

Падение рофекоксиба. Последует ли за ним падение всего класса ингибиторов циклооксигеназы 2?

Н.А.Грацианский. Центр Атеросклероза НИИ Физико-химической медицины МЗ РФ
Статья опубликована в журнале "Consilium" №12 за 2004г.

В конце сентября этого года противовоспалительное средство, рофекоксиб (Vioxx - Виокс), относящееся к классу ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), было отозвано фирмой Мерк в связи со связанным с его применением повышенным риском инфаркта миокарда и инсульта [1] [1]. Поводом для такого поступка явились данные о безопасности рофекоксиба в испытании его эффективности в отношении предупреждения рецидивирования полипов толстого кишечника APPROVe [2] [2].

Противовоспалительные средства вообще и ингибиторы ЦОГ-2 в частности принадлежат к наиболее широко применяемым лекарствам. Согласно оценке E.Topol, к моменту изъятия из клинической практики рофекоксиб приняли (принимали или принимают) 80 миллионов человек [3] [3]. Таким образом, его потенциально опасному действию подвергалось огромное число людей. Существуют реальные свидетельства того, что и другие, не менее распространенные, ингибиторы ЦОГ-2 также способны увеличить риск сердечно-сосудистых осложнений [4-7] [4] [5] [6] [7]. Поэтому не удивительно, что факт изъятия из практики рофекоксиба привлек внимание общественности, причем не только медицинской, и широко обсуждается [8-9] [8] [9].

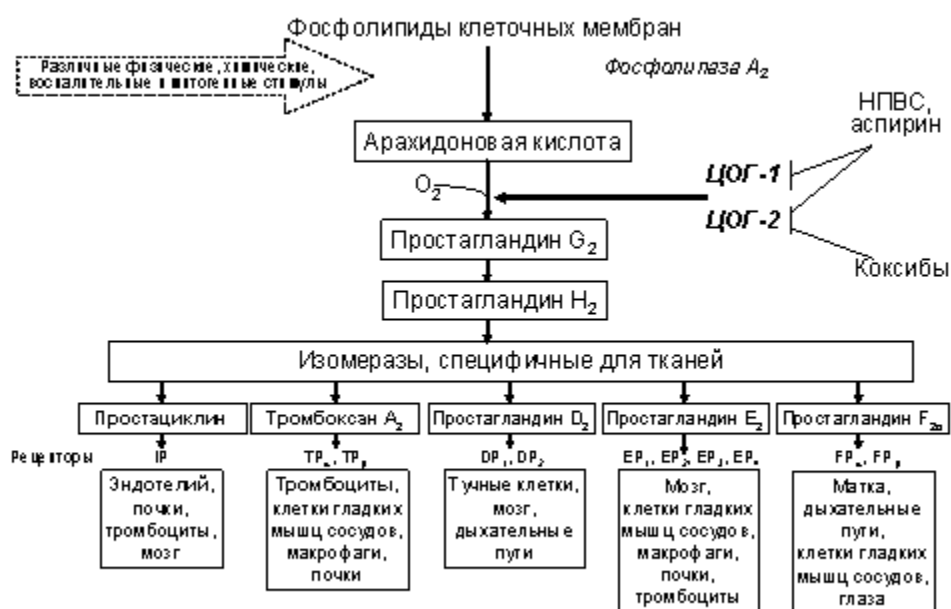
Препараты группы ингибиторов ЦОГ-2 появились сравнительно недавно. Внедрение в практику двух из них – рофекоксиба и целекоксиба - было оправдано соответственно данными рандомизированных контролируемых испытаний VIGOR и CLASS, продемонстрировавших меньшую по сравнению с неселективными нестероидными противовоспалительными средствами токсичность для слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [10] [11] [10, 11] [*]. Эти данные оказались достаточными для одобрения клинического применения ингибиторов ЦОГ-2 при поражениях суставов, так как их противовоспалительная и анальгезирующая активность не уступала активности неселективных ингибиторов ЦОГ. Изучение роли ЦОГ-2 и эффектов ее избирательных ингибиторов выявило новые потенциальные области применения этих средств (профилактика рецидивов некоторых опухолей, предупреждение болезни Альцгеймера), что обусловило начало соответствующих крупных рандомизированных испытаний. К настоящему времени длительность лечения больных ингибиторами ЦОГ-2 в этих испытаниях существенно превысила его длительность в VIGOR и CLASS. Анализ данных именно одного из таких испытаний стал непосредственной причиной отзыва рофекоксиба и стимулом для оценки частоты возникновения сердечнососудистых осложнений в других, еще не законченных исследованиях.

Циклооксигеназы [†].

Циклооксигеназы являются ферментами, участвующими в образовании различных

простаноидов из арахидоновой кислоты (рис. 1). Арахидоновая кислота освобождается из фосфолипидов клеточных мембран под действием фосфолипазы A₂, которая может быть активирована самыми различными стимулами. Затем она преобразуется в нестабильный промежуточный простагландин G₂ под действием цитозольной простагландин G/H синтетазы, обладающей как циклооксигеназной, так и гидропероксидазной активностью. Эту синтетазу и принято называть циклооксигеназой [12]. Под действием специфических для разных тканей изомераз простагландин H₂ превращается в многочисленные простаноиды. Простаноиды активируют специфические рецепторы на мембранах клеток (рис. 1).

Образование и действие простаглиндов и тромбксана



по *Magnum GA, Patrono C. NEJM 2001; 345: 433 [12], с модиф. DeMaurio AN. www.medscape.com [13]*

Рис. 1. IP – рецептор к простаглицлину, TP – рецепторы к тромбксану, DP – рецепторы к простаглицлину D2, EP – рецепторы к простаглицлину E2, FP – рецепторы к простаглицлину F2α.

Существуют две изоформы циклооксигеназы - циклооксигеназа-1 и циклооксигеназа-2 (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). Изоформы ЦОГ кодируются разными генами с различными характеристиками экспрессии в тканях. Ген ЦОГ-1 экспрессируется постоянно. В тканях ЦОГ-1 присутствует практически повсеместно. В тромбоцитах она обеспечивает превращение арахидовой кислоты в тромбксан, в стенках желудка и кишечника - является источником защищающих слизистую цитопротективных простаглицлинов. ЦОГ-2 в обычных условиях присутствует в мозге и корковом слое почек. В других тканях экспрессия гена ЦОГ-2 вызывается (индуцируется) определенными стимулами, например, она увеличивается при воспалении. Циклооксигеназа-2 регулируется цитокинами, факторами роста и факторами, вызывающими рост опухолей. Высокая экспрессия ЦОГ-2 обнаружена в синовиальной жидкости суставов больных ревматоидным артритом, несколько меньшая – больных остеоартритом. Причем выраженность и

распространенность экспрессии ЦОГ-2 в суставах пропорциональна интенсивности воспаления и инфильтрации мононуклеарными клетками. [13]

Считается, что экспрессия ЦОГ-2 происходит и в нормальной слизистой кишечника, но она настолько незначительна, что выявить активность фермента не удастся. Однако в аденомах и карциномах толстой и прямой кишок его экспрессия существенно увеличена и в таких опухолях обнаруживаются повышенные уровни ЦОГ-2. Этот факт, наряду с данными эпидемиологических исследований о меньшем числе рака прямой и толстой кишок у людей, принимающих НПВС [14, 15] [14] [15], стал толчком к экспериментальному и клиническому изучению противоопухолевых эффектов ингибиторов ЦОГ-2.

Ингибиторы циклооксигеназ.

Необратимо ингибирует ЦОГ аспирин. Он вызывает ее ацетилирование, причем инактивированный фермент не может быть восполнен в не имеющих ядра тромбоцитах. Это свойство признается основой кардиопротективного клинического действия низких доз аспирина.

Неспецифические нестероидные противовоспалительные средства конкурентно взаимодействуют с активным участком фермента и ингибируют обе его изоформы (как ЦОГ-2, так и ЦОГ-1). Считается, что основное терапевтическое действие этих средств обеспечивается ингибированием ЦОГ-2, тогда как подавление ЦОГ-1 способствует возникновению повреждений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. НПВС чрезвычайно распространены, поэтому абсолютное число вызываемых ими пептических язв очень велико. Например, в США согласно оценкам это осложнение является причиной примерно 100000 госпитализаций и 16500 случаев смерти в год [16] [16].

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) создавались для замены неселективных НПВС с целью достижения той же эффективности с меньшей частотой побочных желудочно-кишечных явлений. В настоящее время в разных странах разрешены к применению целекоксиб, вальдекоксиб, и эторикоксиб. Стадию рассмотрения различными регуляторными инстанциями проходит люмиракоксиб.

Потенциальная опасность избирательного ингибирования ЦОГ-2.

«С самого начала класс коксибов казался предназначенным для потенциального коллапса»

E.Topol. JAMA 2005; 293: 366-368.

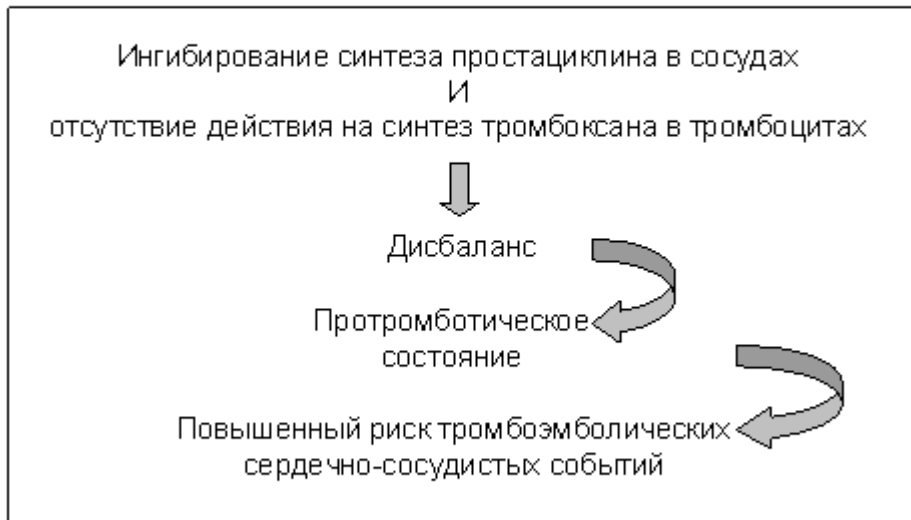
Воздействия на ЦОГ влияют на образование двух важных регуляторов гемостаза – простаноидов тромбоксана (TxA_2) и простаглицлина (PGI_2). Тромбоксан вызывает активацию тромбоцитов, вазоконстрикцию и пролиферацию гладкомышечных клеток. Он образуется преимущественно в тромбоцитах, причем в активированных тромбоцитах его образование увеличивается. Считается, что значимость тромбоксана для внутриартериального тромбообразования доказывается высокой эффективностью его антагониста аспирина при

острых коронарных синдромах и во вторичной профилактике инфаркта миокарда и инсультов. Простациклин – вазодилататор и мощный ингибитор активации тромбоцитов. Он вырабатывается клетками эндотелия сосудов и давно рассматривается «как часть гомеостатического защитного механизма, ограничивающего последствия активации тромбоцитов in vivo» (G.A.Fitzgerald [17]^[17]).

Из двух изоформ ЦОГ в тромбоцитах образуется только ЦОГ-1. Соответственно только средства, ингибирующие ЦОГ-1, способны повлиять на синтез в них тромбоксана. Клетки эндотелия сосудов могут экспрессировать обе изоформы ЦОГ. Активирование этих клеток воспалительными стимулами и напряжением сдвига движущейся крови приводит к экспрессии ЦОГ-2. Исследования на здоровых добровольцах показали, что ингибиторы ЦОГ-2 (в частности, целекоксиб) уменьшают общее (системное) образование простациклина (оцененное по уровню экскреции его метаболитов с мочой). Соответственно, был сделан вывод, что в нормальных условиях (в здоровом сосуде) в клетках эндотелия индуцируется выработка ЦОГ-2, и что эта изоформа ЦОГ определяет уровень синтеза простациклина в организме [18]^[18]. Наиболее вероятным стимулом для активации экспрессии ЦОГ-2 эндотелием признано воздействие ламинарного тока крови.

Установив, что изучавшийся ими ингибитор ЦОГ-2 целекоксиб не влияет на вызываемую ТхА2 агрегацию тромбоцитов, одновременно подавляя выделение простациклина с мочой, т.е. его образование, Fitzgerald G.A. и соавт. предположили, что ингибирование ЦОГ-2 может способствовать тромбозам (**рис. 2**) [18]. У здоровых возрастание риска тромбообразования невелико, так как эндотелий выделяет другие защитные вещества, в частности, оксид азота. Однако оно становится реальным при наличии различных сопутствующих заболеваний, которые часты у кандидатов на терапию ингибиторами ЦОГ-2 и при которых вероятность возникновения тромбозов и так повышена [18].

Сердечнососудистые эффекты циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2 - СОХ-2)



из Simon L.S., www.medscape.com

по McAdam BF ... G. A. Fitzgerald et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 272-277.

Рис.2.

Еще в 1999 году G.A. Fitzgerald и соавт. отметили: «... чтобы определить, не устранят ли сердечнососудистые последствия торможения биосинтеза PGI₂ (простациклина) пользу от противовоспалительного действия хронического применения ингибиторов ЦОГ-2 у человека, потребуются провести испытания, гораздо более крупные, чем те, которые необходимы для оценки эффективности и безопасности при артрите» [18]. Однако такие испытания проведены не были.

Клинические испытания рофекоксиба, выявившие повышение риска сердечнососудистых событий.

Первые указания на увеличение вероятности возникновения тромботических осложнений у больных, принимающих рофекоксиб, появились уже довольно давно. Еще в сравнительном исследовании частоты возникновения желудочно-кишечных осложнений при использовании рофекоксиба и неселективного НПВС напроксена VIGOR в группе рофекоксиба была отмечена большая частота инфарктов миокарда [10]. Авторами публикации это было отнесено за счет кардиопротективного действия напроксена (т.е. расценено как следствие не увеличения числа инфарктов миокарда при приеме рофекоксиба, а его уменьшения при применении напроксена). В целом же испытание VIGOR явилось основанием для заключения о преимуществах селективного блокатора циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) рофекоксиба перед другими нестероидными противовоспалительными средствами, являющимися неселективными антагонистами этого фермента, и для очень быстрого широкого внедрения этого препарата в медицинскую практику.

По данным публикации результатов VIGOR инфаркты миокарда развились у 0.1% больных в группе напроксена и у 0.4% - в группе рофекоксиба (относительный риск 0.2, 95%ДИ 0.1-0.7) [10]. Однако, согласно E.Topol эта публикация характеризуется «упущениями, наличием ошибочной информации и неполнотой» [19]^[19], а полная информация о сердечнососудистых событиях в этом испытании содержится в документе FDA о безопасности рофекоксиба, выпущенном в феврале 2001 года [20]^[20]. Результаты VIGOR из этого документа представлены на табл. 1.

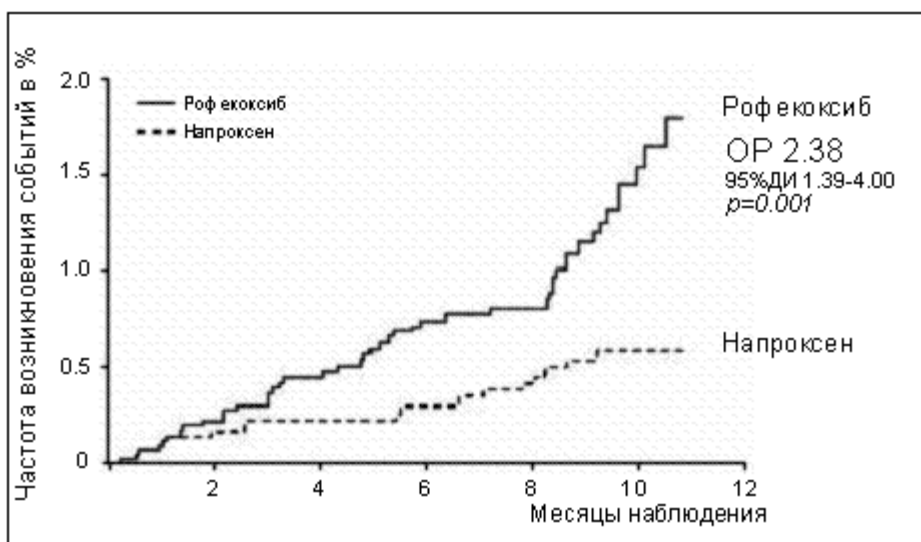
Таблица 1. Сердечнососудистые события в испытании VIGOR по данным FDA [20].

| Событие | Рофекоксиб (N=4047) | Напроксен (N=4029) |
|--|---------------------|--------------------|
| | n (%) | n (%) |
| Любое | 47 (1.2) | 20 (0.5) |
| Артериальное | 42 (1.0) | 19 (0.5) |
| Венозное (периферические тромбозы) | 5 (0.1) | 1 (0.0) |
| Сердечно-сосудистая смерть | 6 (0.1) | 6 (0.1) |
| Сердечные события (фатальные и нефатальные) | 28 (0.7) | 10 (0.2) |
| Острый инфаркт миокарда | 20 (0.5) | 4 (0.1) |
| Внезапная сердечная смерть | 3 (0.1) | 4 (0.1) |
| Нестабильная стенокардия | 5 (0.1) | 3 (0.1) |
| Церебро-сосудистые события (фатальные/нефатальные) | 13 (0.3) | 9 (0.2) |
| Периферические сосудистые события (фатальные/нефатальные) | 6 (0.1) | 1 (0.0) |

Примечания. К артериальным событиям и случаям сердечнососудистой смерти отнесен геморрагический инсульт. Больные могли быть учтены более чем в одном ряду.

По D.Mukherjee и соавт., использовавшим данные FDA, анализ выживания без событий показал, что относительный риск сердечно сосудистых осложнений, связанный с применением рофекоксиба по отношению к применению напроксена, составил 2.38 (95%ДИ 1.39-4.00, p<0.001) (рис. 3) [21]^[21].

Время до возникновения сердечно-сосудистых событий в испытании VIGOR

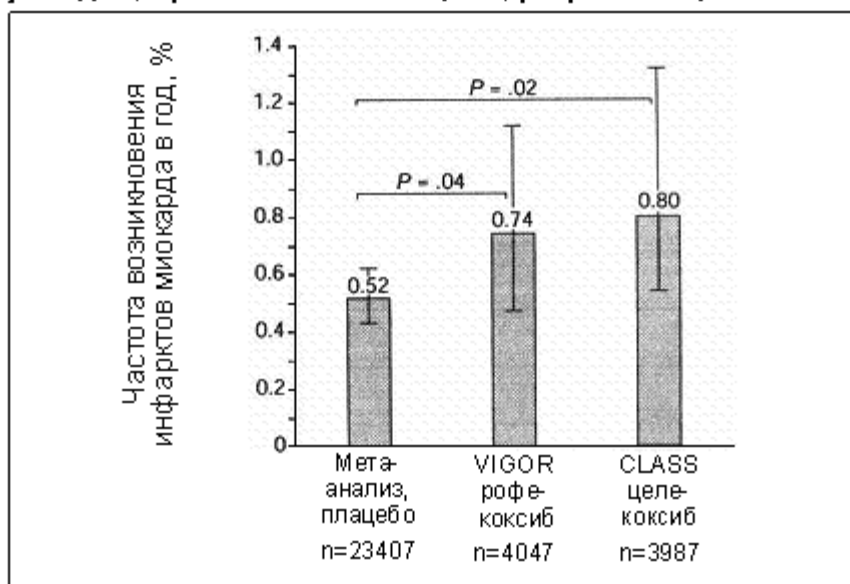


Mukherjee D, Missen SE, Topol EJ. JAMA 2001; 286: 954

Рис. 3.

Для подтверждения того, что ингибиторы ЦОГ-2 способны увеличивать риск атеротромботических осложнений, D.Mukherjee и соавт. сравнили данные об инфарктах миокарда в испытаниях ингибиторов ЦОГ-2 и в группах плацебо исследований возможности первичной профилактики коронарной болезни сердца с помощью аспирина. Годичная частота возникновения инфарктов миокарда в группах ингибиторов ЦОГ-2 (рофекоксиба в VIGOR и другого препарата этой группы - целекоксиба - в испытании CLASS) оказалась достоверно более высокой, чем в группах плацебо ($n=23407$) исследований, включенных в метаанализ данных об эффективности аспирина в первичной профилактике коронарной болезни сердца (**рис. 4**) [20].

Сравнение частоты возникновения инфаркта миокарда у людей, принимавших плацебо, рофе- или целекоксиб

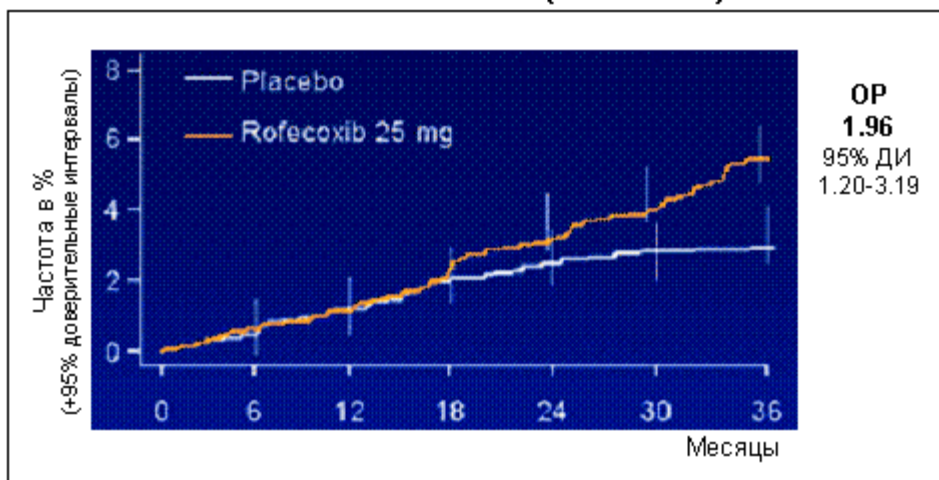


Mukherjee D, Missen SE, Topol EJ. JAMA 2001; 286: 954

Рис. 4.

Безусловным подтверждением связи между применением рофекоксиба и увеличением риска атеротромботических осложнений стали данные, полученные в испытании APPROVe («Предупреждение аденоматозных полипов Виоксом»). В APPROVe было включено 2586 больных, у которых ранее обнаруживались аденомы толстой или прямой кишки. Целью исследования был ответ на вопрос: способен ли рофекоксиб (25 мг/сут) предупредить рецидивирование этих неопластических полипов. Исследование остановлено 27 сентября этого года по рекомендации комитета по безопасности в связи с явным преобладанием сердечнососудистых событий в группе больных, рандомизированных к приему рофекоксиба (рис. 5) [1, 2, 22] [22]. Наиболее частыми событиями были инфаркты миокарда (20 и 8) и инсульты (11 и 6, соответственно в группах рофекоксиба и плацебо) [2].

APPROVe – подтвержденные тромботические конечные точки (события)



Simon L.S. Historical Review: Rationale for Use and the Class-Effect Question
In: The Pulse of Current Cardiovascular Concern: Anti-inflammatory Medications.
www.medscape.com. Accessed 30/12/2004

Рис. 5.

Метаанализ P.Juni и соавторов.

«Наши результаты показали, что Рофекоксиб следовало отозвать на несколько лет раньше».

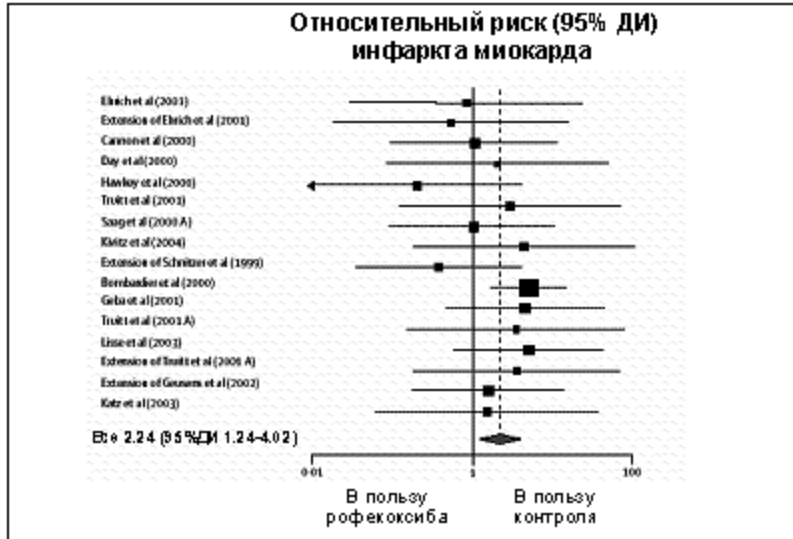
Juni P., et al, Lancet 2004; 364: 2021.

Как уже отмечено выше, именно результаты APPROVe заявлены как официальная причина отзыва рофекоксиба фирмой производителем. Однако существуют убедительные указания на то, что все основания для такого действия появились гораздо раньше. Об этом, в частности, свидетельствуют данные, содержащиеся в статье P.Juni и соавт. «Риск сердечно-сосудистых событий и рофекоксиб: кумулятивный [накопительный] метаанализ» [23] [23].

Авторы использовали стандартный и накопительный (кумулятивный) ... метаанализ рандомизированных контролируемых испытаний и обсервационных исследований для того, чтобы установить, были ли данные о побочных эффектах рофекоксиба устойчивыми (robust) еще до сентября 2004 года. В метаанализ были включены 18 рандомизированных контролируемых испытаний на больных с мышечно-скелетными расстройствами, в которых рофекоксиб сравнивался с другими НПВС или плацебо. Накопительный метаанализ показал, что уже к концу 2000 года относительный риск в рандомизированных контролируемых испытаниях составил 2.30 (95% ДИ 1.22–4.33, $p=0.010$), а годом позже он был равен 2.24 (1.24–4.02, $p=0.007$) [Рис. 6 и 7]. Относительный риск не зависел от вмешательства в контрольной группе (плацебо, НПВС кроме напроксена, напроксен, $p=0.41$) или от продолжительности испытания ($p=0.82$). Авторы утверждают, что согласно имевшимся данным рофекоксиб следовало отозвать на несколько лет

раньше.

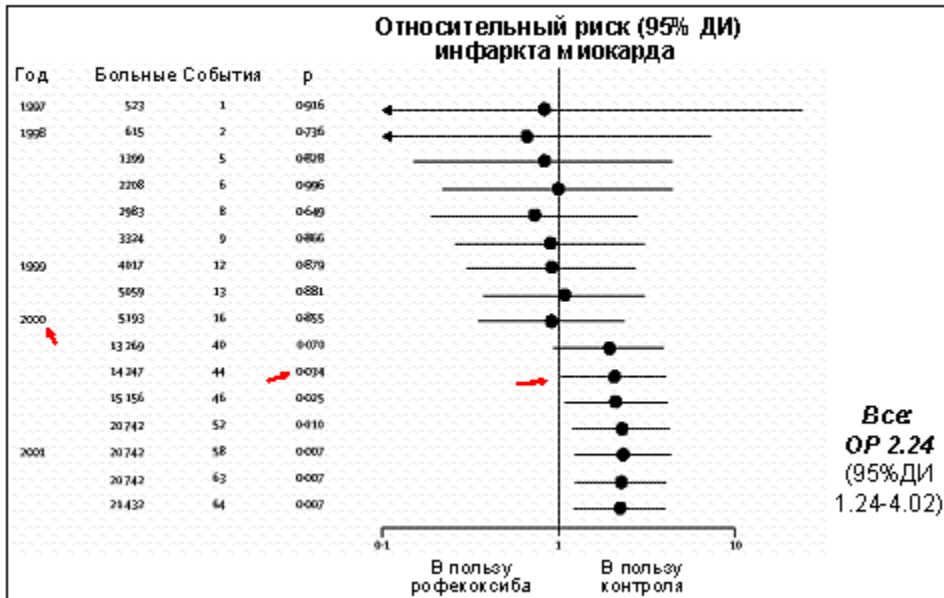
Метаанализ рандомизированных испытаний, в которых рофеноксиб сравнивался с контролем



Juni P et al www.thelancet.com
Published online Nov 5, 2004

Рис. 6.

«Накопительный» метаанализ рандомизированных испытаний, в которых рофеноксиб сравнивался с контролем



Juni P et al www.thelancet.com. Published online Nov 5, 2004

Рис. 7. Стрелками показан момент, когда превышение риска инфаркта миокарда при применении рофеноксиба стало статистически достоверным.

Следствия широкого применения рофеноксиба

Существуют оценки, согласно которым за отрезок времени между разрешением и

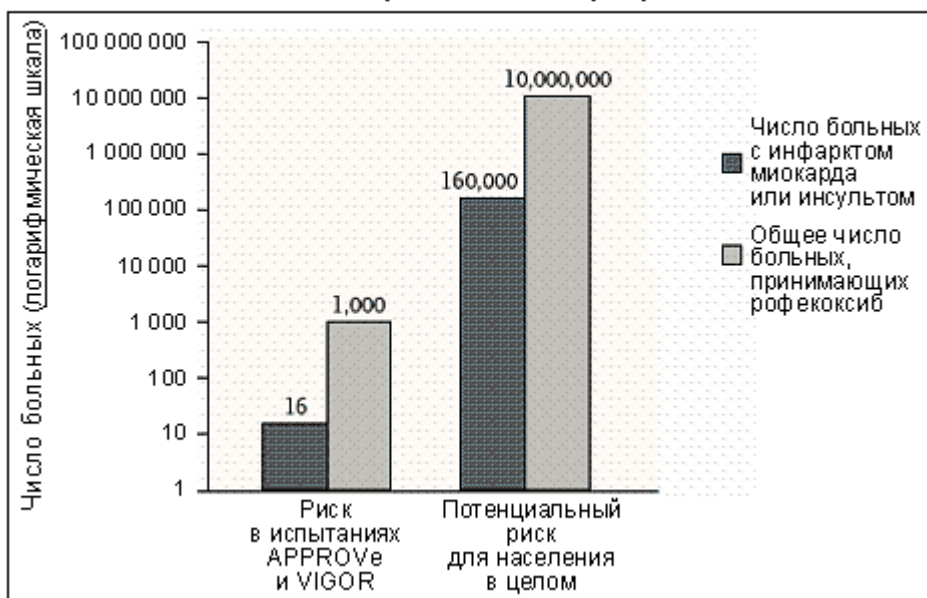
прекращением медицинского применения рофекоксиба его использование привело к возникновению неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у 27000 и даже 160000 человек (табл. 2 и рис. 8) [3, 24] [24].

Таблица 2.

Использование рофекоксиба в США и число избыточных случаев инфаркта миокарда и внезапной смерти, обусловленных применением рофекоксиба, а не целекоксиба (т.е. случаев, которых можно было бы избежать, используя целекоксиб вместо рофекоксиба) [24]

| | Число рецептов | Человеко-лет | Необходимо лечить, чтобы получить одно событие (NNH) (n) | Избыточные инфаркты миокарда и внезапные сердечные смерти |
|-----------------------|----------------|--------------|--|---|
| Рофекоксиб ≤25 мг/сут | 76,406,000 | 5,893,650 | 397 | 14,845 |
| Рофекоксиб >25 мг/сут | 16,385,000 | 970,453 | 75 | 12,940 |
| Всего | 92,791,000 | 7,005,626 | | 27,785 |

Риск инфаркта миокарда или инсульта, связанный с применением рофекоксиба



Topol E.J. NEJM 2004; 351: 1707

Рис. 8.

Является ли увеличение сердечнососудистого риска эффектом класса ингибиторов ЦОГ-2?

Эпидемиологические исследования.

В настоящее время активно обсуждается вопрос о том, является ли способность

увеличивать риск развития инфаркта миокарда эффектом класса ингибиторов циклооксигеназы 2. Имеющиеся данные эпидемиологических исследований не позволяют дать положительный ответ на этот вопрос (табл. 3 и 4) [25-29] [25] [26] [27] [28] [29]. В этих исследованиях группы больные, лечившихся рофекоксибом и целекоксибом, сравнивались с группами принимавших неселективное НПВС напроксен и группами сравнения, состоявшими из людей, не использовавших НПВС в период исследования (табл. 3). Результаты наиболее известных эпидемиологических исследований представлены на табл. 4 и рис. 9 и 10. Три из 5 выявили явное превышение частот учитывавшихся сердечнососудистых событий в группах больных, использовавших высокую дозу (>25 мг) рофекоксиба. Причем это превышение относилось как к больным, не использовавшим НПВС или принимавшим напроксен, так и к лечившимся целекоксибом.

Таблица 3. Эпидемиологические исследования ингибиторов ЦОГ-2 [25] [30]

| | Структура Тип исследования | Конечная точка | Группа сравнения |
|---------|-------------------------------|---------------------|--|
| Ray | Когортное | ОИМ + ВСС | Не использующие НПВС |
| Mamdani | Когортное | ОИМ | Не использующие НПВС |
| Solomon | Случай-контроль | ОИМ | Не использующие НПВС в настоящее время |
| Graham | Случай-контроль | ОИМ + ВСС | Ранее использовавшие НПВС |
| Kimmel | Случай-контроль | ОИМ, нефатальный | Не использующие НПВС |

ОИМ - Острый инфаркт миокарда. ВСС – Внезапная коронарная смерть

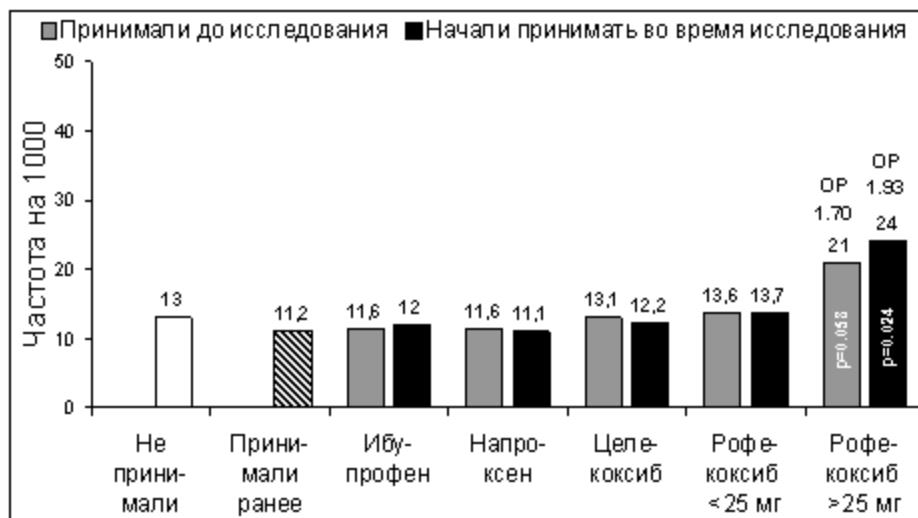
Таблица 4 . Эпидемиологические исследования. Результаты [25].

| Исследование (первый автор) | Напроксен | Целекоксиб | Рофекоксиб ≤25 мг | Рофекоксиб >25 мг |
|--------------------------------|---|------------|----------------------|----------------------|
| | Относительный риск (к группе сравнения) | | | |
| Ray | 0.92 | 0.88 | 1.02 | 1.93* |
| Mamdani | 1.0 | 0.9 | 1.0 | |
| Solomon | 0.97 | 0.93 | 1.21* | 1.70* |
| Graham | 1.18 | 0.86 | 1.29 | 3.15* |
| Kimmel | 0.48 | 0.4 | 1.2 | |

* p<0.05

Инфаркты миокарда, смерти от КБС и использование нестероидных противовоспалительных средств

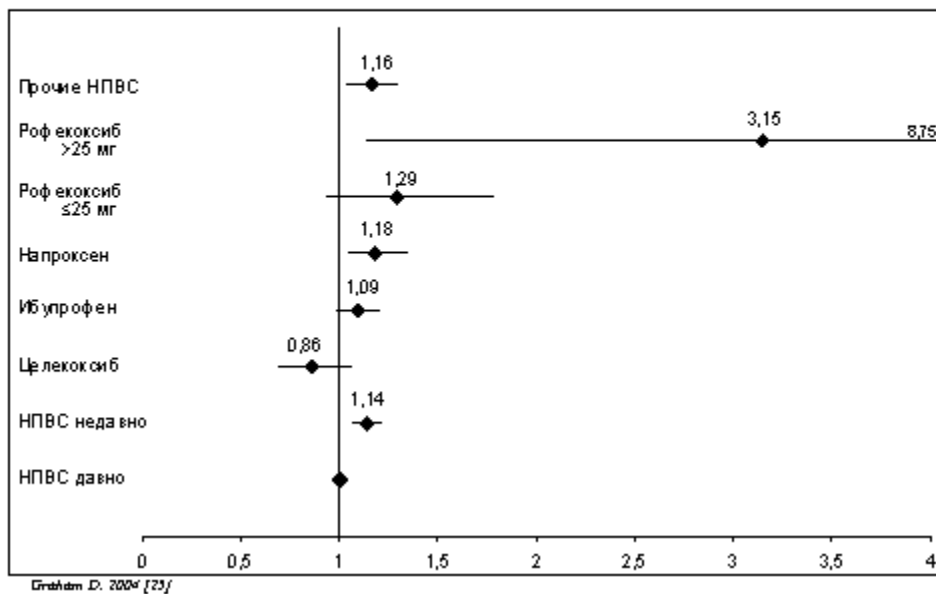
Частота КБС у людей 50-84 лет, без угрожающего жизни не СС заболевания, не пользовавшихся (n=202916) и пользовавшихся НПВС (рофекоксиб n=24132, др. n=151728) в рамках расширенной программы Medicaid в Теннесси (США). Январь 1999 - июнь 2001



Kay WA et al. *Lancet* 2002; 360: 1091 [26]

Рис. 9.

Риск острого инфаркта миокарда у принимающих рофекоксиб, целекоксиб, напроксен, ибупрофен или другие НПВС в сравнении с принимавшими НПВС в отдаленном прошлом



Grubbs D. 2004 [25]

Рис. 10. Данные Kaiser Permanente [25]. НПВС недавно – последний рецепт закончился за 1-60 дней до индексной даты, НПВС давно – более чем за 60 дней до индексной даты. Всего различные НПВС принимали 1394764 больных, общее время наблюдения составило 2295168 человеко-лет. Сердечных событий было 8199.

Результаты последнего из ставших известными крупными эпидемиологических

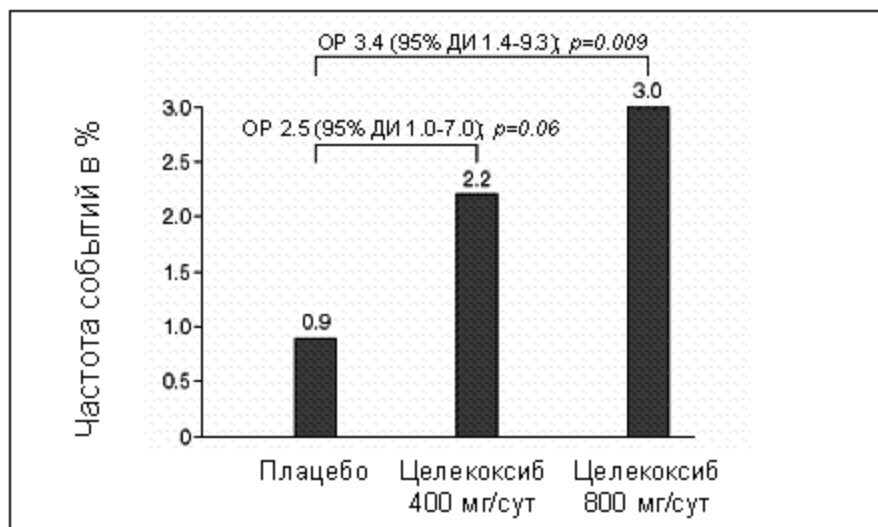
исследований, выполненного по заказу FDA, оказались особенно неблагоприятными для рофекоксиба и благоприятными – для целекоксиба. Риск сердечных событий (инфаркт миокарда или внезапная смерть) в группе больных, принимавших рофекоксиб, в 3.15 раза превышал риск этих событий у больных, принимавших НПВС в прошлом (**рис. 10**) [24]. Напротив, применение целекоксиба не увеличило риск сердечных событий.

Рандомизированные клинические исследования.

Контролируемые рандомизированные испытания дают другой результат, во всяком случае, в отношении целекоксиба и вальдекоксиба [4-7]. Так как данные таких испытаний более доказательны, чем данные эпидемиологических исследований, чаша весов явно склоняется в пользу представления об увеличении сердечнососудистого риска, как об эффекте класса ингибиторов ЦОГ.

Целекоксиб. Неблагоприятные для целекоксиба (доступного и в России) результаты только что получены в испытании APC («Предупреждение аденомы целекоксибом»). В нем производилось сравнение эффективности двух доз целекоксиба (400 или 200 мг 2 раза в сут) и плацебо в отношении возникновения новых аденоматозных полипов в толстой и прямой кишках примерно у 2000 больных. Средняя продолжительность лечения составила 33 месяца. У получавших более высокую дозу риск сердечнососудистых событий (сердечнососудистая смерть, острый инфаркт миокарда и инсульт) оказался в 3.4 раза, у получавших меньшую дозу - в 2.5 раза выше, чем у принимавших плацебо [4-6, 30] ^[31] (**рис. 11**). Абсолютные цифры были соответственно следующими: 20, 15 и 6 событий. В связи с этим применение лекарств в испытании прекращено [12]. Справедливости ради следует отметить, что дозы целекоксиба в APC (800 и 400 мг/сут) существенно превышали рекомендуемые при заболеваниях суставов (100-200 мг/сут при остеоартрите и 200-400 мг/сут при ревматоидном артрите).

Частота событий (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт) в испытании “Предупреждение аденомы целекоксибом” (АРС)



Торол Е. J. JAMA 2005; 293: 366-368.

Рис. 11.

Вальдекоксиб. Настораживающие в отношении вальдекоксиба результаты дали два контролируемых рандомизированных испытания анальгетического действия этого средства после операций шунтирования коронарных артерий (КШ) [32-34] [32] [33] [34] (табл. 5). Для ускорения наступления эффекта больным, перенесшим операции КШ сначала (не менее 3 сут) внутривенно вводили предшественник (пролекарство) вальдекоксиба парекоксиб, а затем использовали прием самого вальдекоксиба внутрь до окончания 14-х или 10 суток суток (соответственно в 1-м и 2-м испытаниях). В одном из испытаний была подгруппа больных, которым сначала внутривенно вводили плацебо, а затем давали внутрь вальдекоксиб [33]. Частота возникновения нежелательных сердечнососудистых и тромбозэмболических явлений в группах вальдекоксиба оказалась более высокой. В первом испытании таких явлений (инфаркт миокарда, ишемия, цереброваскулярное событие, тромбоз глубоких вен и легочная эмболия) было 4.8 и 1.3% ($p<0/05$), во втором – 2 и 0.5% ($p<0/05$) соответственно у получавших парекоксиб/вальдекоксиб и плацебо [32-34].

Таблица 5. Метаанализ испытаний вальдекоксиба после операций коронарного шунтирования. Число сердечнососудистых событий (инфаркт миокарда и инсульт) [34].

| Испытание | Число больных | | Число событий (инфаркт миокарда и инсульт) | | Относительный риск | 95% ДИ |
|-------------|---------------|---------|--|---------|--------------------|--------|
| | Вальдекоксиб | Плацебо | Вальдекоксиб | Плацебо | | |
| Ott (первое | | | | | | |

| | | | | | | |
|-------------------------------------|------|-----|----|---|------|------------|
| испытание при КШ) [31] | 311 | 151 | 14 | 2 | 3.40 | 0.82-13.98 |
| Второе испытание при КШ [32, 33] | 1088 | 548 | 17 | 3 | 2.85 | 0.81-10.02 |
| Мета-анализ 2-х испытаний [33] | | | | | 3.08 | 1.20-7.87 |

Наряду с некоторыми другими результатами, приведенные выше данные стали основанием для включения в инструкцию по применению вальдекоксиба (Бекстра) следующего положения: «У больных, получавших препарат Бекстра для лечения боли после операций шунтирования коронарных артерий был более высоким риск сердечнососудистых/тромбоэмболических событий, глубокой хирургической инфекции или осложненного течения раны грудины. Поэтому Бекстра противопоказана при послеоперационной боли после КШ» [33].

Те же данные побудили известных клинических эпидемиологов - ревматологов W.A.Ray, M.R.Griffin и C.M.Stein заявить: «мы рекомендуем клиницистам прекратить прописывать вальдекоксиб, кроме как в экстраординарных обстоятельства» [35] [\[35\]](#).

Следует учитывать, что более чем трехкратное увеличение частоты сердечнососудистых и тромбоэмболических событий при применении вальдекоксиба после операций КШ относятся к больным КБС с достаточно тяжелым течением, оправдывающим оперативное лечение. Риск осложнений у этих больных высок и не ясно, могут ли полученные у них данные быть экстраполированы на всех кандидатов для терапии вальдекоксибом (т.е. больных с заболеваниями суставов и мышц с меньшим сердечнососудистым риском).

Новости о неселективных НПВС.

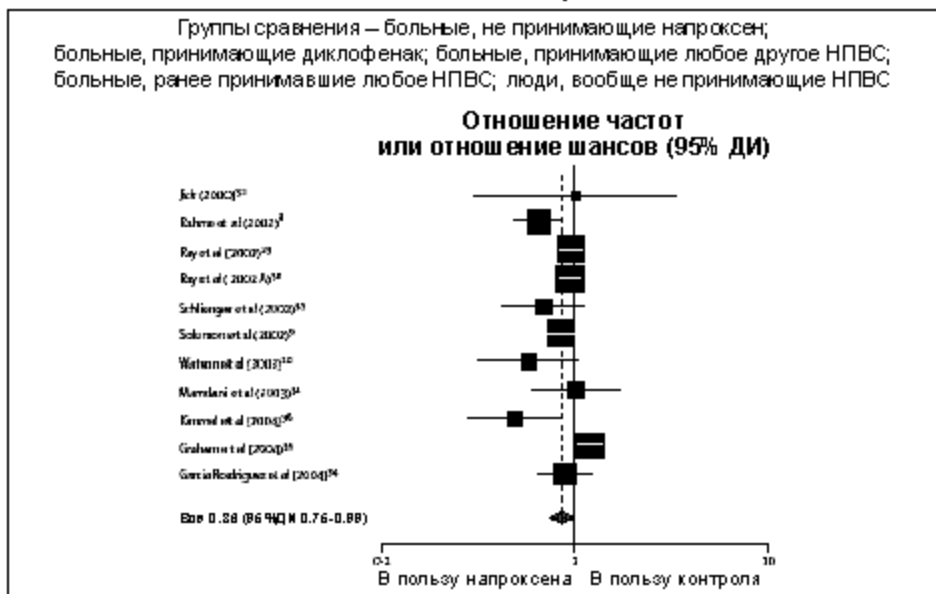
Как уже было отмечено, большую частоту сердечно сосудистых событий в группе рофекоксиба по сравнению с группой напроксена в испытании VIGOR первоначально объясняли защитным действием последнего. Однако специальный анализ исследований, которые позволяли сопоставить риск возникновения таких событий в группах принимавших и не принимавших напроксен, не подтвердил гипотезы о кардиопротективном действии этого препарата. Исследования эти были так называемыми обсервационными эпидемиологическими, материалом для них служили большие массивы хорошо документированных данных о группах людей, по разным причинам использовавших или не использовавших те или иные НПВС, в которых осуществлялась регистрация происходивших событий.

Как видно из **рис. 10**, на котором представлены данные D.Graham (огромный материал медицинской организации Kaiser Permanente) использование напроксена связано даже с некоторым достоверным увеличением риска инфаркта миокарда [24].

Согласно уже упоминавшемуся метаанализу P.Juni и соавт. [23], в котором суммированы результаты нескольких обсервационных исследований (включая и выполненное D.Graham),

применение напроксена все же ассоциируется с очень небольшим, находящимся на грани статистической достоверности, уменьшением риска инфаркта миокарда (рис. 12). Но такое уменьшение, по мнению авторов метаанализа, никак не может объяснить существенного различия между группами рофекоксиба и напроксена в VIGOR.

Метаанализ эпидемиологических (обсервационных) исследований напроксена



Juni P et al. *www.thelancet.com*. Published online Nov 5, 2004

Рис. 12.

Совсем свежие данные заставили усомниться не только в кардиопротективном действии напроксена, но и вообще в его безопасности [36] [36]. Национальный Институт Здоровья (НИ) США объявил 20 декабря 2004 г. о прекращении использования двух лекарств, напроксена (220 мг 2 раза/сут) и целекоксиба (200 мг 2 раза/сут), в крупном национальном испытании по предупреждению болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial – ADAPT – противовоспалительное предупреждение болезни Альцгеймера). В испытании предполагалось «оценить потенциальную пользу длительного применения НПВС – напроксена и ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба для уменьшения риска развития болезни Альцгеймера у людей в возрасте 70 лет и старше с повышенным риском заболевания из-за наличия его случаев в семье». Примерно 2400 участников были рандомизированы к приему напроксена, целекоксиба или плацебо на срок до трех лет. Исследование, начатое в 2001 году, прекращено, так как данные выявили явное увеличение сердечнососудистого и церебрососудистого риска у принимавших напроксен по сравнению с принимавшими плацебо. Значимого увеличения риска в группе целекоксиба не отмечено.

В заявлении НИ подчеркивается, что ранее длительных испытаний НПВС не проводилось. Как уже было отмечено в начале этой статьи, накопившийся к настоящему времени и анализируемый в связи с «историей с рофекоксибом» материал исследований долговременного

применения НПВС по «новым» показаниям, возможно, заставит пересмотреть отношение к массовому бесконтрольному использованию этих лекарств.

Практические выводы.

Возникает вопрос, как практические врачи должны учитывать накапливающиеся данные рандомизированных испытаний и исследований другого типа об опасностях, связанных с применением ингибиторов ЦОГ-2? Ниже приводятся некоторые рекомендации специалистов и организаций.

Согласно информации Британского Медицинского Журнала председатель Британского Комитета по Безопасности Лекарств G.Duff разослал по электронной почте письма врачам Соединенного Королевства со следующей рекомендацией: «больных с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярной болезнью, которые лечатся любым из ингибиторов ЦОГ-2 следует при первой возможности перевести на альтернативное (не ЦОГ-2 селективное) [средство] (лечение)» [37] [\[37\]](#).

«Рекомендательное письмо, касающееся использования нестероидных противовоспалительных средств, включая и те, что известны как ЦОГ-2 селективные агенты» выпустило FDA [38] [\[38\]](#). В документе отмечается, что согласно недавно появившимся данным контролируемых клинических испытаний, применение селективных ЦОГ-2 средств [ингибиторов] может быть связано с повышенным риском серьезных сердечнососудистых событий, особенно при использовании этих средств в течение длительного времени или при состояниях с высоким риском (в частности, сразу после операций на сердце). «Хотя результаты ... испытаний являются предварительными и противоречат данным других исследований тех же лекарств, FDA предлагает [следующие ниже] рекомендации в качестве временной меры до того, как будут проанализированы продолжающиеся накапливаться данные» [38].

- Врачи, прописывающие Целебрекс (целекоксиб) или Бекстра (вальдекоксиб), при оценке пользы и риска их применения у конкретного больного должны учитывать появляющуюся информацию. Больные с высоким риском желудочно-кишечных кровотечений, у которых есть указания на непереносимость к неселективным нестероидным противовоспалительным средствам, которым не помогают неселективные НПВС (who... are not doing well on non-selective NSAIDs) могут быть подходящими кандидатами для [лечения] селективными ЦОГ-2 агентами средствами.
- Назначая НПВС конкретному больному, следует учитывать индивидуальный риск возникновения сердечно сосудистых событий и других явлений, связанных с применением этих лекарств.
- Потребителям следует разъяснять, что все безрецептурные обезболивающие средства, включая НПВС, должны использоваться строго в соответствии с указаниями прилагаемой инструкции («вкладыша»), и что если требуется применение безрецептурного НПВС

более 10 дней нужно посоветоваться с врачом.

Заключение.

Непосредственное значение «истории с рофекоксибом» для Российского здравоохранения невелико, если иметь в виду реальный вред, нанесенный этим средством. Оно не было зарегистрировано и использовалось только спорадически. Ингибиторы ЦОГ-2 относятся к дорогостоящим препаратам, поэтому и разрешенный в России целекоксиб существенного распространения не получил.

В странах, где представители класса ингибиторов ЦОГ-2 применялись и применяются широко, эта история вызвала серьезную озабоченность не только медицинской общественности, но и общества в целом. В связи с ней обсуждаются опасности, связанные с лекарственными средствами, эффективность контроля, осуществляемого соответствующими регулирующими органами, достаточность полномочий этих органов, и ответственность фармацевтических компаний перед обществом. Это обсуждение косвенно затрагивает и отечественное здравоохранение, которое, в конечном счете, сможет воспользоваться его результатами.

В частности, российским врачам уже сейчас следует учесть советы, относящиеся к практическому применению ингибиторов ЦОГ-2 (см. выше).

«История с рофекоксибом» - доказательство необходимости внимательного и активного отношения к указаниям на даже небольшое увеличение риска, когда речь идет о лекарствах, применяемых при очень распространенных, требующих длительного лечения хронических заболеваниях. Экспозиция населения к таким лекарствам чрезвычайно велика и соответственно значительным может оказаться абсолютное число людей, здоровью которых наносится существенный вред.

Специалисты подчеркивают, что после разрешения лекарства ^[§] необходимо более тщательное активное наблюдение (слежение, осуществление надзора) за его использованием. Только после разрешения применения лекарственного средства в широкой практике с ним сталкивается большое число реальных больных, имеющих различные сопутствующие заболевания. Ожидание спонтанных сообщений о неблагоприятных явлениях оказывается явно недостаточным. ^[**] Однако каким образом можно добиться своевременной и полной регистрации нежелательных (побочных, сопутствующих) эффектов лекарств вне контролируемых испытаний, не ясно даже в странах, где существует удовлетворительный учет потребляемых медикаментов и врачи осознают важность выявления связанных с ними осложнений. Кроме того, помимо регистрации необходим и постоянный анализ накапливающихся сведений.

«История с рофекоксибом» стала основанием и для серьезной критики использования фармацевтическими компаниями рекламы лекарств, направленной непосредственно на потребителя, т.е. не только на врачей, назначающих (прописывающих) лекарственные средства,

но и непосредственно на больных и их окружение. Такая реклама средств лечения распространенных заболеваний и состояний (как, например, боли в суставах, мышцах) существенно ускоряет их широкое внедрение. Условием успешности прямого обращения к потребителю являются утверждения о безопасности пропагандируемого средства. Считается, что именно такого типа реклама обеспечила достижение высокого потребления ингибиторов ЦОГ-2 населением США и Западной Европы. А, как теперь уже известно, она была основана на неправильно оцененных данных о связанном с применением, по крайней мере, одного из них риском сердечнососудистых осложнений.

Литература и другие источники информации.

1. Merck announces voluntary worldwide withdrawal of VIOXX.
http://www.vioxx.com/vioxx/documents/english/hcp_notification_physicians.pdf.
2. Bresalier R. Цит. по Z.Chustecka. Discussion of rofecoxib data at rheumatology meeting, new data on etoricoxib. www.theheart.org. Oct 20, 2004.
3. Topol E.J. Failing the public health - rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004; 351: 1707-1709.
4. Gandey A. Celecoxib study shows increased cardiovascular risk. www.theheart.org. Dec 17, 2004
5. US Department of Health and Human Services. NIH halts use of COX-2 inhibitor in large cancer prevention trial. *NIH News*. December 17, 2004. Available at:
<http://www.nih.gov/news/pr/dec2004/od-17.htm>. Accessed December 21, 2004.
6. FDA Statement on the halting of a clinical trial of the Cox-2 inhibitor Celebrex.
<http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01144.html>.
7. Hughes S.. Valdecoxib meta-analysis signals significant cardiovascular risk. [Theheart.org](http://www.theheart.org), Nov 10, 2004.
8. Horton R. Vioxx, the implosion of Merck, and aftershocks at the FDA. *Lancet* 2004; 364: 1995-1996.
9. Kelly J. Harsh criticism lobbed at FDA in Senate Vioxx hearing. Available at www.theheart.org.
10. Bombardier C., Laine L., Reicin A., Shapiro D., Burgos-Vargas R., Davis B., Day R., Ferraz M.B., Hawkey C.J., Hochberg M.C., Kvien T.K., Schnitzer T.J., for The VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-1528.
11. 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.
12. Fitzgerald G.A., Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; 345: 433-442.
13. DeMaria A.N. NSAIDs, Coxibs, and Cardio-Renal Physiology: A Mechanism-Based Evaluation. <http://www.medscape.com/>, February 22, 2002. Accessed 05 Jan 2005.
14. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med*. 1995;333:609-614.
15. Smalley W, Ray WA, Daugherty J, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and incidence of colorectal cancer: a population-based study. *Arch Intern Med*. 1999; 159:161-166.
16. 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.
17. FitzGerald GA, Smith B, Pedersen AK, Brash AR. Increased prostacyclin biosynthesis in patients with severe atherosclerosis and platelet activation. *N Engl J Med* 1984;310: 1065-1068.
18. McAdam BF, 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.
19. E.Topol. Rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004; 351: 2877-2878.
 20. Food and Drug Administration. Memorandum. February 1, 2001. Subject: Consultation NDA 21-042, S-007, review of cardiovascular safety database. Name of drug: Rofecoxib (MK-0966). Available at http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2_06_cardio.pdf. Accessed January 04, 2005.
 21. Mukherjee D., Nissen S.E., Topol E.J. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954-959.
 22. Simon L.S. Historical Review: Rationale for Use and the Class-Effect Question. In: *The Pulse of Current Cardiovascular Concern: Anti-inflammatory Medications*. Available at www.medscape.com. Accessed 30/12/200.
 23. Juni P., Nartey L., Reichenbach S., Sterchi R., Dieppe P.A., Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. www.thelancet.com. *Lancet* 2004; 364: 2021-2029. Published online November 5, 2004. <http://image.thelancet.com/extras/04art10237web.pdf>.
 24. Memorandum from David J. Graham, MD, MPH, Associate Director for Science, Office of Drug Safety to Paul Seligman, MD, MPH, Acting Director, Office of Drug Safety entitled, "Risk of Acute Myocardial Infarction and Sudden Cardiac Death in Patients Treated with COX-2 Selective and Non-Selective NSAIDs," September 30, 2004. www.fda.gov/cder/drug/infopage/vioxx/vioxxgraham.pdf.
 25. Ray W.A. Epidemiological studies and hypothetical mechanisms. In: *The pulse of current cardiovascular concern: Anti-inflammatory medications*. Available at www.medscape.com. Accessed on 30 Dec 2004.
 26. Ray W.A., Stein C.M., Daugherty J.R., Hall K., Arbogast P.G., Griffin M.R. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002; 360: 1071–1073.
 27. Mamdani M, Rochon P., Juurlink D.M., Anderson G.M., Kopp A., Naglie G., Austin P.C., Laupacis A. Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch Intern Med* 2003; 163: 481-486.
 28. D.H. Solomon D.H., Schneeweiss S., Glynn R.J., Kiyota Y., Levin R., Mogun H., Avorn J. Relationship Between Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Acute Myocardial Infarction in Older Adults. *Circulation* 2004; 109: 2068-2073.
 29. Kimmel S.E., Berlin J.A., Reilly M., Jaskowiak J., Kishel L., Strom B.L. Risk of Myocardial Infarction by Type of Cyclooxygenase-2 Inhibitor. *AHA Scientific sessions 2003*, abstr. 3398.
 30. Topol E.J. Arthritis medicines and cardiovascular events - "house of coxibs". *JAMA* 2005; 293: 366-368. jama.ama-assn.org. Accessed January 1, 2005.
 31. Ott E., Nussmeier N.A., Duke P.C., et al. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003 Jun; 125(6):1481-1492.
 32. BEXTRA: valdecoxib tablets. Available at www.pfizer.com/download/uspi_bextra.pdf. Accessed January 09, 2005.
 33. Furberg C., Psaty B.M., FitzGerald G.A. Parecoxib, valdecoxib, and cardiovascular risk. *Circulation* 2005, 111: 249.
 34. Ray W.A., Griffin M.R., Stein C.M. Cardiovascular toxicity of valdecoxib [letter]. *N Engl J Med* 2004; 351: 2767.
 35. NIH News. Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Suspended in Large Alzheimer's Disease Prevention Trial. Available at <http://www.nih.gov/news/pr/dec2004/od-20.htm>. Accessed 05 Jan 2005.
 36. Gottlieb S. Warnings issued over COX 2 inhibitors in US and UK. *BMJ* 2005; 330: 9.
 37. FDA. Public health advisory. Non-steroidal anti-inflammatory drug products (NSAIDs). Available at <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/nsaids.htm>. Accessed on January, 2, 2005.

[*] Для целекоксиба и испытания CLASS – в группе больных, не принимавших одновременно аспирин.

[†] Изложено преимущественно по Fitzgerald G.A., Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. N Engl J Med 2001; 345: 433-442 [12], и DeMaria A.N. NSAIDs, Coxibs, and Cardio-Renal Physiology: A Mechanism-Based Evaluation. www.medscape.com, February 22, 2002. Accessed 05 Jan 2005 [13].

[‡] Организация, предоставляющая полное медицинское обслуживание более чем 6 млн. жителей штата Калифорния. Поддерживает автоматизированные файлы, в которых регистрируются госпитализации, амбулаторные обращения к врачу, выполненные процедуры, лабораторные данные и выписанные рецепты на всех людей, пользующихся ее услугами.

[§] В «благополучных» странах для этого требуются результаты крупных рандомизированных контролируемых испытаний, в случае лекарств для лечения хронических заболеваний – довольно длительных.

[**] В России полностью бесполезным и безнадежным.

[1] Merck announces voluntary worldwide withdrawal of VIOXX.
http://www.vioxx.com/vioxx/documents/english/hcp_notification_physicians.pdf.

[2] Bresalier R. Цит. по Z.Chustecka. Discussion of rofecoxib data at rheumatology meeting, new data on etoricoxib. www.theheart.org. Oct 20, 2004.

[3] Topol E.J. Failing the public health - rofecoxib, Merck, and the FDA. N Engl J Med 2004; 351: 1707-1709.

[4] Gandey A.. Celecoxib study shows increased cardiovascular risk. www.theheart.org. Dec 17, 2004

[5] US Department of Health and Human Services. NIH halts use of COX-2 inhibitor in large cancer prevention trial. NIH News. December 17, 2004. Available at: <http://www.nih.gov/news/pr/dec2004/od-17.htm>. Accessed December 21, 2004.

[6] FDA Statement on the halting of a clinical trial of the Cox-2 inhibitor Celebrex.
<http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01144.html>.

[7] Hughes S.. Valdecocixib meta-analysis signals significant cardiovascular risk. Theheart.org, Nov 10, 2004.

[8] Horton R. Vioxx, the implosion of Merck, and aftershocks at the FDA. Lancet 2004; 364: 1995-1996.

[9] Kelly J. Harsh criticism lobbed at FDA in Senate Vioxx hearing. Available at www.theheart.org.

[10] Bombardier C., Laine L., Reicin A., Shapiro D., Burgos-Vargas R., Davis B., Day R., Ferraz M.B., Hawkey C.J., Hochberg M.C., Kvien T.K., Schnitzer T.J., for The VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000;343:1520-1528.

[11] 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.

[12] Fitzgerald G.A., Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. N Engl J Med 2001; 345: 433-442.

[13] DeMaria A.N. NSAIDs, Coxibs, and Cardio-Renal Physiology: A Mechanism-Based Evaluation.
<http://www.medscape.com/>, February 22, 2002. Accessed 05 Jan 2005.

[14] Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. N Engl J Med. 1995;333:609-614.

[15] Smalley W, Ray WA, Daugherty J, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and incidence of colorectal cancer: a population- based study. Arch Intern Med. 1999; 159:161-166.

[16] 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.

[17] FitzGerald GA, Smith B, Pedersen AK, Brash AR. Increased prostacyclin biosynthesis in patients with severe atherosclerosis and platelet activation. *N Engl J Med* 1984;310: 1065-1068.

[18] McAdam BF, 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.

[19] E.Topol. Rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004; 351: 2877-2878.

[20] Food and Drug Administration. Memorandum. February 1, 2001. Subject: Consultation NDA 21-042, S-007, review of cardiovascular safety database. Name of drug: Rofecoxib (MK-0966). Available at http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2_06_cardio.pdf. Accessed January 04, 2005.

[21] Mukherjee D., Nissen S.E., Topol E.J. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954-959.

[22] Simon L.S. Historical Review: Rationale for Use and the Class-Effect Question. In: *The Pulse of Current Cardiovascular Concern: Anti-inflammatory Medications*. Available at www.medscape.com. Accessed 30/12/200.

[23] Juni P., Nartey L., Reichenbach S., Sterchi R., Dieppe P.A., Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *www.thelancet.com*. *Lancet* 2004; 364: 2021-2029. Published online November 5, 2004. <http://image.thelancet.com/extras/04art10237web.pdf>.

[24] Memorandum from David J. Graham, MD, MPH, Associate Director for Science, Office of Drug Safety to Paul Seligman, MD, MPH, Acting Director, Office of Drug Safety entitled, "Risk of Acute Myocardial Infarction and Sudden Cardiac Death in Patients Treated with COX-2 Selective and Non-Selective NSAIDs," September 30, 2004. www.fda.gov/cder/drug/infopage/vioxx/vioxxgraham.pdf.

[25] Ray W.A. Epidemiological studies and hypothetical mechanisms. In: *The pulse of current cardiovascular concern: Anti-inflammatory medications*. Available at www.medscape.com. Accessed on 30 Dec 2004.

[26] Ray W.A., Stein C.M., Daugherty J.R., Hall K., Arbogast P.G., Griffin M.R. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002; 360: 1071–1073.

[27] Mamdani M, Rochon P., Juurlink D.M., Anderson G.M., Kopp A., Naglie G., Austin P.C., Laupacis A. Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch Intern Med* 2003; 163: 481-486.

[28] D.H. Solomon D.H., Schneeweiss S., Glynn R.J., Kiyota Y., Levin R., Mogun H., Avorn J. Relationship Between Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Acute Myocardial Infarction in Older Adults. *Circulation* 2004; 109: 2068-2073.

[29] Kimmel S.E., Berlin J.A., Reilly M., Jaskowiak J., Kishel L., Strom B.L. Risk of Myocardial Infarction by Type of Cyclooxygenase-2 Inhibitor. *AHA Scientific sessions 2003*, abstr. 3398.

[30] Ray W.A. Epidemiological studies and hypothetical mechanisms. In: *The pulse of current cardiovascular concern: Anti-inflammatory medications*. Available at <http://www.medscape.com/>. Accessed on 30 Dec 2004.

[31] Topol E.J. Arthritis medicines and cardiovascular events - "house of coxibs". *JAMA* 2005; 293: 366-368. jama.ama-assn.org. Accessed January 1, 2005.

[32] Ott E., Nussmeier N.A., Duke P.C., et al. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003 Jun; 125(6):1481-1492.

[33] BEXTRA: valdecoxib tablets. Available at www.pfizer.com/download/uspi_bextra.pdf. Accessed January 09, 2005.

[34] Furberg C., Psaty B.M., FitzGerald G.A. Parecoxib, valdecoxib, and cardiovascular risk. *Circulation* 2005, 111: 249.

[35] Ray W.A., Griffin M.R., Stein C.M. Cardiovascular toxicity of valdecoxib [letter]. *N Engl J Med* 2004; 351: 2767.

[36] NIH News. Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Suspended in Large Alzheimer's Disease Prevention Trial. Available at <http://www.nih.gov/news/pr/dec2004/od-20.htm>. Accessed 05 Jan 2005.

[37] Gottlieb S. Warnings issued over COX 2 inhibitors in US and UK. *BMJ* 2005; 330: 9.

[38] FDA. Public health advisory. Non-steroidal anti-inflammatory drug products (NSAIDS). Available at <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/nsaids.htm>. Accessed on January, 2, 2005.