

KARDIOVASKULÁRNÍ ÚČINKY COX-2 SELEKTIVNÍCH INHIBITORŮ – POSTAVENÍ MELOXIKAMU

MUDr. Jiří Štolfa

Revmatologický ústav Praha

COX-2 specifické inhibitory byly vyvinuty ve snaze snížit výskyt nežádoucích vedlejších účinků v oblasti gastrointestinálního traktu při zachování jejich analgetického a protizánětlivého účinku. Neočekávaným výsledkem jedné ze studií, která byla primárně zaměřena na detekci nežádoucích účinků v oblasti gastrointestinálního traktu (VIGOR), byl však nepředpokládaný zvýšený výskyt kardiovaskulárních příhod u pacientů léčených 50 mg rofekoxibu v porovnání s pacienty léčenými 2 × 500 mg naproxenu, a to konkrétně v počtu výskytu nefatálního infarktu myokardu. O příčinách tohoto jevu se diskutuje, v úvahu přichází jednak možný kardioprotektivní efekt naproxenu, současně se hovoří o možném protrombotickém efektu rofekoxibu. V současné době se pravděpodobnějším jeví kardioprotektivní vliv naproxenu, který byl prokázán. Diskutuje se i otázka možného protektivního vlivu COX-2 selektivních inhibitorů na vývoj trombotických kardiovaskulárních příhod v souvislosti se známým protizánětlivým vlivem COX-2 selektivních inhibitorů.

Metaanalýza studií provedených s meloxicamem neprokazuje zvýšení výskytu tromboembolických příhod v souvislosti s léčbou tímto COX-2 selektivním inhibitorem. Výsledky studie NUT-2 dokonce naznačují možný příznivý vliv meloxicamu na kardiovaskulární aterosklerotické příhody.

Klíčová slova: COX-2 selektivní inhibitory, meloxicam, kardiovaskulární aterosklerotické příhody, kardioprotektivní vliv NSA.

CARDIOVASCULAR EFFECTS OF COX-2 SELECTIVE INHIBITORS – POSITION OF MELOXICAM

COX-2 selective inhibitors have been developed with intention to decrease an incidence of undesirable side effects in gastrointestinal tract with analgesic and anti-inflammatory effects maintained. One of studies, focused primarily to gastrointestinal undesirable effects detection (VIGOR), showed unexpected outcome – unpredicted elevation of cardiovascular attacks in patients treated with 50 mg of rofecoxib, compared to those with 2 × 500 mg of naproxen, particularly an incidence of minor (not fatal) myocardial infarction. The ground is a matter of debate, either cardioprotective effect of naproxen or prothrombotic effect of rofecoxib are possible. Presently a cardioprotective effect of naproxen, which has been proved, seems to be more likely. Question of possible protective effect of COX-2 selective inhibitors in prevention of thrombotic cardiovascular attacks is also being discussed in connection with their known anti-inflammatory effect.

Meta-analysis of studies with meloxicam does not show increased incidence in thromboembolism connected to treatment with this COX-2 selective inhibitor. NUT-2 study shows even possible favourable action of meloxicam to cardiovascular atherosclerotic attacks.

Key words: COX-2 selective inhibitors, meloxicam, cardiovascular atherosclerotic attacks, NSAID cardioprotective effect.

Úvod

Nesteroidní antirevmatika (NSA) jsou široce používána pro léčbu bolesti, zánětlivých stavů a horečky. Jejich účinnost byla dokumentována u celé řady onemocnění, jako je osteoartróza, artritida (revmatoidní artritida, spondylartritidy a jiné neinfekční artritidy), dna, dysmenorea, bolesti hlavy a zubní bolest. NSA jsou používána i u celé řady jiných bolestivých a zánětlivých onemocnění, i když jejich účinnost nebyla dokumentována klinickými studiemi (24).

Pravidelné užívání NSA je spojeno se zvýšeným rizikem výskytu závažných, potenciálně letálních komplikací, zejména v oblasti gastroduodena. Další komplikace nesteroidních antirevmatik zahrnují poruchy renálních funkcí (porucha průtoku krve ledvinami, porucha glomerulární filtrace, exkrece sodíku a sekrece draslíku), ovlivnění výše krevního tlaku, krvácení, případně poškození jater. Zatímco řešením gastrointestinální toxicity nesteroidních antirevmatik by mohla být NSA se selektivní inhibicí cyklooxygenázy-2 (COX-2), v jiných orgánech se nežádoucí účinky (NÚ) COX-2 selektivních inhibitorů významně od „tradičních“ NSA neliší (ledviny) a v jiných orgánech

představují COX-2 selektivní inhibitory zcela samostatnou problematiku, která není v současné době do všech detailů vyřešena. Jde především o vztah těchto farmak k výskytu kardiovaskulárních onemocnění. Tato otázka je v poslední době v odborném tisku široce diskutována pokud jde o rofekoxib a celekoxib, zejména v souvislosti s výsledky studie VIGOR. V souvislosti s širokým používáním jiného, u nás etablovaného COX-2 selektivního inhibitoru meloxicamu se naskytá otázka, jaký je jeho vztah ke kardiovaskulárním onemocněním.

Kardiovaskulární problematika COX-2 selektivních inhibitorů

Neočekávaným výsledkem jedné ze studií, která byla primárně zaměřena na detekci nežádoucích účinků v oblasti gastrointestinálního traktu (VIGOR), byl nepředpokládaný zvýšený výskyt kardiovaskulárních příhod (4). V této studii, do které bylo zařazeno více než 8 000 pacientů s revmatoidní artritidou, byl zjištěn významně vyšší výskyt nefatálního infarktu myokardu u pacientů léčených 50 mg rofekoxibu ve srovnání s pacienty léčenými 2 × 500 mg naproxenu. Pokud byl proveden přepočet vý-

skytu nežádoucích příhod na tzv. pacientské roky (p. r.), tj. počet let, po který byli všichni pacienti ve studii léčeni rofekoxibem a naproxenem, byl výskyt nefatálního infarktu myokardu ve skupině léčené rofekoxibem 20/2 699 p. r., zatímco ve skupině léčené naproxenem byl výskyt infarktu myokardu pouze v 4/2 699 p. r., což představuje relativní riziko (RR) 0,20 (95 % interval spolehlivosti (CI) byl roven 0,07–0,58). Počet úmrtí na kardiovaskulární příhody i počet cévních mozkových příhod byl ve skupině léčené rofekoxibem i naproxenem stejný.

Příčiny tohoto překvapivého nálezu se dodnes diskutují. V úvahu přichází jednak možný kardioprotektivní efekt naproxenu, současně se hovoří o možném protrombotickém efektu rofekoxibu a tedy pravděpodobně i ostatních COX-2 specifických inhibitorů.

Kardioprotektivní efekt naproxenu

Víme, že naproxen v dávce 2×500 mg denně inhibuje syntézu TXA_2 (tromboxanu A_2) z $>90\%$. Předpokládá se, že tento antiagregační efekt je podstatou kardioprotektivního účinku naproxenu. Podobný efekt na destičkový tromboxan mají i jiná nesteroidní antirevmatika, jako je například flurbiprofen nebo indobufen, jejichž kardioprotektivní účinek podobný aspirinu byl prokázán v klinických randomizovaných studiích (3, 5, 14). Dosud však chybí klinické randomizované studie s naproxenem, které by jeho vliv na vývoj srdečního infarktu ověřily. Máme pouze výsledky tří retrospektivních studií, ve kterých byl tento kardioprotektivní efekt naproxenu potvrzen (29, 36, 39), naopak čtvrtá studie tento efekt neprokázala (30).

Protrombotický efekt COX-2 selektivních NSA

Ten může být teoreticky způsoben změnou poměru syntézy endoteliálního prostacyklinu a destičkového tromboxanu a dále nepřímo ovlivněním výše krevního tlaku.

Prostacyklin (PGI_2) produkovaný endoteliálními buňkami má mohutný vazodilatační a antiagregační účinek, kterým antagonizuje proagregační a vazokonstrikční účinek destičkového tromboxanu. Protože naproxen inhibuje syntézu jak TXA_2 , tak prostacyklinu (PGI_2), ale rofekoxib pouze syntézu COX-2 dependentního prostacyklinu, mohl by rofekoxib teoreticky mít protrombotický efekt v důsledku nahromadění tromboxanu A_2 v místě kontaktu destiček a endoteliálních buněk. Proti této představě však lze namítnout, že rofekoxib inhibuje pouze tu část syntézy prostacyklinu, která je závislá na COX-2, zatímco syntéza prostacyklinu závislá na cyklooxygenáze-1 (COX-1) zůstává zachována. Kromě toho není prostacyklin jediným mediátorem produkovaným endoteliálními buňkami, který brání adhezi a agregaci trombocytů na endoteliálním povrchu. Mezi další vazodilatační a antiagregační působky totiž patří například oxid dusnatý (NO), adenosinfosfátáza (CD39/ecto-ADP-áza) a dále destičkové a endoteliální adhezivní molekuly-1 (PECAM – platelet endothelial cell adhesion molecule-1). Takovýto nadbytek antitrombocytárních mechanismů cévní stěny je pravděpodobně schopen zabránit nepřiměřené trombogenezi i při inhibi-

ci jedné cesty biosyntézy prostacyklinu COX-2 selektivním NSA. Navíc není přesně známo, která izoforma cyklooxygenázy a v jakém poměru se podílí na syntéze prostacyklinu při odpovědi na přechodnou aktivaci destiček. Hypotézu o protrombotickém vlivu rofekoxibu nepodporují ani výsledky metaanalýzy všech studií provedených s rofekoxibem u řady zánětlivých i degenerativních revmatických onemocnění (21). V této metaanalýze nebyl rofekoxib spojen se zvýšeným rizikem vzniku kardiovaskulárních příhod ve srovnání s placebem (RR 0,84, 95 % CI 0,51–1,38, p nesignif.), ani ve srovnání s NSA jinými než je naproxen (RR 0,79, 95 % CI 0,70–1,55).

Také ve studii CLASS, což byla rozsáhlá studie ověřující účinnost podávání celecoxibu u revmatoidní artritidy a osteoartrózy, ani v jiných studiích s celecoxibem, nebyl zaznamenán vyšší výskyt kardiovaskulárních příhod ve srovnání s placebem a s ostatními NSA (35).

Vliv COX-2 selektivních inhibitorů na TK

Neselektivní NSA stejně jako selektivní ovlivňují výši krevního tlaku (TK), a to hlavně ovlivněním sekrece renálních prostaglandinů. Není však dostatek informací, nakolik se liší vliv COX-2 selektivních NSA na TK od neselektivních NSA. Výsledky observačních studií u zdravých osob však ukazují, že vzestup krevního tlaku o 10 mmHg je spojen se zvýšením rizika vzniku srdečního infarktu o 25 %. Vzhledem k tomu, že ve studii VIGOR (4) bylo podávání rofekoxibu spojeno se vzestupem systolického TK v průměru o 3,6 mmHg, extrapolací lze předpokládat vzestup rizika vzniku srdečního infarktu myokardu v rofekoxibové skupině o 8 %. Ve skutečnosti byl rozdíl výskytu infarktu myokardu v rofekoxibové skupině vyšší o 0,3 % (0,4 % ve skupině rofekoxibové, 0,1 % ve skupině léčené naproxenem). Rozdíly v TK mezi skupinou léčenou rofekoxibem a naproxenem ve studii VIGOR tak nemohou vysvětlit zvýšený výskyt nefatálního infarktu myokardu u pacientů léčených rofekoxibem.

Mohou COX-2 selektivní inhibitory snížit výskyt kardiovaskulárních příhod?

Z uvedeného by mohly vyplývat určité pochybnosti o bezpečnosti léčby COX-2 selektivními inhibitory u pacientů s projevy kardiovaskulární aterosklerózy. Na druhé straně přibývá v poslední době dokladů o tom, že COX-2 selektivní inhibitory mohou mít příznivý efekt na vznik kardiovaskulárních příhod v souvislosti s aterosklerózou.

Byla totiž nalezena zvýšená exprese COX-2 v aterosklerotických plátech (2, 33) a inhibice COX-2 může, v závislosti na stadiu onemocnění, redukovat zánětlivé změny cévní stěny. Od poklesu zánětlivé aktivity cévní stěny lze očekávat snížení infiltrace cévní stěny mononukleáry, zpomalení progresu aterosklerózy, zvýšení stability aterosklerotického plátu s následným celkovým poklesem výskytu aterosklerotických příhod (28). Tuto představu podporují výsledky experimentu na myších s defektním receptorem pro LDL („low density lipoprotein“) krmených cholesterolovou dietou, u kterých rofekoxib, resp. indometacin podá-

vaný po dobu šesti týdnů významně zpomalil vývoj aterosklerózy (6), a to přesto, že rofekoxib významně inhiboval biosyntézu prostaglandinu I_2 (PGI_2) při chybějící inhibici tromboxanu A_2 (TXA_2).

Selektivní COX-2 inhibitory rovněž zlepšovaly srdeční funkci v některých experimentech na krysách pokud byly podány po atace akutního infarktu myokardu (31). V jiné studii na zvířecím modelu podání rofekoxibu před a v průběhu akutního srdečního infarktu nemělo vliv na rozsah infarktu (32). Zajímavé na této studii bylo ale zjištění, že v izolovaných fibroblastech myokardu experimentálních zvířat došlo ke snížení infiltrace makrofágy, ke snížení proliferace fibroblastů a že exprese COX-2 v nich byla závislá mj. na angiotenzinu II (ATII) – obdoba situace v buňkách macula densa, kde exprese COX-2 je rovněž řízena ATII.

Kardiovaskulární problematika meloxikamu

Meloxikam je nesteroidní antirevmatikum se selektivní inhibicí cyklooxygenázy-2, která byla prokázána v řadě testovacích systémů in vitro. V testovacích systémech ex vivo v modelu plné lidské krve je destičková syntéza tromboxanu A_2 inhibována částečně a v závislosti na dávce, nicméně v doporučené dávce 7,5 mg, resp. 15 mg denně nebyla pozorována významná agregace destiček (9, 27, 37, 38). Protizánětlivá, analgetická a antipyretická aktivita meloxikamu byla prokázána na klasických modelech zánětu, bolesti a horečky (13). Při dávkování 1 × denně byla prokázána jeho účinnost u osteoartrózy (25, 41), revmatoidní artritidy (15, 22) a ankylozující spondylitidy (12). Meloxikam byl studován v řadě klinických studiích zahrnujících více než 30 000 pacientů. V těchto studiích prokázal meloxikam ekvivalentní účinnost s doporučenými dávkami nesteroidních antiflogistik etablovaných na našem trhu, jako jsou diklofenak, piroxikam a naproxen (7, 10, 12, 16, 17, 18, 19, 20, 23, 40, 41). Meloxikam v souhlase se svou COX-2 selektivitou vykazuje snížené riziko vzniku určitých gastrointestinálních komplikací ve srovnání s „tradičními“ NSA. Bylo to prokázáno v řadě randomizovaných klinických studií různého typu i ve studiích metaanalytických (10, 11, 12, 18, 34, 41).

Jaký je vztah meloxikamu ke kardiovaskulárním atherotrombotickým příhodám?

Meloxikam by teoreticky – podobně jako jiná COX-2 selektivní NSA – mohl mít protrombotický efekt ve srovnání s „tradičními“ NSA (26). Proto byla celá databáze 59 klinických studií s meloxikamem zahrnující 32 539 pacientů léčených meloxikamem nebo komparativními NSA analyzována podle výskytu tromboembolických příhod (tj. infarkt myokardu a tromboembolická cévní mozková příhoda). Podíl pacientů užívajících současně nízké dávky aspirinu v kardioprotektivní indikaci byl ve všech léčebných skupinách v průměru 6,9 % (4,3–8,0 %). Vyskytlo se celkem 93 příhod, z toho 45 srdečních infarktů a 48 tromboembolických mozkových příhod. Většina těchto příhod byla pozorována u pacientů bez současné léčby nízkými dáv-

kami aspirinu (88/93 = 94,6 %). Incidence tromboembolických příhod v celé databázi byla 0,28 % (pro pacienty v placebové skupině 0,36 %). Přepočítáno na tzv. „pacientské roky“ byl odhad výskytu tromboembolických příhod pro pacienty exponované meloxikamu v dávkách 7,5; 15; resp. 22,5 mg 1,66; 2,02; resp. 1,38 na 100 patientských roků. Podobný odhad pro placebo, diklofenak 100 mg, resp. piroxikam 20 mg byl 3,70; 3,05; resp. 1,19 na 100 patientských roků. Interval spolehlivosti pro všechny léčebné skupiny se významně překrývaly vzhledem k vzácnosti těchto příhod v populaci a relativně malému množství sledovaných pacientů (8).

Může meloxikam snížit výskyt kardiovaskulárních aterosklerotických příhod?

Prvním krokem k řešení shora uvedené otázky je pilotní studie NUT-2 (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Unstable angina Treatment-2), provedená Altmanem et al. v r. 2002, jejíž výsledky podporují představu o příznivém vlivu COX-2 specifické inhibice na kardiovaskulární aterosklerotické příhody (1). Koncept studie vychází ze skutečnosti, že pacienti s akutním koronárním syndromem (AKS) bez elevace ST segmentu jsou přes obvyklou léčbu aspirinem a heparinem ohroženi vývojem aterosklerotické trombotické příhody. Za předpokladu, že zánět hraje určitou roli v patogenezi arteriální trombózy, měla by kombinace dosavadní „obvyklé“ léčby s meloxikamem být účinnější než léčba „obvyklá“. Studie NUT-2 měla testovat tuto hypotézu.

Šlo o otevřenou, prospektivní, randomizovanou, jednostranně zaslepenou pilotní studii provedenou na celkem 120 pacientech s akutním koronárním syndromem bez elevace úseku ST. Pacienti byli randomizováni do skupiny s obvyklou léčbou, tj. aspirinem a heparinem ($n=60$) a do skupiny léčené aspirinem, heparinem a meloxikamem. Aspirin byl podáván v dávce 100–300 mg denně dle úvahy ošetřujícího lékaře po dobu 30 dnů, heparin byl podáván ve formě nízkomolekulární – LMWH (nadroparin 87 IU/kg 2 × denně, nebo enoxaparin 1 mg/kg 2 × denně), nebo ve formě intravenózní v dávce 5 000 j. intravenózně na začátku léčby a dále v kontinuální infuzi 1 000 j/1 hod po dobu pobytu na jednotce intenzivní péče (JIP) za kontrol APTT (aktivovaný parciální trombotoplastinový čas), který byl udržován mezi 45–87 s. Meloxikam byl podáván na jednotce intenzivní péče ihned po randomizaci intravenózně v dávce 15 mg a dále denně ve stejné dávce per os po dobu pobytu na JIP a 30 dní po propuštění. Jako primární cíl sledování byl určen kompozitní ukazatel zahrnující rekurující anginu pectoris, infarkt myokardu (IM) nebo úmrtí, jako sekundární cíl nutnost koronární revaskularizační operace, infarkt myokardu nebo úmrtí.

Pacienti v meloxikamové skupině měli statisticky významně nižší výskyt příhod v rámci primárního cíle sledování (15 % vs. 38 %; $p=0,007$) i sekundárního cíle sledování (10 % vs. 26,7 %; $p=0,034$) po 30 dnech sledování. Tato studie má ovšem určitá omezení. Předně jde

o poměrně malý počet sledovaných pacientů, dále nejde o dvojité slepou studii a konečně lze diskutovat i samotný výsledek studie. Hlavním parametrem, ve kterém došlo ke zlepšení v obou cílech sledování (primárním i sekundárním), byl pokles frekvence anginózních záchvatů, respektive nutnost revaskularizačních operací. V obou případech jde o rekurující symptomy spojené se subjektivním vnímáním bolesti. Lze namítnout, že nesteroidní antiflogistikum se svým analgetickým účinkem může redukovat frekvenci těchto symptomů nikoliv ovlivněním aterosogeneze, ale ovlivněním vnímání bolesti. V každém případě ale tato studie předkládá určitou hypotézu, k jejímuž ověření bude zapotřebí dalších studií koncipovaných tak, aby byly schopny objektivně posoudit vztah

COX-2 inhibice k vývoji koronární aterosklerózy. Je totiž možné, že COX-2 selektivní inhibitory mohou za určitých okolností a v určitém období vývoje aterosklerózy riziko arteriální trombózy zvyšovat, zatímco za jiných okolností a v jiném období mohou toto riziko snižovat.

Závěr

Současný stav vědomostí, i když omezený, nepodporuje hypotézu, že léčba meloxicamem zvyšuje riziko tromboembolických příhod.

Výsledky pilotní studie NUT-2 podporují představu o příznivém vlivu COX-2 specifické inhibice na kardiovaskulární aterosklerotické příhody.

Literatura

- Altman R, Luciani HL, Muntaner J, Del Rio F, Berman SG, et al. Efficacy assessment of meloxicam, a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor, in acute coronary syndromes without ST-segment elevation. The nonsteroidal anti-inflammatory drugs in unstable angina treatment-2 (NUT-2) pilot study. *Circulation* 2002; 106: 191-195.
- Baker CS, Hall RJ, Evans TJ, et al. Cyclooxygenase-2 is widely expressed in atherosclerotic lesions affecting native and transplanted human coronary arteries and colocalizes with inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine particularly in macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 646-655.
- Bhanna N, McClellan K. Indobufen: an updated review of its use in the management of atherothrombosis. *Drug Aging* 2001; 18: 88.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, Sapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. A double-blind comparison of rofecoxib and naproxen on the incidence of clinically important upper gastrointestinal events in the VIGOR trial. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-1528.
- Brochier ML. Evaluation of flurbiprofen for prevention of reinfarction and reocclusion after successful thrombolysis or angioplasty in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993; 14: 951-957.
- Burleigh ME, Babaev VR, Oates JA, et al. Cyclooxygenase-2 promotes early atherosclerotic lesions formation in LDL-receptor deficient mice. *Circulation* 2002; 105: 1816-1823.
- Carraba M, Paresse E, Angelini M, et al. A comparison of the local tolerability, safety and efficacy of meloxicam ad piroxicam suppositories in patients with osteoarthritis: a single blind, randomized multicentre study. *Curr Med Res Opin* 1995; 13(6): 343-355.
- Degner F, Lanes S, van Ryn J, Sigmund R. Pharmacological and clinical profile of meloxicam. In: *Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors*. Edited by Vane JR, Motting RM. William Harvey Press London 1991.
- De Meijer A, Vollaard H, de Metz M, et al. Meloxicam 15 mg/day spares platelet function in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 425-430.
- Dequeker J, Hawkey C, Kahan A, Steinbrück K, Alegre C, Baumelou E, Bégaud B, Isomäki H, Littlejohn G, Mau J, and Papazoglou S. On behalf of the Select Study Group. 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.
- Distel M, Mueller C, Bluhmki E. Global analysis of gastrointestinal safety of a new NSAID, meloxicam. *Inflammopharmacology* 1996; 4: 71-81.
- Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of clinical study? A one year versus 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial. *Rheumatology* 1999; 38(3): 235-244.
- Engelhardt G, Homma D, Schlegel K, et al. Anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory agent with favourable gastrointestinal tolerance. *Inflamm Res* 1995; 44: 423-433.
- Fornaro G, Rossi P, Mantica PG, et al. Indobufen in the prevention of thromboembolic complications in patients with heart disease: a randomized, placebo-controlled, double blind study. *Circulation* 1993; 87: 162-164.
- Furst D, Hall D, Roszko P, et al. Efficacy, safety and dose response of meloxicam up to 22.5 mg in the treatment of rheumatoid arthritis (RA): Results of a phase III double-blind, nplacebo controlled trial. *ACR 64th Annual Scientific Meeting*, Philadelphia.
- Ghozlan PR, Bernhardt M, Velicitat P, et al. Tolerability of multiple administration of intramuscular meloxicam: a comparison with intramuscular piroxicam in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1996; 35(Suppl. 1): 51-55.
- Goei The, Lund B, Distel MR, et al. A double-blind, randomized trial to compare meloxicam 15 mg with diclofenac 100 mg in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1997; 5(4): 283-288.
- Hawkey C, Kahan A, Steinbrück K, Baumelou E, Bégaud B, Dequeker J, Isomäki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S and The international Melissa Study Group. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritic patients. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 937-945.
- Hossie J, Distel M, Bluhmki E, Hawkey C, Kahan A, Steinbrück K, Baumelou E, Bégaud B, Dequeker J, Isomäki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. and The international Melissa Study Group. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritic patients. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 937-945.
- Huskinson EC, Narjes H, Bluhmki E. Efficacy and tolerance of meloxicam, a new NSAID, in daily oral doses of 15, 30 and 60 mg in comparison to 20 mg piroxicam in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1994; 98: 115.
- Konstam MA, Weir MR, Reicin A, Shapiro D, Sperling RA, Barr E, et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001; 104: 2280-2288.
- Lemmel EM, Bolten W, Burgos-Vargas R. Efficacy and safety of meloxicam in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 282-290.
- Linden B, Distel M, Bluhmki E. A double-blind study to compare the efficacy and safety of meloxicam 15 mg with piroxicam 20 mg in patients with osteoarthritis of the hip. *Br J Rheumatol* 1996; 35(Suppl. 1): 35-38.
- Lipski PE, Abramson SB, Breedveld FC, et al. Analysis of the effect of COX-2 specific inhibitors and recommendations for their use in clinical practice. *J Rheumatol* 2000; 27: 1338-1340.
- Lund B, Distel M, Bluhmki E. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of efficacy and tolerance of meloxicam treatment in patients with osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol* 1998; 27: 32-37.
- McAdam, Catella-Lawson F, Mardini IA, Kapoor S, Lawson JA, Fitzgerald GA. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: The human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 272-277.
- Panara MR, Renda G, Sciuilli MG. Dose-dependent inhibition of platelet cyclooxygenase-1 and monocyte cyclooxygenase-2 by meloxicam in healthy subjects. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290(1): 276-280.
- Pitt B, Pepine C, Willerson JT. Cyclooxygenase-2 inhibition and cardiovascular events. *Circulation* 2002; 106: 167-169.
- Rahme E, Pilote L, LeLorier J. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1111-1115.
- 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.
- Saito T, Rodger IW, Hu E, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 improves cardiac function in myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 273: 772-775.
- Scheuren N, Jacobs M, Ertl G, et al. Cyclooxygenase-2 in myocardium stimulation by angiotensin II in cultured fibroblasts and role at acute myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34: 29-37.
- Schonbeck U, Sukhova GK, Graber P, et al. Augmented expression of cyclooxygenase-2 in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1999; 155: 1281-1291.
- Schonfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med* 1999; Vol. 107 (6A): 48-54S.

35. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2000; 284: 1247-1255.
36. Solomon DH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1099-1104.
37. Stichtenoth DO, Wagner B, Frölich JC. Effects of meloxicam and indometacin on cyclooxygenase pathways in healthy volunteers. *J Invest Med* 1997; 45: 44-49.
38. VanHecken A, Schwartz JI, Depre M, et al. Comparatory inhibitory activity of rofecoxib (MK-0966), meloxicam, diclofenac, ibuprofen and naproxen on COX-2 vs. COX-1 in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 1109-1120.
39. Watson DJ, Rhodes T, Cai B, Guess HA. Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1105-1110.
40. Wojtulewski JA, Schattenkirchner M, Barceló P, et al. A six month double-blind trial to compare the efficacy and safety of meloxicam 7,5 mg daily in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996; 35(Suppl. 1): 22-29.
41. Yocum D, Fleischmann R, Dalgin P, et al. Efficacy and safety of meloxicam in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2947-2954.