

## COX-2 SPECIFICKÁ NESTEROIDNÍ ANTIREVMATIKA Z POHLEDU REVMA TOLOGA A GASTROENTEROLOGA

MUDr. Zdeněk Dvořák<sup>1</sup>, Ph.D., MUDr. Marcela Kopáčková<sup>2</sup>, doc. MUDr. Jan Bureš, CSc.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Revmatologická ordinace, Poliklinika, Masarykovo náměstí, Pardubice,

<sup>2</sup>II. interní klinika LF UK a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Mnoho milionů lidí užívá denně různá nesteroidní antirevmatika (NSA) a řadí tím tuto lékovou skupinu mezi jednu z nejvíce předepisovaných na světě. Centrum pro kontrolu nemocí v americké Atlantě předpovídá, že stárnutím populace se objeví signifikantní nárůst prevalence degenerativních a zánětlivých revmatických onemocnění, který povede k dalšímu vzestupu spotřeby NSA. V posledních letech 20. století byla vyvinuta nová třída NSA – specifické inhibitory cyklooxygenázy-2 (COX-2), tzv. COX-2 specifická NSA, která mají obdobný analgetický a protizánětlivý efekt jako klasická COX neselektivní NSA, avšak mají výrazně nižší toxicitu na gastrointestinální trakt (GIT). V USA již jsou v běžné klinické praxi užívány dvě COX-2 specifická NSA: celecoxib (Celebrex®) a rofecoxib (Vioxx®); Celecoxib je podáván ke zmírnění projevů a symptomů osteoartrózy (OA) a revmatoidní artritidy (RA) dospělých a v léčbě familiární adenomatózní polypózy (FAP). Rofecoxib je podáván ke zmírnění projevů a symptomů OA, v léčbě akutní bolesti dospělých a primární dysmenorhey. Existují data, že COX-2 specifické inhibitory by mohly být účinné v prevenci kolorektálního karcinomu. Celecoxib i rofecoxib byly v roce 2000 registrovány také v České republice (ČR); celecoxib pro léčbu osteoartrózy a revmatoidní artritidy, rofecoxib pro léčbu osteoartrózy.

**Klíčová slova:** celecoxib, rofecoxib, osteoartróza, revmatoidní artritida, gastropatie, enteropatie

### COX-2 SPECIFIC NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS FROM POINT OF VIEW OF AN RHEUMATOLOGIST AND GASTROENTEROLOGIST

Many millions of people use various of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on daily basis, thus range this group of drugs among one of the most prescribed ones in the world. Center for Disease Control in Atlanta, U.S.A. estimates that there will be a significant increase in prevalence of degenerative and inflammatory rheumatic diseases caused by aging of population, which will prompt further growth in NSAIDs consumption. In recent years of 20th century new class of NSAIDs has been developed – specific inhibitors of cyclooxygenase-2 (COX 2), so called COX-2 specific NSAIDs. They exhibit similar analgesic and anti-inflammatory effect like classical COX nonselective NSAIDs, but they show significantly lower toxicity on GI tract. In the USA two of COX-2 specific NSAIDs are now being widely used in clinical practice, they are: celecoxib (Celebrex®) and rofecoxib (Vioxx®). Celecoxib is used to diminish signs and symptoms of osteoarthritis (OA) and rheumatoid arthritis (RA) of adults and in treatment of familial adenomatous polyposis (FAP). Rofecoxib is used to diminish signs and symptoms of OA, in treatment of acute pain in adults and in primary dysmenorrhea. Data suggest that COX-2 specific inhibitors could be efficient in colon cancer prevention. Celecoxib and rofecoxib have been registered in 2000 in Czech republic, celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis, rofecoxib for treatment of osteoarthritis.

**Key words:** celecoxib, rofecoxib, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, gastropathy, enteropathy.

#### Historie

Kyselina acetylosalicylová (ASA), objevená roku 1763, byla prvním salicylátem, který byl využit jako analgetikum a antipyretikum. Avšak dyspepsie asociované s užíváním ASA vedly v 50. letech dvacátého století k zavedení fenylbutazonu, derivátu kyseliny indolové, který se stal prvním nosalicylátovým NSA vyvinutým pro nemocné se zánětlivými stavy. Fenylbutazon účinně tlumil bolest a zánět zejména u pacientů s ankylozující spondylitidou a dnou. Myelotoxicita, která se objevila u části takto léčených, však prakticky ukončila užívání tohoto léku.

Indomethacin, další derivát kyseliny indolové, který byl vyvinut v 60. letech dvacátého století, nastartoval rychlý vývoj mnoha dalších NSA. Následující roky přinesly celou plejádu NSA, která se liší mírou toxicity, dávkou, lékovými interakcemi, cenou a některými zvláštními vedlejšími účinky. V České republice máme nyní k dispozici osm skupin NSA: salicyláty (ASA, diflunisal), pyrazolidiny (kebuton, fenylbutazone), deriváty kyseliny propionové (ibuprofen, flurbiprofen, ketoprofen, tiaprofen), deriváty kyseliny octové (indometacin, diklofenac, lonazolac, tol-

metin), fenamáty (kyselina tolfenamová), oxikamy (piroxi-kam, meloxikam), nekyseliny (nabumeton) a deriváty sulfonamidů (nimesulid) (30).

#### Farmakologie

Všechna NSA jsou kompletně vstřebávána, procházejí nejprve játry a pevně se vážou na albumin. U nemocných s hypalbuminemií (např. u jaterní cirhózy nebo aktivní revmatoidní artritidy) může být vyšší sérová koncentrace léku. Gastroduodenální toxicita bývá různá v závislosti na rozsahu enterohepatální cirkulace, protože je závislá na době, po kterou lék přichází do přímého styku se sliznicí trávicího ústrojí (3). U starších pacientů je proto lepší užívat NSA s krátkým biologickým poločasem, bez enterohepatální cirkulace aktivní látky a minimalizovat dávku.

#### Mechanismus účinku

Existuje velká individuální variabilita v reakcích na různá NSA, která je dána rozdíly v absorpci, distribuci a metabolismu. Primárním účinkem NSA je inhibice cyklooxygenázy (prostaglandin syntetázy) a tím zábrana transforma-

ce kyseliny arachidonové na prostaglandiny, prostacyklin a tromboxany (40). Rozsah enzymové inhibice se mezi různými NSA liší (1, 5).

Byly popsány dvě izoformy enzymu cyklooxygenázy (9, 25): COX-1 a COX-2. Uvedené izoformy cyklooxygenázy se liší regulací a expresí enzymů v různých tkáních. **COX-1** je exprimována ve většině tkání lidského těla v různé intenzitě, zajišťuje ochranu buněk žaludeční sliznice, cévní homeostázu, agregaci krevních destiček a některé funkce ledvin. **COX-2** ve většině tkání obvykle není možno detekovat; avšak její exprese se zvyšuje při zánětu. COX-2 je konstitutivně exprimována v mozku, ledvinách, kostech a pravděpodobně i v ženských pohlavních orgánech (11).

Řada odborníků vychází z představy, že dokonalé NSA by mělo inhibovat indukovatelnou COX-2 (tím snižovat závažné projevy) bez efektu na konstitutivní COX-1 (tím minimalizovat toxicitu).

Většina dosud známých NSA neselektivně inhibuje COX-1 i COX-2. „Food and Drug Administration“ (FDA) v USA již schválil užívání dvou specifických COX-2 inhibitorů, celecoxibu (Celebrex®) a rofecoxibu (Vioxx®); celecoxib může být užíván v léčbě revmatoidní artritidy a osteoartrózy, zatímco rofecoxib může být užíván v léčbě osteoartrózy a akutní bolesti. Poměr selektivity inhibice COX-2 ke COX-1 je u těchto léků nejméně 200–300: 1.

### Gastroduodenální toxicita NSA

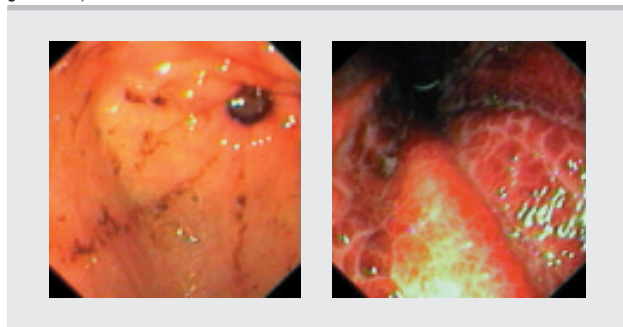
NSA mohou způsobit závažné vedlejší účinky na gastrointestinální trakt, které si vyžádají například ve Spojených státech 100–400 tisíc hospitalizací ročně, náklady na léčbu komplikací činí v USA více než 2 miliardy US \$ ročně (35, 43), více než 7 tisíc nemocných ve Spojených státech ročně zemře v přímé souvislosti s terapií NSA (16). Poškození žaludku účinkem NSA se souhrnně označuje jako gastropatie z NSA (Obrázek 1 a 2). Snižování syntézy prostaglandinů vede k poškození gastroduodenální sliznice několika cestami: prostaglandiny stimulují obranné mechanismy sliznice včetně tvorby hlenu a bikarbonátu, ovlivňují mikrocirkulaci ve sliznici, proliferaci a restituci epitelálních buněk a slizniční imunitní funkce. Alterace syntézy prostaglandinů redukuje odolnost sliznice vůči iritujícím podnětům (21). Role *Helicobacter pylori* u NSA indukované gastropatie a tvorby peptických lézí není dosud zcela jasná (6, 19, 38). NSA mají řadu účinků, které se mohou na slizničním poškození

spolupodílet: ovlivnění produkce superoxidových radikálů, uvolňování lysozomálních enzymů, ovlivnění funkce buněčné membrány, agregace a adheze neutrofilů, funkce lymfocytů a další (21). NSA redukuje průtok krve žaludeční sliznicí. Dochází k poškození cévního endotelu, narůstá počet neutrofilů adhezujících na cévní endotel. Aktivace neutrofilů vede k uvolnění proteáz (elastáza, kolagenáza) a volných kyslíkových radikálů. Současně se na poruše mikrocirkulace podílí obstrukce kapilár (bílé tromby v mikrocirkulaci). Jako kritický mediátor v poškození sliznice je označován NO, který ovlivňuje ve sliznici stejné pochody jako prostaglandiny (uvolňování hlenu, reparační pochody, krevní průtok, adheze neutrofilů, aktivace a degranulace mastocytů). V experimentálních modelech má NO obdobný cytoprotektivní efekt jako prostaglandiny (41). Gastropatie z NSA může mít různé morfologické projevy (zarudlá sliznice žaludku, petechie, eroze, vředy), může být asymptomatická, může mít rozmanitou klinickou symptomatologii (dyspepsie, bolesti), ale může se manifestovat až některou ze závažných komplikací (perforace, dramatické krvácení do trávicího ústrojí). Gastropatie z NSA je častou příčinou okultních krevních ztrát do gastrointestinálního traktu a mikrocytární sideropenické anémie. U více než 75 % osob dlouhodobě léčených NSA jsou okultní krevní ztráty do trávicího ústrojí způsobeny krvácením z více míst (26).

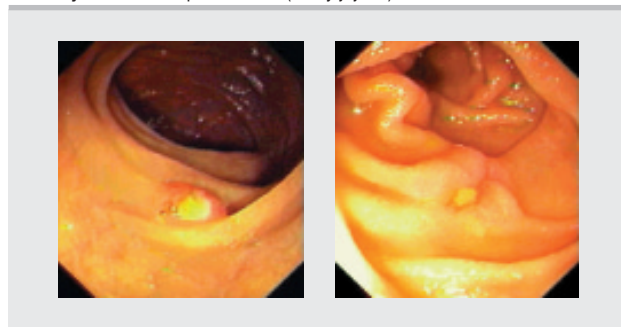
Gastroduodenální toxicita NSA je všeobecně známa. Méně je již známo, že NSA mohou způsobit závažná poškození jícnu, jater nebo tlustého střeva. Do všeobecného povědomí se dosud nedostalo, že NSA se mohou toxicky projevit také na jejunu a ileu. Tento typ poškození se označuje jako enteropatie z NSA (Obrázek 3 a 4). V prospektivní sekční studii byly ulcerace tenkého střeva (jako nejzávažnějšího projevu NSA enteropatie) zjištěny u 8,4 % osob užívajících NSA 6 měsíců před úmrtím (2), při enteroskopickém vyšetření je patologický nález u 41–66 % pacientů dlouhodobě léčených nesteroidními antiflogistiky (27, 28). Prevalence symptomatické enteropatie z nesteroidních antiflogistik je 8–20 % (29), podle některých autorů je enteropatie z NSA doložitelná až u 65–70 % (!) osob chronicky užívajících NSA (4).

Poškození tenkého střeva NSA může být morfologicky doložitelné (petechie, eroze, vředy, perforace, vazivové membrány), způsobit okultní krevní ztráty do trávicího ústrojí a hypochromní sideropenickou anemii nebo se mů-

**Obrázky 1 a 2.** Gastropatie z NSA (středně těžká a těžká haemoragická gastritida)



**Obrázky 3 a 4.** Enteropatie z NSA (vředy jejunu)



že projevit poruchou funkční (proteiny ztrácející enteropatie, dysfunkce jejunu a/nebo ilea) (7).

### Výhody COX-2 specifických NSA

Hlavní výhodou specifických inhibitorů COX-2 je analgetický a protizánětlivý efekt srovnatelný s COX neselektivními NSA, ale výrazně nižší výskyt gastroduodenálních vředů (což bylo prokázáno opakovanými endoskopiemi), ale i nižší výskyt závažných komplikací (významné krvácení, perforace).

Celecoxib prokázal dobrou účinnost a nízkou toxicitu v léčbě revmatoidní artritidy (RA) a osteoartrózy (OA) ve více než pěti klinických studiích, jichž se účastnilo přes 5000 nemocných. V randomizované kontrolované klinické studii Simona et al. (36) s 688 nemocnými RA byly srovnávány různé dávky celecoxibu s naproxenem a placebem v průběhu 12 týdnů. Všechny dávky celecoxibu a naproxenu zlepšovaly projevy artritidy ve srovnání s placebem. Randomizovaná dvojslepá studie Emeryho et al. (14) s 655 nemocnými RA prokázala srovnatelné výsledky při porovnávání účinnosti celecoxibu a diclofenaku. Ve studii CLASS (34), které se zúčastnilo přes 8000 nemocných s OA a RA, byla léčba celecoxibem, v dávkách vyšších než jsou běžně klinicky užívané ve srovnání s léčbou NSA ve standardních dávkách, asociována s nižší incidencí peptických lézí, jejich komplikací a klinicky významnými dalšími nežádoucími účinky. Rofecoxib měl srovnatelnou účinnost s COX neselektivními NSA (diclofenak, ibuprofen) u nemocných s OA (8, 32). Ve dvou výše uvedených studiích s celecoxibem (14, 36) byla incidence endoskopicky prokázaných gastroduodenálních vředů u nemocných užívajících celecoxib srovnatelná s placebem (cca 4 %) a výrazně nižší než u nemocných užívajících naproxen nebo diclofenak (26 a 15 %,  $p < 0,001$ ). Výsledky těchto studií je však třeba přijímat s určitou opatrností, protože výskyt vředu u 4 % osob placebové skupiny je neobvykle vysoký.

Studie M. Dougada (10) prokázala dobrý protizánětlivý efekt celecoxibu 200 mg denně se signifikantním zlepšením bolesti a funkce u nemocných s ankylozující spondylitidou (v ČR není tato indikace schválena).

V šestitýdenní srovnávací studii (17) bylo 379 pacientů s gonartrózou randomizováno na skupinu rofecoxibu (12,5 a 25 mg denně), celecoxibu (200 mg denně) a paracetamolu (1000 mg denně). Při sledování časné účinnosti v tišení bolesti v klidu a při pohybu byl 2. až 4. den signifikantně účinnější rofecoxib 25 mg než celecoxib ( $p < 0,05$ ). Snášlivost obou coxibů byla srovnatelná. Tato studie (17) byla sponzorovaná výrobcem rofecoxibu.

Velmi dobrý klinický efekt rofecoxibu byl potvrzen v meta-analýze shrnující osm dvojslepých randomizovaných klinických studií (22), jichž se účastnilo celkem 5435 nemocných s OA. Kumulativní incidence závažných nežádoucích gastrointestinálních projevů (perforace, symptomatické gastroduodenální vředy a krvácení do trávicího ústrojí) byla signifikantně nižší u rofecoxibu při srovnání s neselektivními NSA (12měsíční kumulativní incidence 1,3 % versus 1,8 %).

Pokud by se vzácně u nemocných léčených celecoxibem či rofecoxibem vyvinulo krvácení z vředů, byli by tyto nemocní ve výhodě při srovnání s obdobnou situací při léčbě neselektivním COX NSA, protože žádný z uvedených coxibů neovlivňuje agregaci krevních destiček ani krvácivost, což snižuje potenciál vředu ke krvácení.

### Předpokládaný účinek COX-2 inhibitorů v prevenci kolorektálního karcinomu

V minulých letech byla publikována řada studií, které popisovaly asociaci mezi užíváním ASA, NSA a redukcí rizika kolorektálních adenomů i adenokarcinomů (18). Jedním z možných mechanismů, kterými ASA a NSA mohou zajišťovat prevenci rakoviny tlustého střeva, je inhibice COX-2, což dokládá i práce Eberharta et al. (13), kde byla popsána zvýšená exprese genu pro COX-2 u adenomu i adenokarcinomu tlustého střeva. Exprese COX-2 by mohla zvýšit metastatický potenciál buněk kolorektálního karcinomu a možná tím i ovlivnit přežití těchto nemocných (33, 39).

### Léčba familiární adenomatózní polypózy

Ve studii Steinbacha et al. (37) celkem 77 nemocných s familiární adenomatózní polypózou (FAP) dostávalo šest měsíců dvakrát denně 400 mg celecoxibu, což vedlo k signifikantní 28 % redukci počtu kolorektálních polypů. Uvedená data vedla FDA ke schválení celecoxibu v léčbě nemocných s fenotypickou expresí FAP.

### Toxicita COX-2 specifických inhibitorů mimo GIT včetně ledvin

V současné době neexistuje mnoho dat o toxicitě COX-2 specifických inhibitorů mimo GIT (24). Práce in vitro a na zvířatech dokládají, že enzym COX-2 hraje významnou roli ve vývoji a funkci ledvin (15, 20). Přes uvedené poznatky ze zvířecích modelů nebyly dosud během klinických studií s celecoxibem a rofecoxibem prokázány početné významné změny renálních funkcí, které by souvisely s léčbou coxiby. Ve srovnávací studii (42) zaměřené na nežádoucí účinky byl celecoxib (200 mg denně) nebo rofecoxib (25 mg denně) podáván 810 pacientům  $\geq 65$  let věku s osteoartrózou a arteriální hypertenzí; po šesti týdnech léčby zaznamenalo téměř dvakrát více pacientů ve skupině rofecoxibu ve srovnání se skupinou celecoxibu klinicky významné otoky (9,5 % vs. 4,9,  $p = 0,014$ ). Systolický krevní tlak byl signifikantně zvýšen u 11 % pacientů léčených rofecoxibem ve srovnání se 7 % pacientů léčených celecoxibem ( $p = 0,032$ ). Diastolický krevní tlak byl zvýšen u 2,3 % nemocných léčených rofecoxibem ve srovnání s 1,5 %

**Tabulka 1.** Rizikové faktory zvyšující potenciální GIT toxicitu způsobenou NSA

| Rizikové faktory                       | relativní riziko (%) |
|----------------------------------------|----------------------|
| celkově                                | 2,74                 |
| současná léčba antikoagulancii         | 12,7                 |
| vysoká dávka NSA ( $> 2 \times$ normy) | 10,1                 |
| věk $> 60$ let                         | 5,5                  |
| předcházející peptická léze GIT        | 4,76                 |
| současná léčba glukokortikoidy         | 4,4                  |

Upraveno podle Lanza F. L.: Am J Gastroenterol 1998; 93: 2037. (23)



nemocných léčených celecoxibem ( $p = 0,44$ ). Tato studie (42) byla sponzorována výrobcem celecoxibu. Existují již nečetná data, že specifické COX-2 inhibitory negativně ovlivnily renální funkce u několika rizikových nemocných. Akutní renální selhání bylo vyvoláno u tří nemocných s chronickým renálním selháním cca dva týdny po zahájení léčby celecoxibem (u dvou pacientů) a rofecoxibem (u jednoho pacienta) (31). Po vysazení uvedených léků a při intenzivní podpůrné léčbě se renální funkce u všech tří nemocných vrátily během týdne do výchozích parametrů. Uvedená pozorování svědčí pro to, že

specifické COX-2 inhibitory by neměly být podávány nemocným s chronickým renálním selháním, závažným onemocněním srdce a/nebo jaterním selháním (12).

### Doporučení

Specifické COX-2 inhibitory jsou vhodné zejména u těch nemocných s osteoartrózou a/nebo revmatoidní artritidou, kteří mají jeden nebo více rizikových faktorů NSA gastroduodenální toxicity (23) (tabulka 1).

### Literatura

- Abramson S. B., Weisman G.: The mechanism of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1993; 32: 1.
- Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ, Lee FD, Russell RI: Gastrointestinal damage associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1992; 327: 749–754.
- Bjarnason I., Hayllar J., Macpherson, A. J. et al.: Side effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993; 104: 1832.
- Bjarnason I.: The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine (s. 4–15). Skokie: AM Medica Commun, 1994.
- Brooks P. M., Day R. O.: Nonsteroidal antiinflammatory drugs – differences and similarities. *N Engl J Med* 1991; 324: 1716.
- Bureš J., Rejchrt S., Kopáčová M., Šíroky M., Slezák L.: Vředová choroba gastroduodena u *Helicobacter pylori* negativních osob. *Novinky z gastroenterologie* 1998; 4 (2): 2–9.
- Bureš J., Rejchrt S et al.: Vyšetření tenkého střeva a enteroskopický atlas. Praha: Grada Publishing, 2001 (v tisku).
- Cannon G., Caldwell J., Holt P. et al.: MK-0966, a specific COX-2 inhibitor, has clinical efficacy comparable to diclofenac in the treatment of knee and hip osteoarthritis (OA) in a 26-week controlled clinical trial (abstract). *Arthritis Rheum* 1998; 41: S196.
- DeWitt D. L., Meade E. A., Smith W. L.: PGH synthase isoenzyme selectivity: The potencial for safer nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Med* 1993; 95: 40S.
- Dougados M., Béhier JM, Jolchine I, Calin A, van der Heijde D, Olivieri I, Zeidler H, Herman H: Efficacy of Celecoxib, a Cyclooxygenase 2-Specific Inhibitor, in the Treatment of Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001; 44, 180–185.
- Dubois R. N., Abramson S. B., Crofford L. et al.: Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 1998; 12: 1063.
- Dunn M. J.: Are COX-2 selective inhibitors nephrotoxic (editorial). *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 976.
- Eberhart C. E., Coffey R. J., Radhika A. et al.: Up-regulation of cyclooxygenase-2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994; 107: 1183.
- Emery P., Zeidler H., Kvien T.K. et al.: Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: Randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999; 354: 2106.
- Ferguson S., Hebert R. L., Laneville O.: NS-398 upregulates constitutive cyclooxygenase-2 expression in the M-1 cortical collecting duct cell line. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2261.
- Fries JF: NSAID gastropathy: the second most deadly rheumatic disease? Epidemiology and risk appraisal. *J Rheumatol* 1991; 28, Suppl: 6–10.
- Geba GP, Weaver AL, Schnitzer TJ et al.: A clinical trial comparing rofecoxib to celecoxib and paracetamol in the early treatment of osteoarthritis: early efficacy results. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (Suppl 9).
- Giovannucci E., Egan K. M., Hunter D. J. et al.: Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995; 333: 609.
- Hawkey CJ: Risk of ulcer bleeding in patients infected with *Helicobacter pylori* taking non-steroidal antiinflammatory drugs. *Gut* 2000; 46: 310.
- Komhoff M., Wang J-L., Cheng H-F. et al.: Cyclooxygenase-2-selective inhibitors impair glomerulogenesis and renal cortical development. *Kidney Int* 2000; 57: 414.
- Kopáčová M., Bureš J., Šíroky M., Rejchrt S.: Vliv nesteroidních antirevmatik na gastrointestinální trakt. *Remedia* 2000; 10: 357–361.
- Langman M. J., Jensen D. M., Watson D. J. et al.: Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999; 282: 1929.
- Lanza F. L.: A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2037.
- Lipsky P. E., Brooks P., Crofford L. J. et al.: Unresolved issues in the role of cyclooxygenase-2 in normal physiologic processes and disease. *Arch Int Med* 2000; 160: 913.
- Meade E. A., Smith W. L., Dewitt D. L.: Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isoenzymes by aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem* 1993; 268: 6610.
- Morris AJ: Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1999; 9: 125–133.
- Morris AJ, MacKenzie JF: Small-bowel enteroscopy and NSAID ulceration. *Lancet* 1991; 337: 1550.
- Morris AJ, Madhok R, Sturrock RD, Capell HA, MacKenzie JF: Enteroscopic diagnosis of small bowel ulceration in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1991; 337: 520.
- Morris AJ: Small-bowel investigation in occult gastrointestinal bleeding. *Semin Gastrointest Dis* 1999; 10: 65–70.
- Pavelka K.: Nesteroidní antirevmatika. In: Klenner P. et al.: Vnitřní lékařství, Galén, Praha, 1999; 851–852.
- Perazella M. A., Eras J.: Are selective COX-2 inhibitors nephrotoxic? *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 937.
- Saag K., Fisher C., McKay J. et al.: MK-0966, a specific COX-2 inhibitor has clinical efficacy comparable to ibuprofen in the treatment of knee and hip osteoarthritis (OA) in a 6-week controlled clinical trial (abstract). *Arthritis Rheum* 1998; 41: S196.
- Sheehan K. M., Sheehan K., O'Donoghue D. P. et al.: The relationship between cyclooxygenase-2 expression and colorectal cancer. *JAMA* 1999; 282: 1254.
- Silverstein F. E., Faich G., Goldstein J. L. 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: 1247–1255.
- Simon LS: NSAID: effects on the small and large bowel. *UpToDate in Gastroenterology and Hepatology*, Wellesley, 2000, vol 8, No 2.
- Simon L.S., Weaver A. L., Graham D. Y. et al.: Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1921.
- Steinbach G., Lynch P. M., Robin K. S. et al.: The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000; 324: 1946–52.
- Thillainayagam AV, Tabaqchali S, Warrington SJ, Farthing MJG: Interrelationships between *Helicobacter pylori* infection, nonsteroidal antiinflammatory drugs and gastroduodenal disease. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1085.
- Tsujii M., Kawano S., Du Bois R. N.: Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 3336.
- Vane J. R.: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin-like drugs. *Nature* 1971; 231: 232.
- Wallace J: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: The Second Hundred Years. *Gastroenterology* 1997; 112: 1000–1016.
- Whelton A, Fort JG, Puma JA, Normandin D, Bello AE, Verburg KM for the SUCCESS VI Study Group: Cyclooxygenase-2-Specific Inhibitors and Cardiorespiratory Function: A Randomized, Controlled Trial of Celecoxib and Rofecoxib in Older Hypertensive Osteoarthritis Patients. *Am J Therap* 2001; 8, 85–89.
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G: Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888.