhod u pacientů, kteří byli léčeni naproxenem, což je v přímém rozporu s teorií o možném kardio-protectivním vlivu naproxenu, jež byla široce diskutována v několika posledních letech. Je nutné ovšem podotknout, že tato studie byla předčasně ukončena po zveřejnění výsledků studie APC a nebyla ani koncipována k tomu, aby výskyt KV příhod sledovala. Všechny 3 studie byly prováděny u různých nesrovnatelných populací a měly odlišné uspořádání, a tudíž je obtížné z jejich výsledků dělat hlubší medicínské závěry.

Také ve studii TARGET (The Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial) s lumirakoxibem nebyl zjištěn signifikantní rozdíl ve výskytu KV příhod ve skupině léčené lumirakoxibem, ibuprofenem nebo naproxenem [13]. V jedné větvi této studie, která porovnávala bezpečnost podávání lumirakoxibu s naproxenem, byl však pozorován jistý trend k vyššímu výskytu všech KV příhod a IM ve skupině léčené lumirakoxibem, rozdíl ale nebyl signifikantní. Výskyt kongestivního srdečního selhání v této studii však byl významně nižší u uživatelů lumirakoxibu. Ani metaanalýza 10 kontrolovaných klinických studií s valdekokoxibem u pacientů s osteoartrózou a revmatoidní artritidou neprokázala zvýšené riziko vzniku trombotických příhod u valdekokoxibu v dávce 10–80 mg po dobu 6–52 týdnů v porovnání s neselektivními NSA a s placebem [14]. Naopak ve 2 studiích u pacientů po prodělaném aortokoronárním bypassu (coronary artery bypass graft – CABG) byl bezprostředně po operaci zjištěn vyšší výskyt KV příhod u pacientů léčených parekoxibem a valdekokoxibem v porovnání s placebovou skupinou, i když rozdíl v první studii byl pouze nesignifikantní [15]. Závěry obou studií vedly FDA (Food and Drug

Tab. 1. Výskyt tromboembolických příhod při podávání koxibů a neselektivních NSA: výsledky observačních studií.

Autor	počet jedinců	počet kontrol	non-naproxen NSA	naproxen	celekoxib	rofekoxib ≤ 25 mg	rofekoxib > 25 mg
			relativní riziko vzhledem k jedincům bez NSA				
Ray	198 970	202 916	0,97	0,92	0,88	1,02	1,7(1,93*)**
Mamdani	66 964	100 000	1,2	1,0	0,9		1,0
Solomon	10 895	43 580	NA	0,97	0,93	1,21 •	1,70 • *
Graham	8 143	31 496	1,19*	1,14*	0,83	1,47	3,58*
Kimmel	1 718	6 800	0,61	0,48	0,43		1,16
Levesque	2 844	56 880	1,00	1,17	0,99	1,24	1,73
Hippisley-Cox	9 218	86 349	1,21*	1,27*	1,21		1,32*
Johnsen	10 280	101 797	1,68	1,50	1,25		1,80*

• relativní riziko u nových uživatelů rofekoxibu, * $p \leq 0,05$, NA – not applicable

Administration) nejdříve k prohlášení, že valdekokib i parekokib jsou kontraindikovány u pacientů po prodělaném CABG, posléze v dubnu roku 2005 přispěly k doporučení stáhnout valdekokib z trhu.

Další studie s koxiby – metaanalýzy a epidemiologické studie

Od zveřejnění výsledků studie VIGOR byla otázka KV bezpečnosti rofekoxibu celosvětově široce diskutována. Dodnes se vedou spory o tom, zda je zvýšené kardiovaskulární riziko rofekoxibu důsledkem class-efektu celé skupiny koxibů nebo přímo class efektem celé skupiny NSA. Výsledky jednotlivých klinických i epidemiologických studií týkající se KV bezpečnosti podávání koxibů jsou značně rozporuplné [16–21], u neselektivních NSA rozsáhlejší klinické studie chybí. Zprávy o jejich KV účinku vycházely převážně ze starších a spíše ojedinělých populačních observačních studií (tab. 1) [22–26], přitom v některých z nich se naopak diskutoval jejich možný kardioprotektivní vliv. Recentní práce však spíše podporují teorii o tom, že výskyt KV příhod zvyšují všechna NSA, a to selektivní i neselektivní.

Hypotéza, že rofekoxib může zvyšovat riziko vzniku KV příhod, nebyla potvrzena metaanalýzou všech ve

své době dosud proběhlých studií s tímto preparátem u pacientů se závažnými i degenerativními onemocněními a s Alzheimerovou chorobou [16]. Dle výsledků této metaanalýzy, do které bylo zahrnuto více než 28 000 pacientů z 23 studií, nebylo zjištěno, že rofekoxib zvyšuje riziko vzniku KV příhod.

Autoři jiné metaanalýzy učinili pokus srovnat výskyt KV příhod u pacientů léčených koxiby s jedinci užívajícími placebo [17]. Porovnávali absolutní počet těchto příhod ve 4 studiích s koxiby (studie VIGOR, CLASS a další 2 menší studie, celkem u více než 18 000 pacientů léčených koxiby) s výskytem KV příhod u dosud zdravých jedinců užívajících placebo ve 4 studiích ověřujících efekt kyseliny acetylsalicylové v indikaci primární prevence vzniku akutní trombotické příhody (celkem u více než 23 000 jedinců užívajících placebo). Práce Mukherjeeho dospívá k názoru, že rofekoxib i celekoxib mohou mít protrombotický efekt a mohou zvyšovat riziko vzniku KV příhod, definitivní posouzení však musí být provedeno v prospektivních randomizovaných studiích. Výsledky této analýzy byly široce diskutovány a kritizovány, především s ohledem na limitovanou srovnatelnost sledo-

vání v různých studiích pro naprostou rozdílnost jednotlivých populací.

V jiné retrospektivní populační studii vycházející z dat TennCare (Tennessee Medical programme) autoři sledovali výskyt vážných KV příhod u starších pacientů neléčených NSA a u pacientů užívajících rofekoxib, celekoxib nebo jiná NSA [18]. Ve studii nebylo prokázáno zvýšené riziko vzniku vážných KV příhod (tj. stav vyžadující hospitalizaci nebo zapříčínující úmrtí) u pacientů, kteří byli léčeni naproxenem, ibuprofenem celekoxibem nebo rofekoxibem v dávce ≤ 25 mg denně, a to v porovnání s jedinci, kteří NSA neužívali. Pro dávku > 25 mg rofekoxibu však bylo RR 1,70 (95% CI 0,98–2,95 $p = 0,058$) v porovnání s jedinci bez NSA, mezi novými uživateli rofekoxibu se RR zvýšilo až na 1,93 (95% CI 1,09–3,42; $p = 0,024$).

Negativní vliv koxibů na KV aparát naopak nepotvrdila 3letá retrospektivní observační studie Mamdaniho u pacientů starších 65 let [19], ve studii nebyl potvrzen ani kardioprotektivní efekt naproxenu. Jiná retrospektivní observační studie Solomona [20] u pacientů ve věku ≥ 65 let naopak prokázala pro rofekoxib vyšší riziko vzniku IM v porovnání celekoxibem (RR = 1,24 95% CI 1,05–1,46; $p = 0,011$) a v porovnání s pacienty,

Tab. 2. Kongestivní srdeční selhání a terapie selektivními a neselektivními NSA: výsledky randomizovaných a observačních studií.

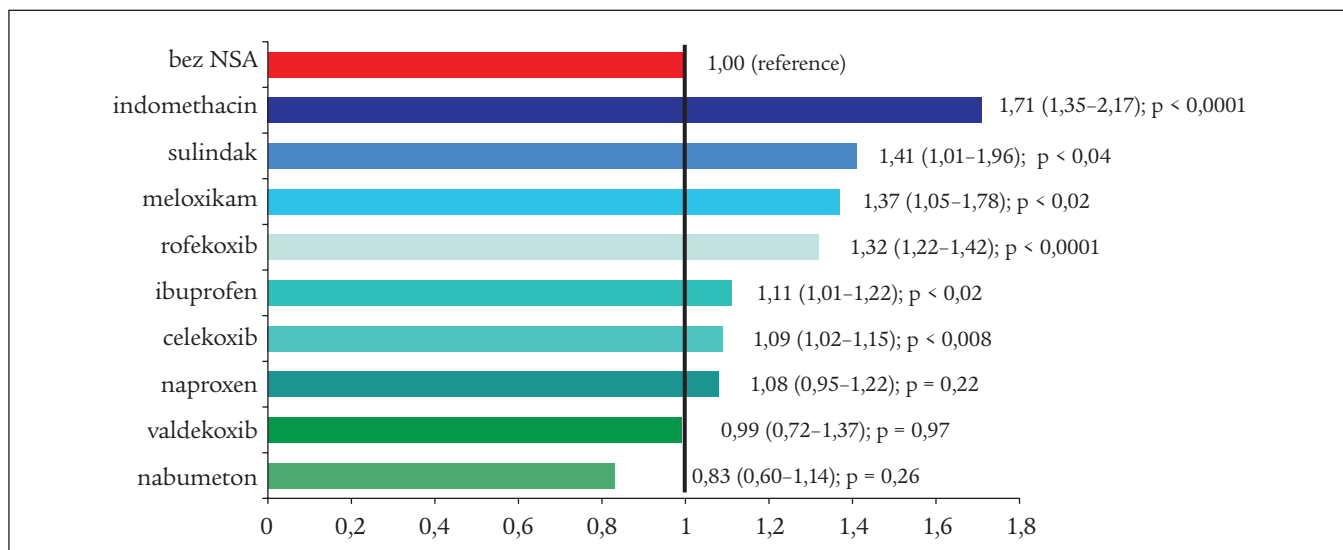
Autor	Výskyt srdečního selhání	Typ studie
Mamdani et al. Lancet 2004 [36]	celekoxib < NSA < rofekoxib	observační
Whelton et al. Am J Ther 2001 [33,49]	celekoxib < rofekoxib	RCT
Whelton et al. Am J Cardiol 2002 [34]	celekoxib < rofekoxib	RCT
White et al. Am J Cardiol 2002	celekoxib < NSA	RCT
Zhao et al. Am J Manag Care 2002	celekoxib < NSA < rofekoxib	observační
Hudson et al. BMJ 2005 [37]	celekoxib < NSA < rofekoxib	observační

kteří NSA nebrali (RR = 1,14 95% CI 1,00–1,31; $p = 0,054$). Dále bylo zjištěno, že riziko vzniku akutního IM bylo úměrné dávce rofekoxibu, zvyšovalo se při dávce > 25 mg rofekoxibu, zároveň bylo vyšší v prvních 90 dnech podávání rofekoxibu. V této studii nebyl prokázán vyšší výskyt IM u pacientů léčených celekoxibem. Také studie Kimmela [21] ukázala na vyšší výskyt nefatálního IM při léčbě rofekoxibem v porovnání celekoxibem (adjustované riziko bylo 2,72, 95% CI 1,24–5,95), v porovnání s neužívání NSA bylo adjustované riziko pro rofekoxib 1,16 (CI 0,70–1,93) a nebylo

signifikantně zvýšené, pro celekoxib pak bylo toto adjustované riziko rovné 0,43 (95% CI 0,23–0,79). Neselektivní NSA byly spojené s redukováním rizikem vznikem nefatálního IM v porovnání s koxiby: rofekoxib proti naproxenu měl RR 3,39 (95% CI 1,37–8,40), ovšem celekoxib proti ibuprofenu nebo diklofenaku pak měl RR 0,77 (95% CI 0,40–1,48). Studie tak opět neprokázala, že by zvýšený výskyt KV příhod při rofekoxibu byl tzv. class-efektem všech koxibů.

Novější práce jsou zaměřeny na sledování možné KV toxicity koxibů i neselektivních NSA. Například roz-

sáhla epidemiologické práce, jejíž výsledky prezentoval David Graham v srpnu roku 2004 na mezinárodní konferenci pro farmakoterapii v Bordeaux a dále na zasedání FDA v únoru roku 2005, sledovala zvýšení rizika vzniku akutního infarktu myokardu a náhlé srdeční smrti u současných uživatelů COX-2 selektivních a neselektivních NSA ve srovnání s těmi, kteří užívali tyto léky v minulosti. Zvýšený výskyt těchto příhod byl zaznamenán nejen u rofekoxibu, ale i dalších NSA (graf). Práce Grahama publikovaná v časopise Lancet prokázala zvýšený výskyt IM u rofekoxibu v porovnání s celekoxibem, a to v jakékoliv dávce (RR pro rofekoxib v jakékoliv dávce bylo 1,59; 95% CI 1,10–2,32, $p = 0,015$, pro dávku ≤ 25 mg rofekoxibu bylo RR 1,47, 95% CI 0,99–2,17, $p = 0,054$ a pro dávku > 25 mg rofekoxibu pak bylo RR 3,58, 95% CI 1,27–10,11, $p = 0,016$) [27]. Také norská studie, která sledovala vliv NSA na prevenci vzniku karcinomu v ORL oblasti, prokázala současně zvýšenou kardiotoxicitu některých neselektivních NSA [28]. Překvapivé však bylo oznámení nemocnice z Oslo z ledna roku 2006, že výsledky této studie, které uveřejnil v časopise Lancet J. Sudbø, se zakládaly na zfalšovaných údajích, což


Graf. NSA a riziko akutního infarktu myokardu: MediCal (podle Graham D et al. Zasedání FDA 17. 2. 2005). Relativní riziko při IM (95% CI).

znovu vyvolalo vlnu diskusí o celé problematice. A konečně další observační studie z loňského roku [29] neprokázala vyšší kardiotoxicitu u uživatelů koxibů v porovnání s uživateli neselektivních NSA kromě naproxenu, relativní riziko pro rofekoxib bylo 0,99 (95% CI 0,76–1,30), pro celekoxib pak bylo RR o něco vyšší: 1,19 (96% CI 0,93–1,51), rozdíl však nebyl signifikantní. Naopak práce Hippisley-Cox prokázala signifikantní zvýšení IM u pacientů užívajících rofekoxib, diklofenak, ibuprofen, naproxen i celé skupiny neselektivních NSA (tab. 1) [30]. Ve studii, kterou publikovala Levesque, bylo prokázáno vyšší riziko vzniku IM u starších pacientů při podávání rofekoxibu (RR vzhledem k osobám bez NSA bylo 1,24, 95% CI 1,05–1,46), riziko se zvyšovalo u vysokých dávek rofekoxibu: RR = 1,73, 95% CI 1,09–2,76. Současně podávaný aspirin snižoval riziko vzniku IM při podávání nižších dávek rofekoxibu: RR = 1,00, 95% CI 0,77–1,28, při podávání vysokých dávek rofekoxibu aspirin riziko vzniku IM nesnižoval (RR 2,38, 95% CI 1,27–4,39) [31]. Studie Johnseny pak prokazuje zvýšené riziko hospitalizace pro IM u uživatelů rofekoxibu, celekoxibu, jiných selektivních COX-2 inhibitorů, naproxenu i všech konvenčních NSA (tab. 1) [32]. Obecně lze tedy shrnout, že výsledky jmenovaných observačních studií jsou značně kontroverzní, nicméně řada z nich poukazuje na vyšší KV riziko všech NSA, a to selektivních i neselektivních.

NSA a vznik srdečního selhání

Řada studií se zabývala i problematikou vzniku kongestivního srdečního selhání, z nichž některé byly studie randomizované, kontrolované [33–35], některé byly populační, observační (tab. 2) [36–38]. Výsledky všech uvedených studií se shodují v tom, že celekoxib navozuje vznik kongestivního srdečního selhání méně než rofekoxib nebo neselektivní NSA, podávání rofekoxibu je v tom-

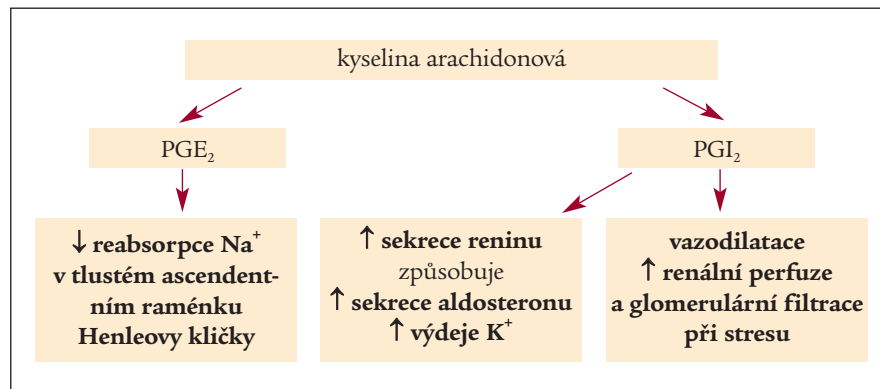


Schéma 1. Role prostaglandinů v ledvinách.

to směru méně bezpečně než podávání neselektivních NSA. Randomizované studie sledovaly spolu se vznikem srdečního selhání i vznik hypertenze a otoků. Autory jedné rozsáhlé studie byli Mamdani et al, kteří sledovali výskyt kongestivního srdečního selhání u pacientů > 66 let léčených koxiby a neselektivními NSA [36]. Z výsledků studie vyplývá, že pacienti léčení rofekoxibem a neselektivními NSA měli vyšší riziko kongestivního srdečního selhání v porovnání s pacienty, kteří NSA neužívali (RR = 1,8; 95% CI 1,5–2,2 pro rofekoxib a RR = 1,4; 95% CI 1,0–1,9 pro neselektivní NSA), zatímco pacienti léčení celekoxibem toto zvýšené riziko vzniku srdečního selhání v porovnání s pacienty bez NSA neměli (RR = 1,0; 95% CI 0,8–1,3). V porovnání s celekoxibem vývoj srdečního selhání zvyšují signifikantně více neselektivní NSA (RR = 1,4; 95% CI 1,0–1,9) i rofekoxib (RR = 1,8; 95% CI 1,4–2,4). Riziko vzniku bylo vyšší u pacientů léčených rofekoxibem v porovnání s neselektivními NSA (RR = 1,5; 95% CI 1,1–2,1). Také novější studie publikovaná v loňském roce [37] sledovala vývoj rekurentního srdečního selhání a smrti u uživatelů rofekoxibu, celekoxibu i neselektivních NSA. V porovnání s celekoxibem bylo relativní riziko vzniku srdečního selhání i smrti vyšší u uživatelů rofekoxibu (RR = 1,27, 95% CI 1,09–1,49) i u uživatelů neselektivních NSA (RR = 1,26, 95% CI 1,00–1,57).

Vliv NSA a koxibů na rozvoj hypertenze

Jedním z faktorů, který se může podílet na vzniku nežádoucích KV účinků, může být způsoben i vlivem NSA na vývoj hypertenze [38–41]. Vliv NSA a koxibů na výši krevního tlaku je dán úlohou COX-1 a COX-2 v ledvinách. COX-1 se nachází především v glomerulech a v aferentních arteriolách a prostaglandiny (PG), které v ledvinách vznikají působením této cyklooxygenázy, ovlivňují hlavně renální hemodynamiku: podporují dilataci renálních cév, snížení renální vaskulární rezistence a zvýšení renální perfuze. Prostaglandiny produkované COX-2, které se v ledvinách vyskytují hlavně v tlustém ascendentním kanálku Henleovy kličky, v macula densa, v podocytech a v aferentních arteriolách, mají v ledvinách především diuretický a natriuretický efekt. Některé účinky PG v ledvinách, především jejich vliv na udržování homeostázy sodíku a draslíku, se podílejí na kontrole fyziologických funkcí trvale, tj. i u zdravých osob (schéma 1). Naproti tomu PG u zdravých osob nehrají významnou roli v kontrole průtoku krve ledvinami, jejich vliv stoupá především v situacích, v nichž dochází k poklesu aktuálního nebo efektivního krevního volumu (krvácení, dehydratace, kongestivní srdeční selhání, cirhóza jater, renální insuficience atd). S funkcí produktů COX-2 je také úzce spjat transport vody a sodíku pod vlivem vazopresinu. Sekreci vazopresinu,

který primárně reguluje vstřebávání vody a je současně tzv. antinatriuretickým hormonem, inhibují mimo jiné také produkty COX-2 [42,43]. Podání NSA proto může vést k retenci vody a solí a ke vzniku hypertenze. Víme, že exprese COX-2 se zvyšuje v kůře ledvin v případě vysoké plazmatické koncentrace reninu, tj. při nízkém příjmu sodíku v dietě, při volumové depleci, stenóze renální arterie, aktivní lupusové nefritidě, parciální renální ablacii a při terapii ACE-inhibitory a blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II. PG syntetizované pomocí COX-2 jsou součástí zpětnovazebné reakce regulující aktivitu renin-angiotenzinového systému – RAAS [44–46]. V případě snížené aktivity RAAS nebo neschopnosti udržet minerálovou rovnováhu dochází v ledvinách ke zvýšení exprese COX-2 s následnou syntézou PG, které aktivují expresi a uvolňování reninu a vedou současně ke zvýšení aktivity angiotenzinu II a aldosteronu s následným zvýšením tubulární reabsorpce sodíku. Jakmile je navozena intravaskulární volumová rovnováha, dochází ke snížení exprese COX-2 prostřednictvím angiotenzinu II a redukci tvorby reninu. Vzhledem k tomu, že prostaglandiny indukovaná sekrece reninu může navodit zvýšení TK, a to jednak vazokonstrikcí způsobenou angiotenzinem II a dále zvýšením volumu, které je dáno účinkem aldosteronu a ADH, může podávání NSA v určitém momentu navodit naopak snížení TK.

Z výše uvedeného mechanismu působení NSA vyplývá, že NSA mohou interferovat s účinky těch antihypertenziv, u kterých je efekt závislý na aktivitě prostaglandinů (ACE-inhibitory, beta-blokátory, diuretika, centrální α_2 -agonisté, periferní α_1 -blokátory, blokátory receptoru pro angiotenzin II), zatímco podstatně méně ovlivňují kontrolu TK těmi antihypertenzivy, u kterých je účinek na

prostaglandinech nezávislý (blokátory kalciových kanálů) [47].

Riziko nového výskytu hypertenze u starších pacientů sledovala retrospektivní populační studie Salomona [48]. Studie prokázala, že podávání rofekoxibu je spojeno s vyšším rizikem nového výskytu hypertenze v porovnání s celekoxibem, ostatními NSA i placebem. Nebylo zjištěno vyšší riziko výskytu hypertenze u jedinců léčených celekoxibem. Také dvě studie SUCCESS-VI [49] i SUCCESS-VII [33] prokázaly signifikantně vyšší vývoj hypertenze ve skupině léčené rofekoxibem 25 mg 1krát denně v porovnání s celekoxibem 200 mg 1krát denně (v první studii 17 % vs 11 %; $p = 0,032$; ve druhé studii 14,9 % vs 6,9 %; $p < 0,05$). Podobné výsledky ukázala retrospektivní studie TK, ve které byl prokázán statisticky významný vzestup systolického TK u pacientů léčených rofekoxibem po dobu 3 měsíců (4,76 mm Hg; $p = 0,044$), zatímco u pacientů léčených celekoxibem systolický TK nevýznamně poklesl (–1,15 mm Hg) [50]. Ve studii CRESCENT [51] u diabetiků trpících hypertenzí rofekoxib v dávce 25 mg podávaný 6 týdnů vedl k významnému vzestupu systolického TK (ze 130,3 na 134,5 mm Hg; $p < 0,001$), zatímco ve skupině s celekoxibem a naproxenem zůstal TK nezměněn. Ve skupině s rofekoxibem se při ambulantním monitorování krevního tlaku objevilo po 6 týdnech 30 % hypertoniků, což je významně více než ve skupině s celekoxibem.

Z uvedeného přehledu studií zabývajících se vznikem hypertenze vyplývá, že byl prokázán signifikantně vyšší výskyt hypertenze po terapii rofekoxibem v porovnání s celekoxibem, neselektivním NSA nebo placebem. Také zveřejnění výsledků metaanalýzy 19 randomizovaných studií [52] potvrdilo, že relativní riziko vzniku hypertenze u koxibů v porovnání s placebem bylo o 61 % vyšší, v porovnání s neselektivními NSA

toto riziko stoupalo o 25 %, v obou případech však bylo zvýšení relativního rizika statisticky nevýznamné (koxiby vs placebo $p = 0,10$; koxiby vs NSA $p = 0,23$). Z dílčích podvýsledků studie také jasně vyplývalo, že podíl rofekoxibu na vzniku hypertenze ve skupině koxibů byl vyšší, než tomu bylo u celekoxibu. Nebylo tedy dosud prokázáno, že by koxiby jako skupina vedly k většímu zvýšení TK než neselektivní NSA. Výsledky dosavadních studií spíše nasvědčují, že TK zvyšují více preparáty s delším biologickým poločasem (rofekoxib, etorikoxib).

NSA a kyselina acetylsalicylová

Bylo prokázáno, že pokud je podán ibuprofen před kyselinou acetylsalicylovou, zablokuje přechodně přístupový kanál cyklooxygenázy-1 a zabrání tak ireverzibilní inhibici tvorby tromboxanu, kterou jinak navozuje kyselina acetylsalicylová [53]. V několika studiích bylo skutečně zjištěno, že současné podávání ibuprofenu a kyseliny acetylsalicylové zvyšuje výskyt infarktu myokardu [54–56]. Podobná interakce nebyla prokázána u diklofenaku ani celekoxibu [53,57], zatímco naproxen může účinek kyseliny acetylsalicylové také snižovat [58]. To zřejmě vysvětluje i zvýšení výskytu KV příhod u pacientů léčených naproxenem ve studii ADAPT.

Inhibitory COX-2 a kardiovaskulární systém

Možné zvýšení kardiotoxicity koxibů bývá obvykle vysvětlováno tím, že koxiby blokují tvorbu prostacyklinu (PGI_2) s jeho vazodilatačním a antiagregačním účinkem, zatímco tvorbu tromboxanu a ostatních mediátorů s vazokonstrikčním, proagregačním a proaterogenním efektem koxiby na rozdíl od neselektivních NSA neovlivňují (obr. 2). Tato mechanistická teorie má řadu svých zastánců i odpůrců, jisté však je, že je značně zjednodušená, neboť v cév-

ním systému má vazodilatační a antiagregační efekt řada jiných faktorů. Jiní autoři zdůvodňují možné rozdíly v kardiotoxicitě jednotlivých NSA rozdílem mezi sulfonovými (rofekoxib, etorikoxib) a sulfonamidovými (celekoxib, valdekokib) koxiby a neselektivními NSA [59]. Sulfonové koxiby dle této teorie významně potencují oxidaci částic LDL a snižují plazmatickou antioxidační kapacitu, což má dle zastánců této teorie zásadní vliv na zvýšení výskytu KV příhod u uživatelů rofekoxibu a etorikoxibu. Další teorie vysvětluje rozdíl ve výskytu KV příhod u jednotlivých koxibů jejich biologickým poločasem, neboť kratší biologický poločas a rychlejší disociace z aktivního místa COX mohou umožnit rychlejší obnovu endoteliální tvorby PGI₂ a zachování rovnováhy prostaglandinů v cévní stěně. Objevují se také zprávy, že některé koxiby mohou mít dokonce kardioprotektivní efekt. Existují práce, které prokazují, že celekoxib zlepšuje endoteliální funkci u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a s hypertenzí [60,61], neboť zvyšuje endotel-dependentní vazodilataci a zároveň snižuje koncentraci vysoce senzitivního CRP a oxidovaného LDL, což může dle názoru autorů dokonce zpomalovat vývoj aterosklerózy.

Závěr, stanovisko FDA a EMEA

Problematikou koxibů i NSA jako takových s ohledem na KV riziko se zabývala i americká FDA i evropská komise EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products). Dle názorů FDA z února roku 2005 užitek při užívání koxibů dosud převažuje nad riziky jejich podávání, a to především s ohledem na jejich vyšší gastrointestinální bezpečnost. Bylo však doporučeno zpřísnit varování pro KV rizika koxibů a omezit reklamu cílenou na samotného pacienta. Současné podávání kyseliny acetylsalicylové nechrání pacienta před vznikem KV příhody, proto ko-

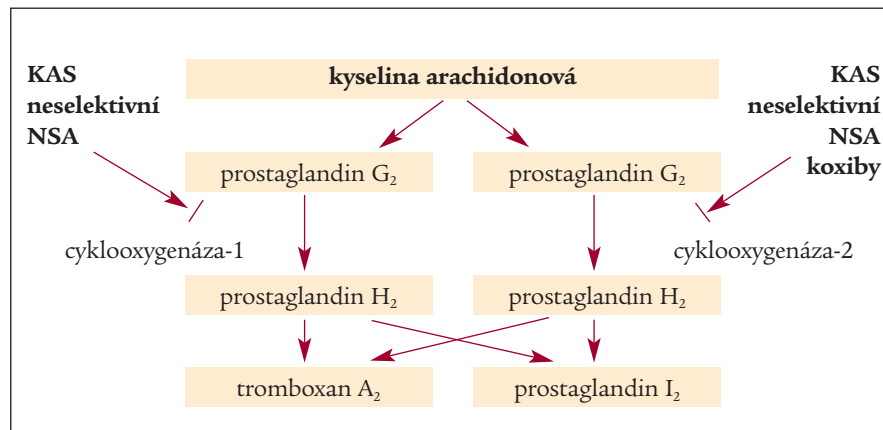


Schéma 2. Úloha cyklooxygenázy v cévním systému ve vztahu k trombotickému procesu.

mise nedoporučovala podávat tuto kombinaci. V dubnu roku 2005 pak FDA konstatovala, že všechna NSA potenciálně zvyšují KV riziko, některé z nich, jako je naproxen v dávce 2krát denně 500 mg nebo celekoxib v dávce 200 mg denně, se zdají být bezpečnější v porovnání s ostatními NSA (rofekoxibem, valdekokibem, diklofenakem, nebo ibuprofenem). Valdekokib FDA doporučila stáhnout z trhu pro nedostatek údajů o KV bezpečnosti z hlediska dlouhodobého užívání, zatímco bylo prokázáno zvýšené riziko nežádoucích KV příhod u pacientů po aortokoronárním by-passu. Důvodem doporučení stažení z trhu byly i zprávy o závažných a potenciálně život ohrožujících kožních reakcích. FDA dospěla k názoru, že nebyly shledány prokazatelné výhody pro valdekokib ve srovnání s ostatními NSA. Zároveň FDA vydala varování o KV a GI riziku celekoxibu i ostatních NSA a doporučila kontraindikovat je u pacientů s nedávno provedeným CABG. Současně vzhledem k pacientům požadovala doplnění dalších informací v příbalových letáčích celekoxibu i všech NSA, včetně volně prodejných přídavek. Doporučila přidat do nich varování o KV a GI riziku a připojit silnější doporučení o co možná nejnížší dávce, kterou by pacienti měli brát co nejkratší dobu. U celekoxibu doporučila provedení dlouhodobých bez-

pečnostních studií týkajících se KV bezpečnosti preparátu v porovnání s naproxenem i ostatními NSA, u neselektivních NSA pak žádala o provedení zhodnocení kontrolovaných klinických databází. Na svém posledním zasedání FDA v únoru roku 2006, na kterém bylo prezentováno shrnutí dat týkajících se neselektivních NSA, komise konstatovala, že nové výsledky týkající se této problematiky jsou nekonzistentní a nejasné, nemožňující podat přesvědčivou odpověď, proto zatím komise setrvává na svém posledním prohlášení i zvýšeném KV a GI riziku všech NSA.

EMA naproti tomu v loňském roce konstatovala, že dosud nejsou jednotné důkazy, které by jasně prokázaly KV toxicitu všech NSA, a měnily tak její dosavadní stanovisko k NSA. Doporučuje jen zvýšenou opatrnost při jejich podávání. Komise povolila marketing celekoxibu, etorikoxibu a injekčního parekoxibu a zároveň vydala své rozhodnutí ohledně podávání koxibů. Všechny koxiby je kontraindikováno podávat u pacientů s kardiovaskulárním a cerebrovaskulárním onemocněním i s onemocněním periferních tepen, etorikoxib nesmí být podáván u pacientů se špatně korigovanou hypertenzí. Lékaři jsou varováni při předpisu COX-2 selektivních inhibitorů u pacientů s přítomností rizikových faktorů pro vznik ICHS, jako je hyper-

tenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus a kouření. Tato komise také doporučuje lékařům podávat co nejnižší účinné dávky koxibů, a to co nejkratší dobu.

Závěrem je nutno zdůraznit, že koxiby byly vyvinuty za účelem snížení rizika vzniku gastrointestinálních komplikací, které pacienty užívající NSA ohrožují. Dle zpráv z poslední doby je pravděpodobné, že možné zvýšení rizika vzniku kardiovaskulárních příhod provází podávání všech NSA, a to bez ohledu na jejich selektivitu. Bude potřeba ale provést shrnutí kontrolovaných klinických databází jednotlivých NSA a současně realizovat dlouhodobé cíleně zaměřené studie, které by hypotézu o KV toxicitě NSA potvrdily nebo vyloučily.

Literatura

1. Talley NJ, Evans JM, Fleming KC et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug and dyspepsia in the elderly. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1345–1350.
2. Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996; 6: 489–504.
3. Langman MJ, Weil J, Wainwright P et al. Risk of bleeding peptic ulcer associated with individual nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 1075–1078.
4. Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ et al. Gastrointestinal damage associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1992; 327: 749–754.
5. Fries JF, Miller SP, Spitz PW et al. Toward an epidemiology of gastropathy associated with nonsteroidal antireumatic drug use. *Gastroenterology* 1989; 96(2): 647–655.
6. Rahme E, Marentette MA, Kong SX et al. Use of NSAIDs, COX-2 inhibitors, and acetaminophen and associated coprescriptions of gastroprotective agents in an elderly population. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 595–602.
7. Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520–1528.
8. 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.
9. Singh G, Fort JG, Goldstein JL et al. Celecoxib versus apoxen and diclofenac in osteoarthritis patients. SUCCESS-1 study. *Am J Med* 2006; 119: 255–266.
10. Bresalier RS, Sandler RA, Quan H et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092–1102.
11. Jüni P, Reichenbach S, Sterchi R et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 2021–2029.
12. Solomon SD, McMurray J, Pfeffer MA et al. Cardiovascular events associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005; 352: 1071–1080.
13. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA et al. 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.
14. White WB, Strand V, Roberts R et al. Effect 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.
15. Ott E, Nussmeier NA, Duke PC et al. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 2003; 125: 1481–1492.
16. Konstam MA, Weir MR, Reicin A et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001; 104: 2280–2288.
17. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ et al. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954–959.
18. Ray WA, Stein CM, Daugherty JR et al. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002; 360: 1071–1073.
19. Mamdani M, Rochon P, Juurlink DN et al. Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitor and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch Intern Med* 2003; 24: 481–486.
20. Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004; 109: 2068–2073.
21. Kimmel SE, Berlin JA, Reilly M et al. Patients exposed to rofecoxib and celecoxib have different odds of nonfatal myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2005; 142: 157–164.
22. Garcia Rodriguez LA, Varas C, Patrono C. Differential effects of aspirin and non-steroidal antiinflammatory drugs in the primary prevention of myocardial infarction in post-menopausal women. *Epidemiology* 2000; 11: 382–387.
23. Solomon DH, Glynn RJ, Levin R et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1099–1104.
24. Watson DJ, Rhodes T, Cai B et al. Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1105–1110.
25. Rahme W, Pilote L, LeLorier J. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1111–1115.
26. Ray WA, Stein CM, Hall K et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 2002; 359: 118–123.
27. Graham DJ, Campen D, Hui R et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclooxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 2005; 365: 475–481.
28. Sudbø J, Lee JJ, Lippman SM et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of oral cancer: a nested case-control study. *Lancet* 2005; 366: 1355–1366.
29. Shaya FT, Blume SW, Blanchette CM et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibition and cardiovascular effects. *Arch Intern Med* 2005; 165: 181–186.
30. Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclooxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory

- drugs: population based nested case control analysis. *BMJ* 2005; 330: 1366–1369.
31. Lévesque LE, Brilohy JM, Zhang B. The risk for myocardial infarction with cyclooxygenase-2 inhibitors: a population study of elderly adults. *Ann Intern Med* 2005; 142: 481–489.
32. Johnsen A, Larsson H, Tarone R et al. Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of Rofecoxib, Celecoxib, and other NSAIDs. *Arch Intern Med* 2005; 165: 978–984.
33. Whelton A, Fort JG, Puma JA et al. Cyclooxygenase-2 specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther* 2001; 8: 85–95.
34. Whelton A, White WB, Bello AE et al. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients? 65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol* 2002; 90: 959–963.
35. White WB, Kent J, Tabor A et al. Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors. *Hypertension* 2002; 39: 929–934.
36. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS et al. 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.
37. Hudson M, Hugues R, Pilote L. Differences in outcomes of patients with congestive heart failure prescribed celecoxib, rofecoxib, or non-steroidal anti-inflammatory drug: population based study. *BMJ* 2005; 330: 1365–1370.
38. Johnson AG, Nguyen TV, Ray RO. Do nonsteroidal antiinflammatory drugs affect blood pressure? A metaanalysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 289–300.
39. Van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ et al. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 1–8.
40. Prevention of stroke by anti-hypertensive drug treatment in old persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991; 265: 3255–3264.
41. Steassen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a metaanalysis. *Lancet* 2001; 358: 1305–1315.
42. Breyer MD, Breyer RM. Prostaglandin E receptors and the kidney. *Am J Renal Physiol* 2000; 279 (Suppl F): F12–F23.
43. Kammerl MC, Nusing RM, Richthammer W et al. Inhibition of COX-2 counteracts the effects of diuretics in rats. *Kidney Intern* 2001; 60: 1684–1691.
44. Horackova M, Schück O, Komers R et al. Effect of rofecoxib on the glomerular filtration rate, proteinuria and the renin-angiotensin-aldosterone system in elderly subjects with chronic renal impairment. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 2005; 43: 413–419.
45. Harris RC. Cyclooxygenase-2 inhibition and renal physiology. *Am J Cardiol* 2002; 89 (Suppl D): 10D–17D.
46. Zhang MZ, Harris RC, McKenna JA. Regulation of cyclooxygenase-2 (COX-2) in rat renal cortex by adrenal glucocorticoids and mineralocorticoids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 15280–15285.
47. De Maria AN, Weir MR. Coxibs-beyond the GI tract: renal and cardiovascular issues. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25S: S41–S49.
48. Solomon DH, Schneeweiss S, Levin R et al. Relationship between COX-2 specific inhibitors and hypertension. *Hypertension* 2004; 44: 1–6.
49. Whelton A, Fort JG, Puma JA et al. Cyclooxygenase-2 specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther* 2001; 8: 85–95.
50. Cho J, Cooke C, Proveaux W. A retrospective review of the effect of COX-2 inhibitors on blood pressure change. *Am J Ther* 2003; 10: 311–317.
51. Sowers JR et al. The effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and non-steroidal 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.
52. Aw TJ, Haas SJ, Liew D et al. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Ann Intern Med* 2005; 165: 490–496.
53. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809–1817.
54. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003; 361: 573–574.
55. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM et al. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by non-steroidal antiinflammatory drugs. *Circulation* 2003; 108: 1191–1195.
56. Hudson M, Baron M, Rahme E et al. Ibuprofen may abrogate the benefits of aspirin when used for secondary prevention of myocardial infarction. *J Rheumatol* 2005; 32: 1589–1593.
57. Wilner KD, Rushing M, Walden C et al. Celecoxib does not affect the antiplatelet activity of aspirin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 1027–1030.
58. Capone ML, Sciulli MG, Toconelli S et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1295–1301.
59. Walter MF, Jacob RF, Day CA et al. Sulfone COX-2 inhibitors increase susceptibility of human LDL and plasma to oxidative modification: comparison to sulfonamide COX-2 inhibitors and NSAIDs. *Atherosclerosis* 2004; 177: 235–243.
60. Chenevard R, Hürlmann D, Ruschitzka F et al. Selective COX-2 inhibition improves endothelial function in coronary artery disease. *Circulation* 2003; 107: 405–409.
61. Widlanski ME, Price DT, Vita JA et al. Short- and long-term COX-2 inhibition reverses endothelial dysfunction in patients with hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 310–315.
62. Zhao SZ, Burke TA, Whelton A, von Allmen H, Henderson SC. Cost of heart failure among hypertensive users of non-specific NSAIDs and COX-2-specific inhibitors. *Am J Manag Care*. 2002, 8(Suppl 15): 414–427.

MUDr. Šárka Forejtová
www.revma.cz
e-mail: fore@revma.cz

Doručeno do redakce: 3. 3. 2006