

Нестероидные противовоспалительные препараты: новые аспекты применения в ревматологии и кардиологии

Чл.-корр. РАМН, профессор Е.Л. Насонов

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Среди разнообразных применяющихся в медицине лекарственных средств особое место занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые незаменимы для подавления воспаления, боли и лихорадки [1].

Хорошо известно, что ведущий механизм действия НПВП связан с подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины (ПГ), простациклин (PGI₂) и тромбоксан (TxA₂). Идентифицировано две основные изоформы ЦОГ, которые обозначаются, как ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Эти изоферменты играют различную (хотя и перекрещивающуюся) роль в регуляции многих физиологических, адаптационных и патофизиологических процессов, протекающих в организме человека [2,3] (рис. 1).

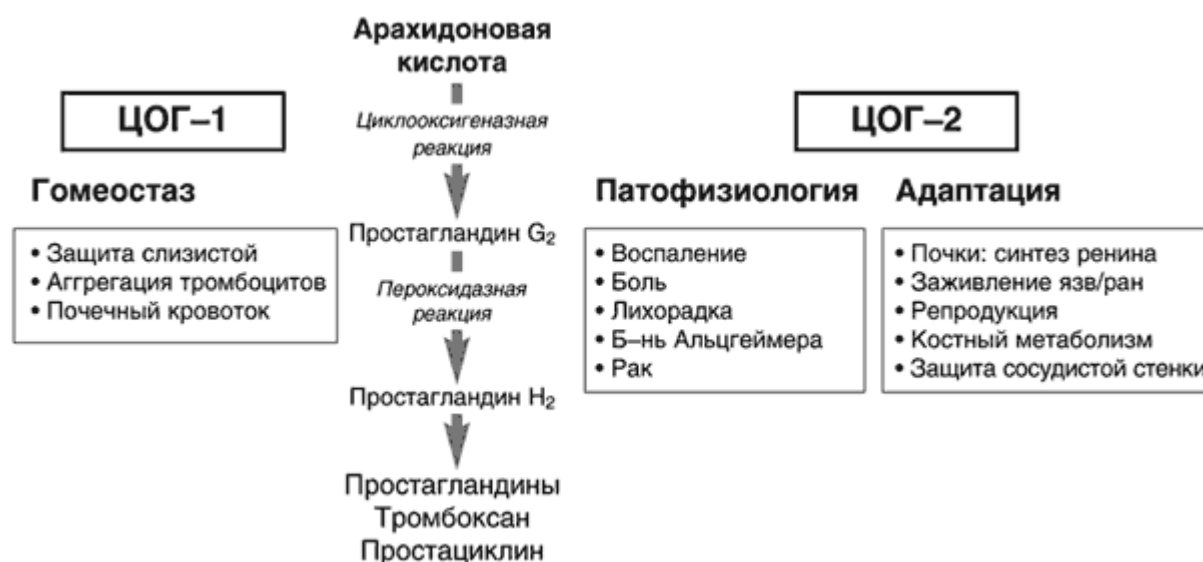


Рис. 1. Пути образования простагландинов

Согласно общепринятой в настоящее время концепции *ингибция ЦОГ-2 – один из ведущих механизмов противовоспалительной и анальгетической активности НПВП*, а ингибция ЦОГ-1 – развития побочных реакций, по крайней мере со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [2,3]. Эффективность и токсичность «стандартных» НПВП связывают с их низкой селективностью, то есть способностью в одинаковой степени подавлять активность обоих изоформ ЦОГ. На этой основе активно разрабатывается новый класс НПВП – так называемые ингибиторы ЦОГ-2, которые обладают более низкой токсичностью по сравнению со «стандартными» НПВП. Действительно, по ряду параметров, в первую очередь, более низкой частоте гастроэнтерологических побочных эффектов, ингибиторы ЦОГ-2 имеют ощутимые преимущества перед «стандартными» НПВП. Однако в последние годы появились новые факты о физиологической (или адаптационной) роли ЦОГ-2 зависимого синтеза ПГ (рис. 1) [4].

Особый интерес в последние годы привлекают кардиоваскулярные эффекты НПВП. Это связано несколькими обстоятельствами. Во-первых, в норме продукты арахидоновой кислоты – PGI₂ и TxA₂ играют важную роль в регуляции сосудистого гомеостаза (табл. 1).

Таблица 1. Биологические эффекты PGI₂ и TxA₂ [5,6]

Эйкозаноид	Источник	Эффекты
PGI ₂	Эндотелиальные клетки; Сосудистые гладкомышечные клетки.	Антитромботический; Антивоспалительный; Индукцируют вазодилатацию; Ингибирует высвобождение; тромбоцитарных митогенов; Подавляет пролиферацию ГМК; Ингибирует адгезию лейкоцитов.
TxA ₂	Тромбоциты; Моноциты.	Активатор тромбоцитов; Индукцирует вазодилатацию; Способствует митогенезу; Стимулирует пролиферацию ГМК.

Во-вторых, воспалительный процесс, в том числе связанный с нарушением баланса между ЦОГ-зависимым синтезом TxA₂ и PGI₂, может иметь существенное значение в развитии атеротромбоза (табл. 2).

Таблица 2. Экспрессия ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в клетках сосудистой стенки в норме и при атеросклерозе [5,6]

ЦОГ	Конститутивная экспрессия	Эффект	Индукцируемая гиперэкспрессия при атеросклерозе	Эффект
ЦОГ-1	Тромбоциты Эндотелиальные клетки	↑TxA ₂ : активация тромбоцитов, вазоконстрикция. ↑PGI ₂ : вазодилатация; подавление активации тромбоцитов.	Макрофагальные «пенистые» клетки; Сосудистые гладкомышечные клетки; Артериальный тромб.	Способствует прогрессированию атеротромбоза
ЦОГ-2	-	-	Эндотелиальные клетки; Макрофаги; Сосудистые ГМК.	Способствует прогрессированию атеросклероза; PGI ₂ : вазодилатация, подавление агрегации тромбоцитов.

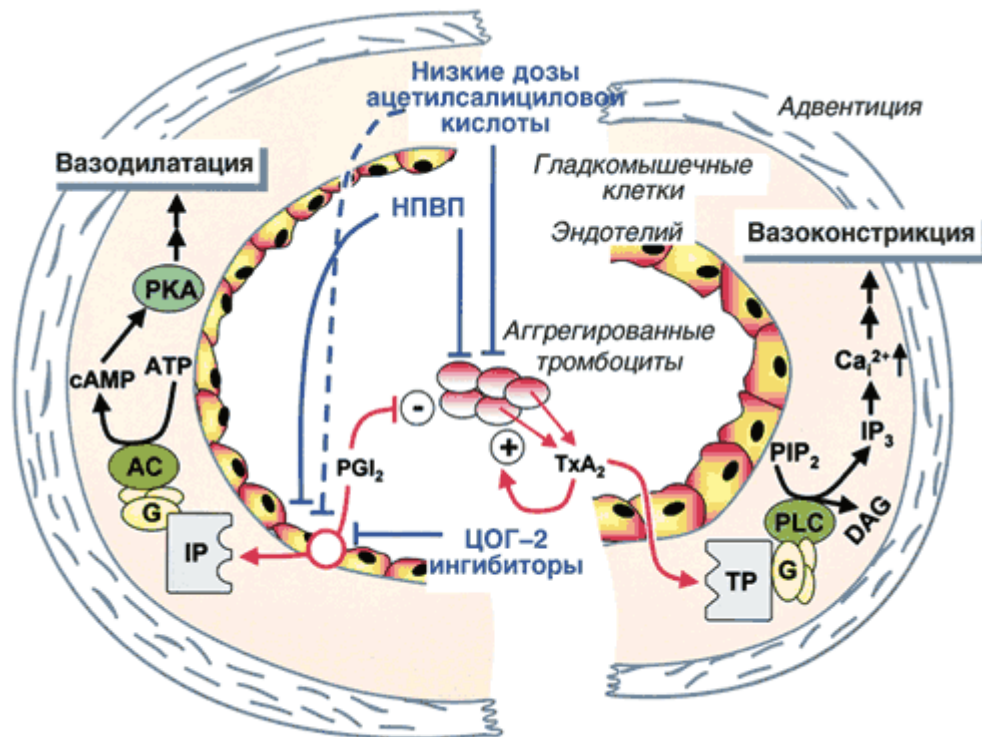
Наконец, необходимо иметь в виду, что особенно значимыми потенциальные «сосудистые» эффекты НПВП (и ингибиторов ЦОГ-2), могут быть у лиц с повышенным риском кардиоваскулярных осложнений, например, у пациентов пожилого возраста, страдающих сопутствующими (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет) заболеваниями, а также с воспалительными ревматическими болезнями, прежде всего системной красной волчанкой (СКВ) и ревматоидным артритом (РА) [7].

Сосудистые эффекты НПВП

Большой резонанс вызвали материалы исследования **VIGOR** (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research), свидетельствующие о более высокой частоте развития инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с ревматоидным артритом (РА), получавших ингибитор ЦОГ-2 – рофекоксиб (0,5%), чем НПВП (напроксен) (0,1%) [8]. При этом доза рофекоксиба, применявшаяся в этом исследовании была в 2 раза выше, чем рекомендуемая. Кроме того, было описано четыре клинических наблюдения развития тромбозов у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и антифосфолипидным синдромом (АФС), получавших целекоксиб [9]. На основании анализа результатов клинических испытаний рофекоксиба [8] и целекоксиба [10] было высказано предположение о том, что кардиоваскулярные осложнения – «класс-специфический» побочный

эффект ингибиторов ЦОГ–2 [11]. В таблице 2 представлена экспрессия ЦОГ–1 и ЦОГ–2 в клетках сосудистой стенки в норме и при атеросклерозе.

Согласно одной из популярных гипотетических моделей сосудистые эффекты ингибиторов ЦОГ–2 как бы противоположны действию ацетилсалициловой кислоты в низких дозах [12]. Полагают, что они могут снижать ЦОГ–2 зависимый синтез PGI₂ клетками сосудистого эндотелия, но не влияют на ЦОГ–1 зависимый синтез TxA₂ тромбоцитами, что потенциально может приводить к нарушению баланса PGI₂/TxA₂, а следовательно – к активации, агрегации и адгезии тромбоцитов и увеличению риска тромбообразования (рис. 2). Принципиальная возможность этого негативного сценария получила определенные экспериментальные подтверждения. Y. Cheng и соавт. [13] установили, что у мышей, дефицитных по PGI₂ (IP) рецепторам, наблюдается усиление сосудистой пролиферации и агрегации тромбоцитов в отличие от мышей с дефицитом TxA₂ (TP) рецепторов или мышей, получавших антагонисты TP рецепторов. В других исследованиях было показано, что ингибиторы ЦОГ–2 усиливают тромбообразование на модели экспериментального повреждения коронарной артерии у собак [14], а экспрессия ЦОГ–2 играет определенную роль в защите миокарда в позднюю фазу ишемического прекодиционирования [15]. Однако истинное значение этих экспериментальных данных пока не ясно. Ингибиторы ЦОГ–2 только частично подавляют ЦОГ–2 зависимый и не затрагивают ЦОГ–1 зависимый синтез PGI₂, а концентрация PGI₂ в системной циркуляции существенно ниже, чем это необходимо для эффективной ингибиции агрегации тромбоцитов [16]. Кроме того, PGI₂ лишь одна из многочисленных молекул, синтезирующихся эндотелием (NO, CD³⁹/экто–АДФ–аза, тромбоцитарная эндотелиальная молекула адгезии и др.), подавляющих адгезию и агрегацию тромбоцитов [17]. Полагают, что даже выраженной ингибиции PGI₂ явно недостаточно для существенного нарушения тромборезистентности сосудистого эндотелия [16]. Примечательно, что ацетилсалициловая кислота также обладает способностью зависимым от дозы образом (20–1200 мг) ингибировать синтез PGI₂. Поэтому, если эндотелиальная продукция PGI₂ действительно имеет критическое значение для предотвращения тромбоза, низкие (PGI₂–сберегающие) дозы ацетилсалициловой кислоты должны быть более эффективны, чем высокие. Однако зависимости между кардиопротективным действием и дозой ацетилсалициловой кислоты не прослеживается.



B Hinz, K. Brune J. Pharm. Exp. Ther. 2002;300: 367–375

Рис. 2. Сосудистые эффекты НПВП и ингибиторов ЦОГ-2

Мета-анализ результатов применения ингибиторов ЦОГ-2 – рофекоксиба и целекоксиба при РА и остеоартрозе свидетельствует об **отсутствии влияния этих препаратов на риск тромбозов**, по крайней мере, при использовании этих препаратов в рекомендуемых дозах [18–23]. Оказалось также, что в исследовании VIGOR почти половина всех случаев острого ИМ пришлась на 4% пациентов, которым было показано «кардиопрофилактическое» назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты. Способность целекоксиба индуцировать развитие тромбозов при СКВ также не нашла подтверждения в более поздних исследованиях [24]. Проведенный нами анализ свидетельствует о том, что развитие тромбозов у тяжелых пациентов с АФС, имеющих высокий «базальный» риск рецидивирования тромбозов (3 из них вообще не получали антикоагулянтной/антиагрегантной терапии, а у одного международные нормализационные отношения (МНО) поддерживались не на адекватном уровне), невозможно связать с назначением ингибиторов ЦОГ-2 (табл. 3).

Таблица 3. Характеристика пациентов с тромботическими осложнениями на фоне лечения целекоксибом [9]

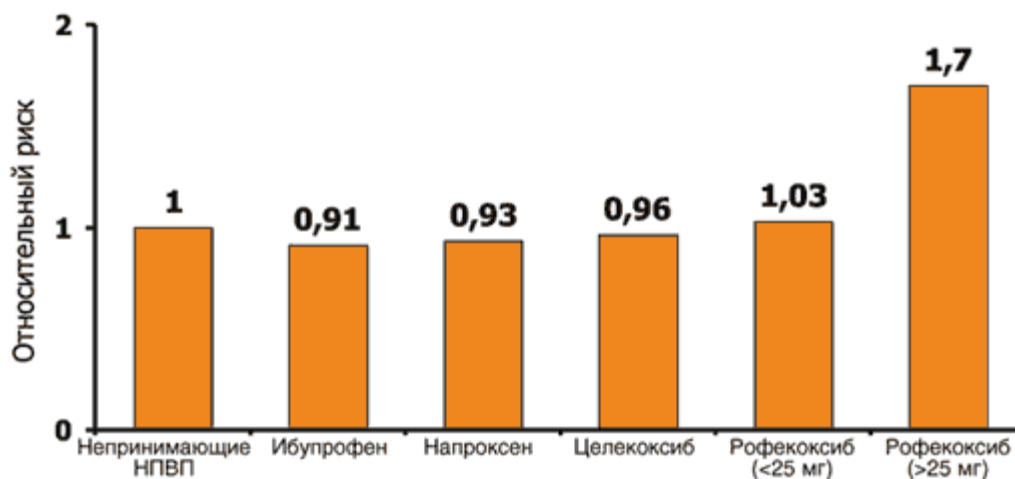
	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4
Пол/возраст	Ж/42	Ж/37	Ж/56	Ж/42
Жалобы	Боли и цианоз левой стопы	Боли и цианоз пальцев правой стопы, язвы на стопах	Одышка	Боли и цианоз правой стопы
Клинические проявления до назначения целекоксиба	Артрит, феномен Рейно, недомогание в течение 24 лет	СКВ в течение 7 лет; артрит, рефрактерный феномен Рейно, поражение ЦНС	Системная склеродермия и ВА в течение 7 лет, рецидивирующие артериальные тромбозы	СКВ (нефрит, миозит, феномен Рейно, синовит) в анамнезе двухсторонний тромбоз глубоких вен голени, спонтанный аборт в 3 триместре
Базовое лечение	Гидроксихлорохин и преднизолон	Метилпреднизолон, циклофосфамид, гидроксихлорохин	Варфарин (МНО 2,0–2,5)	Метотрексат и преднизолон
Лабораторные нарушения	Увеличение АНФ, анти-ДНК, анти-Sm, СОЗ, IgG и IgM аКЛ	Увеличение АНФ, анти-ДНК, анти-Ro/La, IgG аКЛ	Увеличение АНФ, анти-РНП, анти-R ₀	Увеличение АНФ, IgG аКЛ
Целекоксиб	200 мг в течение 2-х недель	100 мг 2 раза в день в течение нед.	200 мг 1–2 раза в день в течение 2-х дней	200 мг 2 раза в день в течение 2-х мес.
Осложнения	Диффузный атеросклероз аорто-илиальной и общей феморальной артерий, хроническая окклюзия левой задней тибиальной и перонеальной артерий, острый тромбоз передней тибиальной артерии (по данным ангиографии) с последующим развитием гангрены стопы	Стойкая ишемия пальцев стоп с болями, изменением цвета кожи и язвами	Тромбозомболия легочной артерии	Боли в правой стопе, затем цианоз и язвы

Высказано предположение, что результаты исследования VIGOR объясняются не «тромбогенной» активностью рофекоксиба, а «аспириноподобным» действием напроксена или вообще носит случайный характер [3]. Действительно, в специальных сравнительных исследованиях *in vitro* было установлено, что напроксен в большей степени подавляет синтез ТхА₂ (95%) и агрегацию тромбоцитов (88%), чем другие НПВП и приближается в этом отношении к ацетилсалициловой кислоте [25,26]. На основании ретроспективного анализа риска кардиоваскулярных катастроф у лиц, принимавших НПВП к выводу о «кардиопротективном» действии напроксена (по сравнению с другими НПВП) пришли другие исследователи на основании клинического анализа применения НПВП [19,27–29]. Примечательно, что в более ранних исследованиях было установлено, что некоторые редко применяющиеся в настоящее время НПВП (индobufен и флурбипрофен) также могут обладать определенным «аспириноподобным» действием [30–32].

В последние годы было проведено несколько широкомасштабных ретроспективных исследований, касающихся влияния приема НПВП на кардиоваскулярную летальность.

По данным одних авторов, прием любых НПВП (в сочетании или без низких доз ацетилсалициловой кислоты) снижает риск кардиоваскулярных осложнений у пациентов, перенесших острый ИМ [33,34]. Напротив, другие авторы не выявили влияния НПВП (включая напроксен) на развитие этих осложнений [35,36]. Недавно было показано, что **прием НПВП не влияет на риск развития ишемического и геморрагического инсульта** [37]. Прием ингибиторов ЦОГ–2, мелоксикама [38], целекоксиба и рофекоксиба (в обычной дозе) не приводит к увеличению риска кардиоваскулярных катастроф по сравнению со «стандартными» НПВП. Примечательно, что прием рофекоксиба в высокой

дозе ассоциировался с достоверным (но весьма умеренным) нарастанием частоты этих осложнений (рис. 3).



W.Ray et al., Lancet 2002; 360: 1071–1073

Рис. 3. Риск сердечно-сосудистых катастроф у пациентов, принимающих НПВП

Таким образом, вопрос о том способствует ли лечение НПВП (и ингибиторами ЦОГ–2) к увеличению риска сосудистых осложнений или наоборот обладают ли некоторые НПВП «кардиопротективным» действием остается открытым. По современным стандартам пациентам, принимающим НПВП (независимо от их ЦОГ–селективности), которые имеют сердечно-сосудистые факторы риска, рекомендуется профилактическое назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты [16,39].

С практической точки зрения большое значение имеют данные о потенциальных не желательных взаимодействиях низких доз ацетилсалициловой кислоты и НПВП. Действительно, по данным экспериментальных (*in vitro*) и клинических (*ex vivo*) [40] исследований, некоторые НПВП (индометацин, ибупрофен) могут конкурировать с ацетилсалициловой кислотой за связывание с активным центром ЦОГ–1 и отменять «антиагрегантный» эффект ацетилсалициловой кислоты. Однако другие НПВП, такие как кетопрофен, диклофенак, и особенно ингибиторы ЦОГ–2 (целекоксиб, рофекоксиб) [41–43], не проявляют этого эффекта (рис. 4). Эти экспериментальные данные стимулировали проведение более детального анализа результатов исследований, касающихся «кардиопротективной» эффективности низких доз ацетилсалициловой кислоты у пациентов, получавших НПВП. Так, по данным одного ретроспективного исследования у пациентов, получавших ибупрофен и ацетилсалициловую кислоту, частота сердечно-сосудистых катастроф существенно выше, чем в группе, получавшей только ацетилсалициловую кислоту (ОР=1,73), в то время как прием диклофенака и других НПВП (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой) не ассоциировалось с увеличением «сердечно-сосудистого» риска [44]. Анализ результатов 5–летнего двойного слепого плацебо–контролируемого исследования (Physician`s Health Study – *PHS*) (в исследование вошли 22071 здоровый мужчина, профилактически принимавший ацетилсалициловую кислоту) показал, что длительный прием НПВП (>60 дней) ассоциируется с увеличением риска ИМ (ОР=2,86), а кратковременный прием НПВП не приводит к нарастанию сердечно-сосудистого риска (<60 дней) [45].

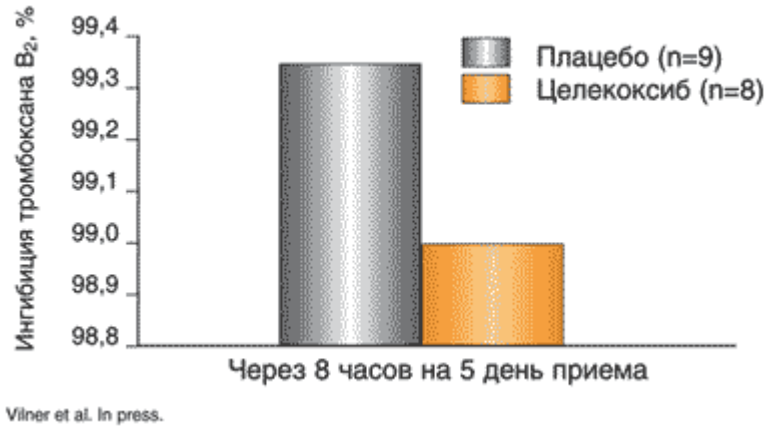
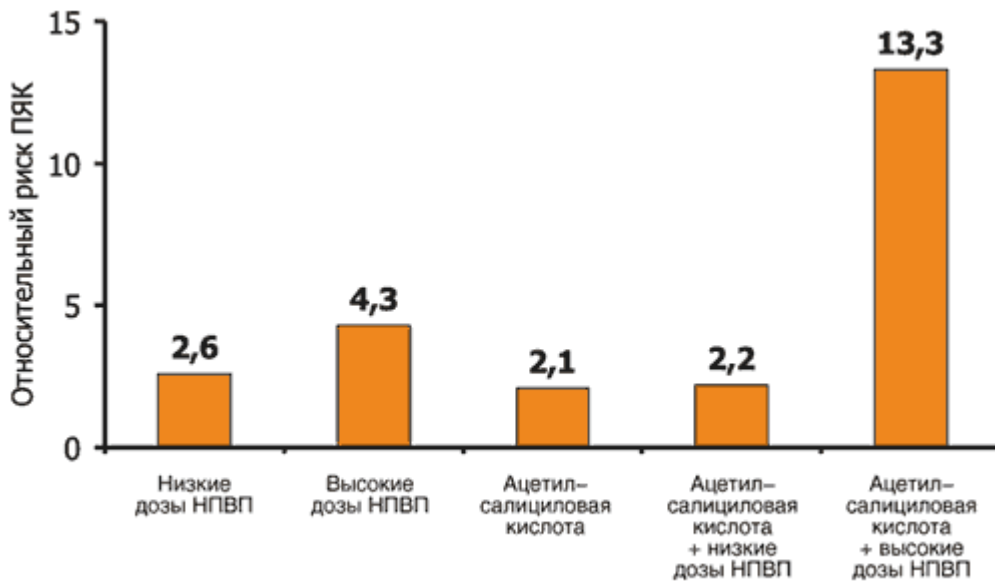


Рис. 4. Целекоксиб + ацетилсалициловая кислота: действие на тромбоциты

Необходимо также особо подчеркнуть, что, кроме проблемы лекарственных взаимодействий, сочетанное назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты и НПВП может иметь еще одно негативное последствие, связанное с существенным увеличением риска гастроэнтерологических побочных эффектов [46] (рис. 5). В связи с этим представляют особый интерес результаты, свидетельствующие о четкой тенденции к снижению частоты как симптоматических побочных эффектов, так и тяжелых осложнений со стороны ЖКТ на фоне лечения целекоксибом по сравнению с НПВП [47–49]. Например, по данным J. Deeks и соавт. [47], частота тяжелых гастроэнтерологических осложнений у пациентов, получавших низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, была на 51% ниже на фоне приема целекоксиба, чем НПВП (рис. 6)



De Abajo, Garcia Rodriguez BMC Clinical Pharmacology 2001;1:1–8

Рис. 5. Ацетилсалициловая кислота, НПВП и риск тяжелых осложнений со стороны ЖКТ

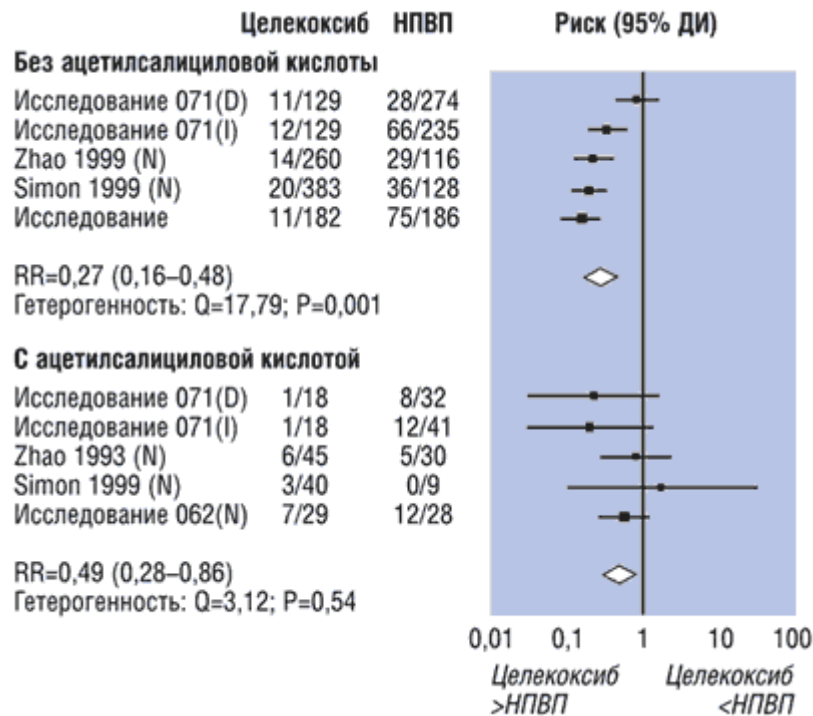


Рис. 6. Риск желудочно-кишечных осложнений на фоне приема НПВП и целекоксиба в сочетании с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты

Антиатерогенные эффекты НПВП

В противоположность представленным выше материалам о потенциально неблагоприятных последствиях нарушения баланса PGI_2/TXA_2 под влиянием ингибиторов ЦОГ-2 на сердечно-сосудистую систему в последние годы получены данные о важной роли ЦОГ-2-зависимого воспаления в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов. Учитывая современную концепцию о воспалительной природе атеросклеротического поражения сосудов [50,51], это позволяет по-новому взглянуть на перспективы применения ингибиторов ЦОГ-2 в кардиологии.

Установлено, что в атеросклеротической бляшке (у человека и экспериментальных животных) наблюдается гиперэкспрессия ЦОГ-2, что ассоциируется с прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов, а ингибиторы ЦОГ-2 тормозят этот процесс [52–56]. Высказано предположение, что подавление ЦОГ-2 зависимого воспалительного компонента атеросклеротического поражения сосудов приводит к улучшению функции эндотелия (например, за счет увеличения синтеза оксида азота и уменьшения окислительного стресса), способствует атеросклеротической стабилизации бляшки [55]. Действительно, по данным экспериментальных исследований, у мышей с дефицитом ЛНП-рецепторов, у которых на фоне приема продуктов питания с высоким содержанием жира развивается тяжелое атеросклеротическое поражение сосудов, введение индометацина и рофекоксиба тормозит прогрессирование атеросклероза [54]. Этот эффект наблюдался несмотря на подавление синтеза PGI_2 . Имеются данные, что ингибиторы ЦОГ-2 улучшают функцию миокарда при экспериментальном ИМ [57]. В недавних исследованиях было показано, что у пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца (в среднем стенозирование >2,6 коронарных

артерий) *назначение целекоксиба приводит к существенному улучшению эндотелий-зависимой вазодилатации* ($p=0,026$), снижению концентрации С-реактивного белка ($p=0,019$) и оЛПНП ($p=0,028$) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [58] (рис. 7).

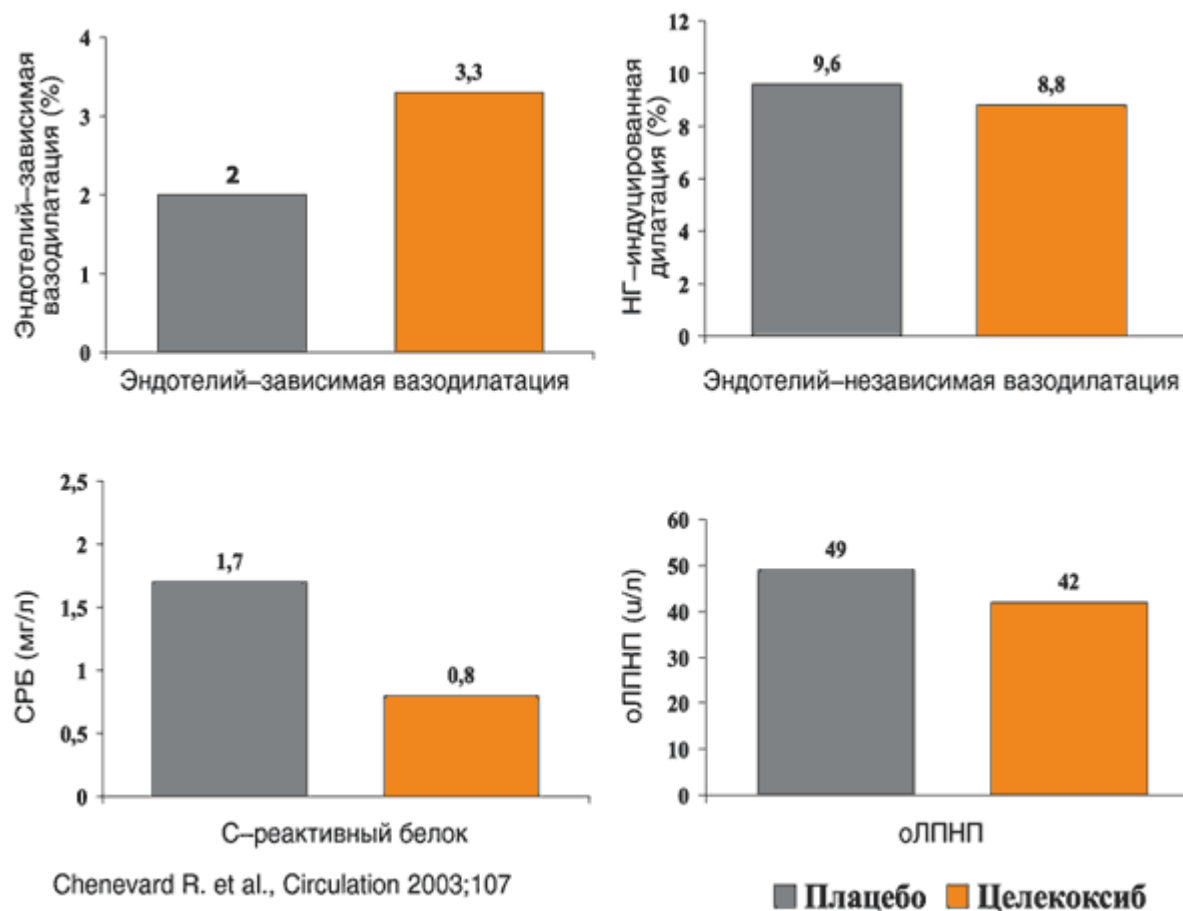


Рис. 7. Влияние целекоксиба на функцию эндотелия, СРБ и оЛПНП при коронарном атеросклерозе

Механизмы резистентности к ацетилсалициловой кислоте

Несмотря на высокую эффективность ацетилсалициловой кислоты в отношении предотвращения инсульта и ИМ, примерно у 8–45% пациентов развиваются тромбозомболические осложнения [59]. Полагают, что поскольку антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты является исключительно ЦОГ–1 зависимым феноменом, одним из возможных механизмов резистентности к ацетилсалициловой кислоте связан с преобладанием у некоторых пациентов ЦОГ–2 зависимого синтеза TxA_2 тромбоцитами или моноцитами, инфильтрирующими атеросклеротическую бляшку [60,61]. В других исследованиях была продемонстрирована экспрессия ЦОГ–2 во вновь образующихся в костном мозге клетках–предшественниках тромбоцитов – мегакариоцитах [62]. Поскольку для реализации антиагрегантного эффекта ацетилсалициловой кислоты необходимо $>90\%$ подавление синтеза TxA_2 , даже умеренный ЦОГ–2 зависимый синтез TxA_2 , особенно в условиях быстрой регенерации тромбоцитарного ростка, может быть клинически значимым и

приводить к резистентности к низким дозам ацетилсалициловой кислоты [16,63].

В заключение необходимо подчеркнуть, что появление ингибиторов ЦОГ–2 привлекло внимание к ряду новых аспектов противовоспалительной терапии в кардиологии. Создается впечатление, что эти препараты позволят не только повысить безопасность анальгетической терапии у пациентов ревматическими (и не ревматическими заболеваниями), страдающих сопутствующими заболеваниями сердечно–сосудистой системы, но и имеют определенный потенциал в кардиологии в отношении подавления «воспалительного» компонента атеросклеротического поражения сосудов.

Литература:

1. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине) Москва, Издательство «Анко», 2000, 143 стр.
2. Насонов Е.Л. Специфические ингибиторы ЦОГ–2: решенные и нерешенные проблемы. Клиническая фармакология и терапия 2000; 1:57–64.
3. FitzGerald GA, Patrono C. The Coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase–2. *New Engl J Med* 2001; 345: 433–442.
4. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в медицине в начале 21 века. РМЖ, 2003; 11 (7), 375–378
5. Davidge ST. Prostaglandin H synthase and vascular function. *Circ Res* 2001; 89: 650–660.
6. Belton O, Fitzgerald DJ. Cyclooxygenase isoform and atherosclerosis. *Expert reviews in molecular medicine*. <http://www.expertreviews.org/>
7. Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии. Вестник РАМН 2003; 7: 6–10.
8. Bombardier C, Lane L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2000; 343: 1520–1528.
9. Crofford LJ, Oates JC, McCune WI et al. Thrombosis in patients with connective tissue disease treated with specific cyclooxygenase–2 inhibitors: a report of four cases. *Arthritis Rheum* 2000; 3: 1891–1896.
10. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti–inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib long–term arthritis safety study. *JAMA* 2000; 284:1247–1255.
11. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX–2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954–959/
12. McAdam BF, Catella–Lawson F, Mardini IA, et al. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)–2: the human pharmacology of a selective inhibitors of COX–2. *PNAS* 1999; 96: 272–277.
13. Cheng Y, Austin SC, Rocca B., et al. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A2. *Science* 2002; 296: 539–541.
14. Hennen JK, Huang J, Barrett TD, et al. Effects of selective cyclooxygenase–2 inhibition on vascular response and thrombosis in canine arteries. *Circulation* 2001; 104: 820–825.
15. Shinmura K, Tang XL, Wang Y et al. Cyclooxygenase–2 mediates the cardioprotective effects of the late phase ischemic preconditioning in conscious rabbits. *Proc Nat Acad Sci USA* 2000;97:10197–10202.

16. Baigent C, Patrono C. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors, aspirin, and cardiovascular disease. A reappraisal. *Arthritis Rheum.*, 2003; 48: 12–20.
17. Marcus AJ, Broekman MJ, Pinsky GJ. COX inhibition and thromboregulation. *N Engl J Med.*, 2002; 347: 1025–1026.
18. White WB, Faich G, Whelton A, et al. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase–2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol* 2002; 89: 425–430.
19. Konstam MA, Weir AR. Current perspective on the cardiovascular effects of coxibs. *Clev Clin J Med* 2002; (suppl 1): SI–47–SI–52.
20. Strand V, Hochberg MC. The risk of cardiovascular thrombotic events with selective cyclooxygenase–2 inhibitors. *Arthritis Rheum (Arthritis Care&Res)* 2002;47:349–355.
21. White WB, Faich G, Borer JS, Makuch R. Cardiovascular thrombotic events are not increased on the cyclooxygenase–2 inhibitor – celecoxib. ACR 66th Annual Scientific Meeting, New Orleans, 2002;485.
22. Reicin AS, Shapiro D, Sperlong RS et al. Comparison of cardiovascular thrombotic events in patients with osteoarthritis treated with rofecoxib versus nonselective nonsteroidal anti–inflammatory drugs (ibuprofen, diclofenac and nabumeton). *Am Cardiol.* 2002; 89: 204–209.
23. Singh GS, Garnier P, Hwang E. et al. Meloxicam does not increase the risk of cardiovascular adverse events compared to other NSAIDs: results from the IMPROVE trial, a multi–center, randomized parallel–group, open label study of 1309 patients in a managed case setting. EULAR Annual Congress of Rheumatology, Stockholm. Sweden, THU0259 (abst).
24. Lander SA, Wallace DJ, Weisman MH Celecoxib for systemic lupus erythematosus: case series and literature review of the use of NSAIDs in SLE. *Lupus* 2002; 11: 340–347
25. Knijff–Dutmer EAJ, Kalsbeek–Batenburg EM, Koerts J, van Laar MAFJ. Platelet function is inhibited by non–selective non–steroidal anti–inflammatory drugs but not by cyclo–oxygenase–2–selective inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2002; 41: 458–461.
26. Van Hecken A., Schwarts JL, Depre M., et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen and naproxen on COX–2 versus COX–1 in healthy volunteers. *J. Clin Pharm* 2000; 40: 1109–1120.
27. Rahme E, Pilote L, LeLorier J. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162; 1111–1115.
28. Solomon DH, Glynn RJ, Levone R, et al. Nonsteroidal anti–inflammatory drug use and acute myocardial infarction *Arch Intern Med* 2002; 162: 1099–1104.
29. 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.
30. Brochier ML. Evaluation of flurbiprofen for prevention of reinfarction and reocclusion after successful thrombolysis or angioplasty in acute myocardial infarction. The Flurbiprofen French Trial. *Eur Heart J* 1993; 14: 951–957.
31. Cataldo G, Heiman F, Lavenzzari M., Marubini E. Indobufen compared with aspirin and dipyridamol on graft patency after coronary bypass surgery: results of a combined analysis. *Coron Arter Dis* 1998; 9: 217–222.
32. Sajadieh A, Wendelboe O, Hansen JF., Mostensen LS. Non steroidal anti–inflammatory drugs after myocardial infarction. DAVIT Study Groiu, Danish Verapamil Infarction Trial. *Am J Vardiol* 1999; 83: 1263–1265.

33. Hudson M, Baron M, Rahme E, Pilot L. Anti-inflammatory drugs with a decrease risk of recurrent acute myocardial infarction in patients on aspirin. ACR 66th Annual Scientific Meeting, New Orleans, 2002; 1663 (abst).
34. Ko D., Wang Y, Berger AK et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002; 143: 475–481.
35. Garcia Rodriguez LA. The effect of NSAIDs on the risk of coronary heart disease: fusion of clinical pharmacology and pharmacoepidemiologic data. *Clin Exp. Rheumatol.* 2001; 19 (suppl. 25): S41–S45.
36. Ray WA, Stein CM, Hall K., et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 2002; 359: 118–123.
37. Bak S, Andersen M, Tsiropoulos I., et al. Risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Stroke* 2003; 34:379–395
38. Layton D, Hughes K, Harris S, Shakir SAW. Comparison of the incidence rates of thromboembolic events reported for patients prescribed celecoxib and meloxicam in general practice in England using Prescription-Events Monitoring (PEM) data. *Rheumatology* 2003; 42: 1–11.
39. Vane JB. Back to an aspirin a day. *Science* 2002; 296: 474–475.
40. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effect of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809–1817.
41. Van Solingen R.M., Rosenstein E.D., Mihailescu G., et al. Comparison of the effects of ketoprofen on platelet function in the presence and absence of aspirin *Am. J. Med.*, 2001; 111: 285–289.
42. Ouellet M, Riendeau D, Percival D. A high level of cyclooxygenase-2 inhibitor selectivity is associated with a reduced interference of platelet cyclooxygenase-1 inactivation by aspirin. *PNAS* 2001; 98: 14583–14588.
43. Greenberg H, Gottesdiener K, Huntington M, et al. A new cyclooxygenase-2 inhibitor, rofecoxib (VIOXX), did not alter the antiplatelet effects of low-dose aspirin in healthy volunteers. *J Clin Pharm* 2000; 40: 1509–1515.
44. MacDonald TN, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003; 361: 573–574.
45. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, et al. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Circulation* 2003; 108: 1191–1195.
46. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin. *BMJ* 2000; 321: 1183–1187.
47. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systemic review of randomized controlled trials. *BMJ* 2002; 325: 1–8
48. Goldstein H, Bello A, Fort J, et al. Differential rates of UGI symptoms in patients receiving celecoxib vs rofecoxib with and without low-dose aspirin for cardiovascular prophylaxis. EULAR Annual Congress of Rheumatology, Stockholm. Sweden, THU0246 (abst).
49. Singh G, Goldstein J, Bello A, et al. Effect of concurrent low-dose aspirin use on the incidence of UGI symptoms in patients receiving celecoxib or conventional NSAIDs: analysis of two large randomized, double-blind controlled clinical studies. 2002 EULAR Annual Congress of Rheumatology, Stockholm. Sweden, THU0267 (abst).
50. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340:115–126.
51. Tousoulis D, Davies G, Stefanadis C, Toutouzas P, Ambrose JA. Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis. *Heart* 2003; 89:993–997.

52. Baker CS, Hall RJ, Evans TJ et al. Cyclooxygenase 2 is widely expressed in atherosclerotic lesions affecting native and transplanted human coronary arteries and colocalized with inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine particularly macrophages. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 646–655.
53. Schonbeck U, Sukhova GK, Graber P, et al. Augmented expression of cyclooxygenase–2 in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol.*, 1999; 155: 1281–1291.
54. Burleigh ME, Babaev VR, Oates JA, et al. Cyclooxygenase –2 promotes early atherosclerotic lesion formation in LDL receptor deficiency mice. *Circulation* 2002; 105: 1816–1823.
55. Cippilone F, Prontera C., Pini B., et al. Overexpression of functionally coupled cyclooxygenase E synthase in symptomatic atherosclerotic plaques as a basis of prostaglandin E2–dependent plaque instability. *Circulation* 2001; 104: 921–930.
56. Belton O, Byrne D, Kearney D., et al. Cyclooxygenase–1 and – 2 dependent prostacyclin formation in patients with atherosclerosis. *Circulation* 2000; 102: 840–845.
57. 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.
58. Chenevard R., Hurlimann D., Bechir M., et al. Selective COX–2 inhibition improves endothelial function in coronary artery disease. *Circulation* 2003; 107:
59. Howard PA. Aspirin resistance *Ann Pharmacotherapy* 2002; 36: 1620–1624.
60. Gum PA, Kottke–Marchant K, Poggio Ed, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 230–234.
61. Weber AA, Zimmermann KC, Meyer–Kirchrath J, Schor K. Cyclooxygenase–2 in human platelets as a possible factor in aspirin resistance. *Lancet* 1999; 353: 900.
62. Rocca B, Secchiero P, Giabattoni G, et al. Cyclooxygenase–2 expression is induced during human megakaryopoiesis and characterizes newly formed platelets. *PNAS* 2002; 99: 7634–7639.
63. Halushka MK, Halushka PV. Why are some individuals resistant to the cardioprotective effects of aspirin. Could it be thromboxane A2. *Circulation* 2002; 105: 1620–1622.