

medicus universalis XXXIX/4. 2006.



eredeti közlemény

A KÖZLEMÉNY ÖSSZEÁLLÍTÁSÁBAN MEGHATÁROZÓ SEGÍTSÉGET NYÚJTOTT: DR. PÁLINKÁS IMRE

A CELECOXIB VIZSGÁLATA A SZAKORVOSI GYAKORLATBAN

DR. GÖMÖR BÉLA

Bevezetés

A celecoxib a ciklooxygenáz-2, a prosztaglandinok képződéséért felelős izoenzim szelektív gátlója. Jelenlegi tudásunk szerint ez az izoenzim felelős leginkább a fájdalom, a gyulladás és a láz egyes mediátorainak szintéziséért, ennek gátlásával a fenti tünetek szelektív módon csökkenthetők. Számos nagy, nemzetközi, multicentrikus klinikai vizsgálat értékelte a celecoxib hatékonyságát és biztonságát osteoarthritis (OA) és rheumatoid arthritis (RA) kezelésében.¹⁻¹¹ Egy prospektív, hosszú távú vizsgálatban (a 6–15 hónapig tartó CLASS tanulmányban) hasonlították össze a celecoxib terápiás dóziséval 2–4-szer magasabb adagjának biztonságát ibuprofen és diclofenac standard dózisaival. A szövődményes fekélyek (definíció szerint gasztrointesztinális vérzés, perforáció, ill. obstrukció) mint elsődleges végpont tekintetében a celecoxib nem különbözött szignifikánsan az ibuprofentól és a diclofenactól. A kombinált végpontot tekintve a celecoxib csoportban a szövődményes és tünettel járó fekélyek gyakorisága szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a NSAID csoportban.¹²

Jelen tanulmány elsődleges célja biztonsági és tolerálhatósági adatok gyűjtése volt a napi gyakorlatban szokásos körülmények között, hangsúlyozva mind a betegek, mind az orvosok kezeléssel való megelégedettségének jelentőségét. A másodlagos célkitűzés a celecoxib hatásának megítélése az arthrosis és a rheumatoid arthritis szokásos, a napi gyakorlatnak megfelelő (naturalisztikus) kezelési körülményei között.

Betegek és módszer

Betegbeválasztás és kizárás

Osteoarthritisben és rheumatoid arthritisben szenvedő, 18 évesnél idősebb nők és férfiak vehettek részt a vizsgálatban.

Az osteoarthritis kórismét klinikai diagnózis és

röntgenfelvétel alapján, a rheumatoid arthritist az ACR kritériumok alapján kellett megállapítani legalább 1 hónappal a beválasztás előtt. A célizület az OA esetek közel 50%-ában a térd, 37%-ában a csípő volt.

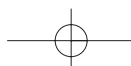
A legfontosabb kizárási kritériumok: klinikailag diagnosztizált egyéb reumás megbetegedés; ismert szulfonamid hiperszenzitivitás, ill. anamnesztikusan acetilszalicilsav vagy NSAID szedését követő asztma, akut rhinitis, nazális polipózis, angioneurotikus ödéma, urtikária (vagy más allergiás típusú reakció) voltak. Ugyancsak kizárásra kerültek aktív peptikus fekélyben vagy gastrointesztinális vérzésben, gyulladásos bélbetegségben szenvedők; olyan betegek, akiknél a vizsgálatba való beválasztást megelőző utolsó három hónapban gasztrointesztinális fekély kezelése történt, ami a vizsgáló megítélése szerint bármilyen gyulladásgátló hatóanyag használatát kontraindikálta. Kizárásra kerültek még a súlyos kardiális dekompenzációban, súlyos máj- vagy veseműködés zavarban szenvedők.

A vizsgálat menete

A 12 hetes időtartamú, nyílt, multicentrikus, nem összehasonlító vizsgálat a GCP szabályok szerint 2000. október 31. és 2001. február 21. között, 54 magyarországi centrumban folyt. A beválasztási periódust három hónapos kezelési periódus követte, mely során a 6. és 12. héten történt a vizsgált paraméterek felmérése.

Vizsgálati és kísérő gyógyszerek

A korábbi celecoxib vizsgálatok tapasztalatai szerint az arthrosisban szenvedő betegek esetén a 200 mg-os dózis naponta egyszer, illetve megosztott dózisban egyenlő terápiás értékű, ezért ezek a betegek napi egyszeri 200 mg-os adagot kaptak. RA-ban szenvedő betegek



1. táblázat

eredeti közlemény

	Értékelési szempont	Módszer
1.	biztonság, tolerabilitás	Adverz események és a vizsgálatból történt kivonások adatainak értékelése
2.	A beteg elégedettsége a kezeléssel Az orvos	Kérdőív a 2. és 3. betegviziten (skála: 1–7) Kérdőív a 2. és 3. betegviziten (skála: 1–10)
3.	A beteg saját értékelése általános állapotáról A vizsgáló értékelése a beteg	Feleletválasztás a 2. és 3. betegviziten (skála 1–5) Feleletválasztás a 2. és 3. betegviziten (skála 1–4)
4.	A beteg értékelése a celecoxib hatásosságáról Az orvos értékelése	Kérdőív a 2. és 3. betegviziten (skála: 1–7) Kérdőív a 2. és 3. betegviziten (skála: 1–10)

számára 2x100 vagy 2x200 mg volt a javasolt dózis, a kezelőorvos döntése szerint. A vizsgálat során az artrózis csoportban a dózis módosítása nem volt javasolt. Az RA betegek esetén a 6. heti viziten a kezdeti 2x100 mg-os adagot 2x200 mg-ra emelni, illetve a magasabb adagot csökkenteni lehetett az orvos döntése szerint.

A vizsgálat engedte kísérő gyógyszerek (kivéve NSAID-ek és coxibok) szedését, valamint kardiovaszkuláris indikáció esetén aszpirin használatát is (naponta maximum 125 mg). Az RA-soknál a DMARD-ok és szteroidok használata megengedett volt, amennyiben a vizsgálat kezdetét megelőző három hónap folyamán és a vizsgálat során a dózisok nem változtak.

Értékelési szempontok, módok

Az értékeléseket mind az orvos, mind a beteg a kezelés megkezdését követő 6. ill. 12. héten végezte el. Az adatok értékelése során a legalább 1 adag celecoxibot kapó betegeket vették figyelembe (1. táblázat).

ad. 1. A két betegcsoportban előfordult **adverz események** és a **vizsgálatból történt kivonások** adatai együttesen kerültek feldolgozásra.

ad. 2. A *kezeléssel való elégedettség értékelése* során a **vizsgálati személy** a 2. táblázatban található kérdésekre hétpontos kategorikus skála szerint (1 = nagyon elégedett és 7 = nagyon elégedetlen) válaszolt. Önkényesen megválasztott szempontok szerint akkor tekintették elégedettnek a beteget, ha az „elégedett” vagy „nagyon elégedett” választ választotta.

Az orvos elégedettségének értékelése során a vizsgáló ugyanezekre a kérdésekre 10 pontos kategorikus skála szerint (1 = nagyon elégedetlen; 10 = nagyon elégedett) válaszolt. Az értékeléskor akkor

tekintették elégedettnek az orvost, ha ezt a 10 fokú skálán 8, 9 és 10 pontos értékkel jelezte.

ad. 3. A beteg értékelése saját általános állapotáról úgy került értékelésre, hogy a vizsgálati személy a 2. és a 3. viziten is véleményt mondott a betegsége akkori állapotáról az alábbi kérdés alapján: *„Figyelembe véve a betegségét, a mai napon hogyan érzi magát?”*. Egy ötpontos kategorikus skálán az 1. felet meg a „nagyon jól” (tünetmentes és a napi tevékenységben nem korlátozott) állapotnak, míg az 5 jelentése „nagyon rosszul” (nagyon súlyos, tűrhetetlen tünetek és a napi tevékenységét nem tudja elvégezni) kategóriának. Az értékeléskor akkor tekintették elégedettnek a beteget, ha a „jó” vagy „nagyon jól” választ jelölte meg.

A vizsgáló értékelése a beteg általános állapotáról úgy történt, hogy *„A mai napon Ön hogyan ítéli meg betegsége általános állapotát?”* kérdésre a vizsgáló a klinikai jeleken és tüneteken, funkcionális képességeken és fizikai vizsgálaton alapuló objektív véleményét négyponos kategorikus skálán jelölte meg. A skálán az 1. felet meg a „nagyon jól” (tünetmentes és a napi tevékenységben nem korlátozott) állapotnak, míg az 4 jelentése „rosszul” (nagyon súlyos, tűrhetetlen tünetek és a napi tevékenységét nem tudja elvégezni) kategóriának. Az értékeléskor akkor tekintették elégedettnek az orvost, ha a „jó” vagy „nagyon jó” választ választotta.

ad. 4. A kezelés hatékonyságának értékelése során a vizsgálati személy az alábbi kérdésre: *„Mindent egybevetve mennyire volt elégedett a fájdalomcsillapítással, melyet ízületi betegségének kezelése nyújtott?”* a 2. és 3. viziten hétpontos kategorikus skála szerint válaszolt (1 = nagyon elégedett és 7 = nagyon elégedetlen).

A hatékonyság értékelése során az orvos ugyanerre a kérdésre 10 pontos kategorikus skála szerint választott.

A beteg és az orvos elégedettsége a kezeléssel

Kérdés: Mindent egybevetve...

1. ...az ízületi betegség kezelésével mennyire volt elégedett?
2. ...mennyire volt elégedett az ízületi betegség kezelésére szolgáló gyógyszerrel abban a tekintetben hogy gyomortüneteket okozott volna?
3. ...mennyire volt elégedett abban a tekintetben, ahogy a szokásos napi tevékenységét el tudta-e végezni?

rint (1 = nagyon elégedetlen; 10 = nagyon elégedett) válaszolt.

Statisztikai módszerek

Minden statisztikai próba kétoldalú volt, 5%-os szignifikancia szinttel. Az elsődleges hatásváltozót, a beteg *elégedettségét* leíró statisztikai módszerek (pl. esetszám és százalék) értékelték.

Eredmények

A vizsgálatba bevont betegek megoszlását nem, életkor és kórisme szerint a 3. táblázat tartalmazza.

Összesen 504 beteg kapott legalább 1 adag celecoxibot és 437 beteg fejezte be protokoll szerint a vizsgálatot. A betegek 3–140 napig (átlag: 84 nap) szedték a celecoxibot. A vizsgálat kezdetekor a betegek 40%-a kapott 200 mg és 60%-a 400 mg celecoxibot. A második és harmadik vizitkor ez az arány lényegesen nem változott (61, ill. 62% kapott 400 mg-ot).

Az engedélyezett egyidejű gyógyszerelés keretében 23 beteg szedte tovább a már korábban is alkalmazott gastroprotektív készítményeket, számuk a vizsgálat végére 10-re csökkent. Sztteroid-szedő az arthrosis csoportban 4 beteg volt, az RA betegek között 44, számuk a tanulmány ideje alatt 22-re csökkent. A vizsgálat során szedett bázisterápiaként főleg methotrexate, sodium aurothiomolate és sulfasalazine került alkalmazásra, 94, 49, ill. 36 esetben.

Biztonság, tolerabilitás

Az ITT csoportba tartozó 504 betegnél összesen 174 nemkívánatos esemény jelentkezett. A 174 nemkívánatos eseményből 97-nél a vizsgálór szerint nem a celebrex volt az adverz esemény legvalószínűbb oka. A gyakori adverz események (előfordulás 1-10% között) a következők voltak: gasztrointesztinális tünet (32 beteg, 5,9%), általános tünetek (23 beteg, 4,6%), allergia (18 beteg, 3,6%), ízületi fájdalom fokozódása (7 beteg, 1,4%), szédülés (6 beteg, 1,2%). Ritkán (<1%) fordult elő: ödéma (genarilizált, periorbitális, bokatájji), vérnyomás-emelkedés, pitvarfibrilláció, tinnitus, alvászavar, hőhullám, torokfájás stb.

Összesen hatvanhét beteg fejezte be idő előtt a vizsgálatot, ennek okai a 4. táblázatban láthatóak. Enyhe-középsúlyos adverz esemény miatt 22 esetben

4. táblázat

Visszavonás okai	Betegek száma n (%)
Elégtelen klinikai válasz	14 (2,8%)
Nemkívánatos esemény – celecoxibnak tulajdonítható	26 (5,2%)
Nemkívánatos esemény – más gyógyszernek tulajdonítható	8 (1,6%)
Meghalt (suicidium)	1 (0,2%)
Visszavont bekegyezés	1 (0,2%)
Utánkövetés sikertelen	2 (0,4%)
Egyéb ok	15 (3,0%)
Összesen	67 (13,4%)

volt szükség a betegek visszavonására (gasztrointesztinális tünetek: 14, általános tünetek: 8 eset). Tizenkét adverz esemény minősült súlyosnak, ebből 6 betegnél szakították meg a vizsgálati gyógyszer szedését a következő okok miatt: 3 gasztrointesztinális vérzés, 1 thrombophlebitis, 1 pitvarfibrilláció és a RA súlyosbodása 1 esetben. A haláleset öngyilkosság volt.

Elégedettség a kezeléssel

Az orvos és a beteg, kezeléssel való elégedettségének felmérése során a 5. táblázatban látható adatokat rögzítették (a statisztikailag szignifikáns különbségek vastaggal szedve).

Az artrózis csoportban az orvosok 76,6%-a és a betegek 72,1%-a, az RA-s betegcsoportban az orvosok 74,9%-a és a betegek 69,8%-a volt általában elégedett a celecoxib terápiával. Az RA-s betegcsoportban az ízületi betegség kezelésének általános megítélése során a második és harmadik vizit között az orvosok által véleményezett javulás statisztikailag szignifikánsnak bizonyult.

A gyomorpanaszok tolerálhatóságával mindkét betegcsoportban az orvosok és a betegek megelégedettsége egyaránt magas (90% körüli) volt. Az artrózis csoportban a gyomorpanaszok tolerálhatósága tekintetében a betegek által a második és harmadik vizit között észlelt javulás statisztikailag szignifikáns volt.

Mindkét betegcsoportban a betegek és az orvosok közel háromnegyede volt elégedett a celecoxib terápia életminőségre gyakorolt hatásával.

Az általános állapot megítélése

A vizsgálatban résztvevő betegek több mint 70%-a

3. táblázat

Betegcsoport és nemi megoszlás	Vizsgálatot megkezdte ITT	Vizsgálatot befejezte PP	Átlagéletkor	Betegség átlagos fennállása
Arthrosis (ffi: 25%, nő:75%)	258	234	54,13 év (23–84 év)	6,4 év
Rheumatoid arthritis (ffi: 13%, nő:87%)	246	202	59,25 év (31–84 év)	9,8 év
Összesen	504	437	56,8	

5. táblázat

eredeti közlemény

Elégedett:	Arthrosis n (%)		Rheumatoid arthritis n (%)	
	6. hét	12. hét	6. hét	12. hét
1. Általában az ízületi betegség Kezelésével				
Orvos	190 (73,6)	190 (76,6)	157 (67,4)	161 (74,9)
Beteg	189 (73,2)	179 (72,1)	158 (67,9)	150 (69,8)
2. A gyomorpanaszok Tolerálhatóságával				
Orvos	237 (91,9)	236 (95,1)	208 (89,2)	203 (94,5)
Beteg	240 (93,1)	242 (97,2)	208 (89,2)	199 (92,5)
3. A napi teendők ellátásának Képességével				
Orvos	209 (81,0)	200 (80,6)	172 (73,8)	169 (78,5)
Beteg	201 (77,9)	197 (79,4)	176 (75,5)	159 (74,0)

értékelté nagyon jó, vagy jó állapotúnak önmagát a kezelés után, a klinikai státusz és tünetek tekintetében. A vizsgálok általános megítélése a betegekről ezzel megegyezett: a nagyon jó, vagy jó állapotúnak minősített betegek aránya szintén magas volt (6. táblázat).

A celecoxib hatásának megítélése

A kezelés hatásával való elégedettség felmérése során a 7. táblázatban látható adatokat rögzítették (a statisztikailag szignifikáns különbség vastaggal szedve).

Mindkét betegcsoportban az orvosok és a betegek közel háromnegyede volt elégedett a celecoxib fájdalomcsillapító hatásával.

Az arthrosisos betegcsoportban az orvosok véleménye alapján a két vizit közötti javulás mértéke szignifikáns volt. Az RA-s betegcsoportban mind az orvosok, mind a betegek szerint nőtt az elégedettség a fájdalomcsillapító hatással.

Megbeszélés

A Pfizer Kft. által szponzorált, 504 beteget magába foglaló nyílt, nem összehasonlító multicentrikus vizsgálat Magyarországon az első, mely nagyobb létszámú betegcsoporton értékelté a celecoxib biztonságát és hatékonyságát.

Az arthrosisban és rheumatoid arthritisben szenvedő betegek és vizsgálok túlnyomó többsége elégedett vagy nagyon elégedett volt az ízületi betegség kezelésével. Az RA betegcsoportban a kezelés hatékonysága, azaz a fájdalomcsökkentés megítélése tekintetében szignifikáns javulást tapasztaltak.

A vizsgálati gyógyszerrel esetleg kapcsolatba hoz-

ható nemkívánatos események közül a gasztrointesztinális panaszok, a szédülés, az ízületi fájdalom fokozódása és a – főleg bőrre lokalizálódó – allergiás panaszok voltak a leggyakoribbak. A gyomorpanaszok tolerálhatóságával mindkét betegcsoportban az orvosok és a betegek megelégedettsége egyaránt magas volt. Az arthrosisos betegcsoportban a gyomorpanaszok javulása tekintetében a 3. vizit idejére szignifikáns javulást észleltek. Az egyidejű gyógyszerelés változásával kapcsolatban az arthrosisban szenvedő betegek esetén kiemelhető a kezdeti famotidin, ranitidin, omeprazol szedése – mely gyógyszereket a 2. vizit idején már nem említene a betegek. Érdemes megjegyezni, hogy a két betegcsoportban összesen két, a kezelés megszakítását igénylő pitvarfibrilláció, egy enyhe, nem definiált szívpanasz, illetve egy extraszisztole eset fordult elő, amely a betegek átlagos életkorát, illetve magas számát tekintve nem haladja meg az átlagpopuláció értékeit. A vizsgálok ezen a panaszok egyikét sem hozták kapcsolatba a vizsgálati gyógyszer adásával.

A magyar vizsgálat eredményeinek aktualitását hangsúlyozza a coxibterápia dinamikusan változó szakmai megítélése is.¹⁻¹¹ A közelmúltban bizonyos, főleg rofecoxibbal kapcsolatos klinikai vizsgálatok eredményeként az EMEA döntése szerint minden COX-2 gátló és nemszteroid gyulladásgátló potenciális kardiovaszkuláris kockázatát az alkalmazási előírásban ellenjavallatként és különleges figyelmeztetésként is fel kell tüntetni. A rizikó mértékének vizsgálata, egyben a coxibok csoport- illetve egyedi hatásának definiálása jelenleg is folyik, így érdeklődésre tarthatnak számot a közelmúltban végzett metaanalízisek következtetései. Ilyen meta-

6. táblázat

	Arthrosis n (%)		Rheumatoid arthritis n (%)	
	6. hét	12. hét	6. hét	12. hét
Az általános állapot nagyon jó vagy jó				
A beteg véleménye	193 (75,2)	180 (72,3)	157 (67,4)	150 (69,7)
Az orvos véleménye	194 (74,8)	193 (77,5)	165 (70,8)	151 (70,2)

Elégedett	Arthrosis n (%)		Rheumatoid arthritis n (%)	
	6. hét	12. hét	6. hét	12. hét
A fájdalomcsillapítással, melyet az ízületi betegség kezelése nyújtott				
Orvos	192 (74,3)	193 (77,9)	168 (72,2)	161 (74,9)
Beteg	185 (71,7)	175 (70,6)	154 (66,1)	151 (70,3)

analízist publikáltak 41 randomizált, parallel csoportos összehasonlító klinikai vizsgálat eredménye alapján, a celecoxib kardiovaszkuláris rizikóját illetően. A vizsgálatokban összesen 44 308, átlagosan 60.0 éves korú beteg szerepelt, közülük 24 933 kapott celecoxib kezelést. Az elemzés szerint a súlyos t/romboemboliás és kardiovaszkuláris nemkívánatos események, a miocardiális tromboemboliás, cerebrovaszkuláris és perifériás vaszkuláris események, miocardiális infarktus és a stroke előfordulása a celecoxib csoportban hasonló volt a placebo csoporthoz. A nemkívánatos események a 200 mg/nap celecoxib dózissnál többet szedők esetén is hasonló volt a nem szelektív NSAID szedők csoportjához képest¹³. Ezt a megfigyelést támasztja alá a 2003-ban White és munkatársai által az *American Journal of Cardiology*-ban publikált, 15 kontrolllos, randomizált, közel 30 000 betegen végzett klinikai vizsgálat adatain alapuló metaanalízis konklúziója is¹⁴. Jelen vizsgálatban nem tapasztalták a kardiovaszkuláris rizikó növekedését.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az arthrosis és rheumatoid arthritis terén a fájdalomcsillapítás újabb választható eszközei a coxibok. Jelen magyarországi vizsgálat az első multicentrikus, nagyobb betegszámú tanulmány, amely a celecoxib tolerabilitását és klinikai hatékonyságát vizsgálta. 504 beteg (96 férfi, 408 nő) esetében. Kiemelhető, hogy szemben a gyógyszer tanulmányok betegválasztási rendszerével, ebben a tanulmányban „természethű körülmények között” történt a felmérés, hiszen nem egy előválogatott klinikai betegcsoportról van szó, hanem akiknél az orvos döntött így, mert elégedetlen volt a korábbi kezeléssel.

A celecoxib tolerabilitása megfelelt a gyógyszer alkalmazási előírataiban szereplő mellékhatás profilnak. A kérdőívek eredményei az artrózzis betegek csoportjában *gyomorpanaszok javulása* tekintetében, a RA betegcsoportban pedig a *kezelés és fájdalomcsökkentés megítélése* vonatkozásában jeleztek szignifikáns változást. A vizsgálat során a celecoxibot szedő betegek döntő többsége elégedett volt a kezeléssel és egyik kezelési csoportban sem mutattak fokozott gasztrointesztinális vagy kardiovaszkuláris kockázatot.

*A vizsgálatban résztvevő reumatológus és ortopéd szakorvos kollégák:

Dr. Anton Krisztina (Hajdúböszörmény), Dr. Bartos Géza (Budapest), Dr. Bihari Zsuzsa (Cegléd), Dr. Budai-Bock László (Budapest), Dr. Búza Bernadett (Sopron), Dr. Cserhádi Györgyi (Debrecen), Dr. Drescher Edit (Veszprém), Dr. Farkas Erzsébet (Pécs), Dr. Farkas Zsuzsanna (Zalaegerszeg), Dr. Ferenczi Gizella (Budapest), Dr. Forrai Katalin (Budapest), Dr. Gálfi Csaba (Komló), Dr. Gáspár Erzsébet (Ózd), Dr. Gáspár Mária (Szeged), Dr. Gömöri Edina (Gyula), Dr. Gulácsi Erzsébet (Budapest), Dr. Hatházy Péter (Salgotarján), Dr.

Karageorgiu Lefki (Budapest), Dr. Kormos Ildikó (Szolnok), Dr. Kovács Lajos (Mezőkövesd), Dr. Kozma László (Zalaegerszeg), Dr. Kucsera Klára (Budapest), Dr. Marafkó Csaba (Győr), Dr. Maros Magdolna (Harkány), Dr. Matáfn Ágnes (Keszthely), Dr. Mercs Genovéva (Tata), Dr. Nemes Tibor (Győr), Dr. Németh Eleonóra (Komárom), Dr. Pap János (Zalaegerszeg), Dr. Perjesi Zsuzsanna (Békéscsaba), Dr. Pintér Csaba (Veszprém), Dr. Podlovics Ágota (Budapest), Dr. Prikler Judit (Budapest), Dr. Rattay Katalin (Szeged), Dr. Sándor Ildikó (Kapuvár), Dr. Schreithofer Lajos (Ajka), Dr. Sillinger Tamás (Székesfehérvár), Dr. Sima Ferenc (Szekszárd), Dr. Siska Ildikó (Eger), Dr. Szabó Andrea (Budapest), Dr. Szabó Katalin (Budapest), Dr. Szabó Tamás (Kiskunhalas), Dr. Székely Gabriella (Vác), Dr. Székely Mária (Budapest), Dr. Széll Sára (Makó), Dr. Szjártó Katalin (Pécs), Dr. Toronyi Erzsébet (Siófok), Dr. Tóth László (Nyíregyháza), Dr. Tugyi Klára (Budapest), Dr. Ujvári Adrienne (Budapest), Dr. Varga Judit (Szeged), Dr. Varju Tibor (Nyíregyháza), Dr. Vass Éva (Gödöllő), Dr. Zaka Rozália (Dunaújváros)

A statisztikai vizsgálatokat végezte: Jánosi István, Planiméter Kft, Budapest

IRODALOM

1. Cryer B. NSAID-Associated Deaths: The Rise and Fall of NSAID-Associated GI Mortality. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1694-5.
2. Hippisley-Cox J. et al. Coupland. Risk of myocardial infarction in patients taking COX-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 2005;330:1366-70. doi: 10.1136/bmj.330.7504.1366.
3. Kimmel SF. et al. Patients Exposed to Rofecoxib and Celecoxib have Different Odds of Nonfatal Myocardial Infarction. *Ann. Intern. Med.* 2005;142:157-64.
4. Moore RA. et al. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports *Arthritis Res & Ther* 2005; 7:R644-R5.
5. Fadia T. et al: Selective Cyclooxygenase-2 Inhibition and Cardiovascular Effects. An Observational Study of a Medicaid Population *Arch Intern. Med* 2005;165(24):181-6.
6. Solomon D H. Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Cardiovascular Events *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52(7):1968-78.
7. Solomon DH. et al. Relationship Between COX-2 Specific Inhibitors and Hypertension *Hypertension*. 2004; 44:1-6.
8. Solomon DH. et al. Relationship Between Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Acute Myocardial Infarction in Older Adults *Circulation*. 2004;109:2068-73.
9. Solomon SD. et al. Cardiovascular Risk Associated with Celecoxib in a Clinical Trial for Colorectal Adenoma Prevention *NEJM* 2005;352:1071-80.
10. Sower J.R. et al. The Effects of Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Nonsteroidal Anti-inflammatory Therapy on 24-Hour Blood Pressure in Patients With Hypertension, Osteoarthritis, and Type 2 Diabetes Mellitus *Arch Intern. Med* 2005;165:161-8.
11. Topol EJ. Arthritis Medicines and Cardiovascular Events—"House of Coxibs" *JAMA* 2005;293(3).
12. Silverstein FE. 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: 1247-55.
13. FDA Advisory Committee Briefing Document. Celecoxib and valdecoxib cardiovascular safety. February 16-18, 2005. Available at: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4090B1_03_Pfizer-Celebrex-Bextra.pdf. Accessed July 26, 2005.
14. White WB. et al. Cardiovascular thrombotic events in arthritis trials of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib. *Am J Cardiol* 2003;92:411-418