

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

COX-2 İNHİBİTÖRLERİNİN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ

R. Nergiz ÖZŞAHİN

FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
TEZSİZ YÜKSEKLİSANS
DÖNEM PROJESİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Tanju ÖZÇELİKAY

2007 - ANKARA

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmakoloji Tezsiz Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Dönem Projesi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 26/ 01/ 2007

Jüri Başkanı
Prof. Dr. V. Melih ALTAN
Ankara Üniversitesi

Üye
Prof. Dr. Nurettin ABACIOĞLU
Gazi Üniversitesi

Üye
Prof. Dr. Tanju ÖZÇELİKAY
Ankara Üniversitesi

Üye
Prof. Dr. Gülgün OZANSOY
Ankara Üniversitesi

Üye
Prof. Dr. Bülent GÜMÜŞEL
Hacettepe Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ÖNSÖZ.....	v
SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER.....	viii
ÇİZELGELER	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. YÖNTEM ve GEREÇLER.....	3
2.1 ANTIİFLAMATUVAR İLAÇLAR.....	3
2.1.1 NSAİİ'ler ve Etki Mekanizmaları	3
2.1.2 Siklooksijenaz Enzimlerinin Yapısı ve Fizyopatolojik Önemi	7
2.1.3 NSAİİ Kullanımının Neden Olduğu Gastrointestinal Bozukluklar	12
2.1.4 İnflamasyonda COX-2'nin İnhibisyonu	13
3. BULGULAR	18
3.1 SELEKTİF COX-2 İNHİBİTÖRLERİ	18
3.1.1 Rofekoksib.....	19
3.1.1.1 Farmakokinetik Özellikler	20
3.1.1.1.1 Absorpsiyon	20
3.1.1.1.2 Dağılım	20
3.1.1.1.3 Metabolizma	21
3.1.1.1.4 Atılım	21
3.1.1.2 Endikasyonlar	21
3.1.1.3 Klinik Çalışmalar.....	22
3.1.1.4 Kontrendikasyonlar.....	26
3.1.1.5 Uyarılar/Önlemler	26
3.1.1.6 Yan Etkiler	30
3.1.1.7 İlaç Etkileşimleri.....	31
3.1.2 Selekoksib	33
3.1.2.1 Farmakokinetik Özellikleri.....	34
3.1.2.1.1 Absorpsiyon	34
3.1.2.1.2 Dağılım	34
3.1.2.1.3 Metabolizma	35
3.1.2.1.5 Atılım	35
3.1.2.2 Endikasyonları	35
3.1.2.2.1 Osteoartritte Selekoksibin Etkinliği.....	36
3.1.2.2.2 Romatoid Artritte Selekoksibin Etkinliği	36

3.1.2.3 Klinik Çalışmalar.....	37
3.1.2.3.1 Klinik Çalışmalarda Selekoksibin GI Tolere Edilebilirliği ve Güvenilirliği	37
3.1.2.3.2 Selekoksibin Uzun-dönem sonuçlu çalışmaları.....	39
3.1.2.3.3 Renal ve Kardiyovasküler Güvenilirlik ve Yaşlılarda Selekoksib Kullanımı	40
3.1.2.3.4 Ailesel Adenomatöz Polip (FAP) li Hastalarda Selekoksib.....	42
3.1.2.4 Kontrendikasyonları.....	43
3.1.2.5 Uyarılar/Önlemler	43
3.1.2.6 İlaç Etkileşimleri.....	44
3.1.3 İkinci Grup Selektif COX-2 İnhibitörlerinin Klinik Farmakolojisi (Etorikoksib, Valdekoksib, Parekoksib, Lumirakoksib).....	44
3.1.3.1 Farmakodinamik Özellikleri	46
3.1.3.2 Farmakokinetik Özellikleri.....	47
3.1.3.3 İlaç Etkileşimleri.....	49
3.1.3.4 Klinik Etkinlikleri.....	51
3.1.3.5 Güvenilirlikleri ve Tolere Edilebilirlikleri.....	55
3.1.3.5.1 Gastrointestinal.....	55
3.1.3.5.2 Renovasküler.....	57
3.1.4 Rofekoksib, Selekoksib ve İkinci Grup Selektif COX-2 İnhibitörlerinin Kardiyovasküler Etkileri	58
3.1.5 Kanseri ve NSAİİ'ler	72
4.TARTIŞMA.....	77
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	81
ÖZET	82
SUMMARY	83
KAYNAKLAR	84
ÖZGEÇMİŞ	104

ÖNSÖZ

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), tedavide en sık kullanılan ilaç gruplarından biridir. İlaç kullanımında güvenilirlik, önemli bir faktördür. Klasik NSAİİ'lerin gastrointestinal yan tesirlere neden olduğu birçok klinik çalışma ile doğrulanmıştır. Siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri, bu yan tesirleri oluşturmada antiinflammatuvar etki elde etmek için geliştirilmişlerdir ve kısa zamanda sık reçetelenen ilaçlar arasında yerlerini almışlardır.

COX-2 inhibitörleri ile yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, gastrointestinal güvenilirliklerinin yanında; beklenmeyen kardiyovasküler yan tesirlerini de işaret etmiştir. Klinik bulgular sonucunda, bu grupta yer alan bazı ilaçlar, birçok ülkede geri çekilmiştir.

Bu araştırmada, COX-2 inhibitörlerinin bulunuşunun, farmakoloik özelliklerinin, diğer NSAİİ'lara göre üstün ve zayıf özelliklerinin araştırılması, bu ilaçlarla yapılan klinik çalışmaların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Öncelikle danışman hocam Prof. Dr.Tanju Özçelikay'a, tüm farmakoloji anabilim dalı üyelerine, benden manevi desteğini esirgemeyen aileme ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA	Araşidonik asit
ADE	Anjiyotensin Dönüştürü Enzim
ADAPT	The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial"
ADP	Adenozin difosfat
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome (Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu)
ALT	Alanin aminotrasferaz
Ang II	Anjiyotensin II
aPC	Aktive olmuş protein C
APC	Adenoma Prevention with Celecoxib
APPROVe	Adenomatous Polyp Prevention On Vioxx
AST	Aspartat aminotransferaz
ATP	Adenozin trifosfat
BK	Bradikinin
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
CLASS	Celecoxib Long Term Arthritis Safety Study
C _{maks}	Bir ilacın kanda gözlenen en yüksek konsantrasyonu
COX	Siklooksijenaz, prostaglandin G/H sentaz
CYP	Sitokrom P450
EAA	Eğri altında kalan alan
ecNOS	Endotel hücre NOS
EDGE	Etoricoxib versus Diclofenac Sodium Gastrointestinal Evaluation
EMA	Avrupa İlaç Ajansı
FAP	Ailesel adenomatöz polip
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Ajansı
Gİ	Gastrointestinal
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
IC50	Bir ilacın, hedef etkisinin yarısını göstermesi için gerekli olan konsantrasyonu
IL	Interlökin
KB	Kan basıncı
Koksib	Siklooksijenaz-2 inhibitörü
MBF	Medular kan akımı
MEDAL	Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term
MELISSA	Meloksikam ile yapılan uzun-dönemli uluslararası çalışmanın güvenilirlik değerlendirmesi. (Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment)
NSAID	Nonsteroidal antiinflammatory drug
NSAİİ	Nonsteroidal ilaç
OA	Osteoartrit
PG	Prostaglandin
PGI ₂	Prostasiklin, Prostaglandin I ₂
PGIM	Stabil PGI ₂ metaboliti olan ürünler 2,3-dinor 6-ketoPGF _{1α}
POB	Perforasyon, obstrüksiyon ve kanama
PreSAP	Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps

PÜK	Perforasyon, ülser, kanama
RA	Romatoit artrit
RAS	Renin-anjiyotensin sistemi
RKA	Renal Kan akışı
SR	Yavaş salım (Slow release)
SELECT	COX'un ihnibe edilmesi tedavisinin güvenilirlik ve etkinliğinin değerlendirilmesi. Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX- inhibiting Therapies
SRS-A	Slow reacting substance (lökotrien karışımı olarak tanımlanan anafilakside yavaş etki eden madde)
TARGET	Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial
TM	Trombomodulin
T_{maks}	Bir ilaç kandaki en yüksek konsantrasyonuna ulaşana kadar gerekli süre
$T_{1/2}$	Bir ilacın plasmada bulunan miktarının yarıya inmesi için geçen süre
TNF	Tümör nekroz faktörü
Tx	Tromboksan
Vd	Dağılım hacmi
Vd_{ss}	Kararlı fazda dağılım hacmi
VIGOR	Vioxx Gastrointestinal Clinical Outcomes Research

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Prostanoid sentez yolağı ve spesifik reseptörleri. (Patrignani ve ark., 2004).....	6
Şekil 2.2. Selektif COX-2 inhibitörlerinin substrat bağlayıcı kanallarının yapısal farkları. (Grosser ve ark., 2006)	8
Şekil 2.3. NSAİİ'ler ve COX-2 inhibitörleri ile COX-1 ve COX-2 inhibisyonunun farmakolojik etkileri. (Patrignani ve ark., 2004)	12
Şekil 3.1. (Burke ve ark., 2006) Seçici COX-2 inhibitörlerinin kimyasal yapıları	19
Şekil 3.2. COX izozimlerinin kardiyovasküler (A ve C) ve renal (B) biyolojideki rolleri. (Grosser ve ark., 2006)	60
Şekil 3.3. COX inhibisyonunun seçicilik spektrumu. (Grosser ve ark., 2006)..	65
Şekil 3.4. Farklı derecelerdeki COX seçiciliğinin etkileri. (Grosser ve ark., 2006).	66

ÇİZELGELER

Çizelge 3.1. Tedavi gruplarında Gİ Olay İnsidansı (Bombardier ve ark., 2000).....	23
Çizelge 3.2. Doğrulanmış Üst Gİ Olay İnsidansı (Bombardier ve ark., 2000).....	24
Çizelge 3.3. Koksiblerin Farmakodinamik ve Farmakokinetik Özellikleri (Patrignani ve ark., 2004).....	47
Çizelge 3.4 Valdekoksibin klinik etkinliği (Patrignani ve ark., 2004).....	51
Çizelge 3.5. Parekoksibin klinik etkinliği (Patrignani ve ark., 2004)	52
Çizelge 3.6. Etorikoksibin Klinik Etkinliği (Patrignani ve ark., 2004)	53
Çizelge 3.7. Lumirakoksibin Klinik Etkinliği (Patrignani ve ark., 2004).....	54
Çizelge 3.8. COX-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler riskini araştıran çalışmalar. www.citizen.org, 2005.....	68

1. GİRİŞ

Non-steroidal (steroid-olmayan) antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) günümüzde analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkiye sahip olan ve özellikle romatoid artrit (RA) ve osteoartrit (OA) gibi genellikle inflamasyona bağlı hastalıkların tedavisinde uzun süre kullanılması gereken ilaç grubudur. Buna karşın, bu grup ilaçların büyük çoğunluğu gastrointestinal (Gİ) sistemde önemli yan tesirler oluşturabilmektedir. NSAİİ'ler yararlı ve zararlı etkilerini prostanooid sentezini azaltarak gösterirler.

Prostaglandin(PG)lerin fizyolojik etkileri ve inflamasyondaki rolleri saptandıktan sonra, 1971 yılında NSAİİ'lerin antianflamatuvar, antipiretik ve analjezik etkilerinin siklooksijenaz (COX) enziminin inhibisyonu sonucu olduğu belirlenmiştir. COX enzimi, hücre membranda çeşitli faktörlerin etkisiyle fosfolipidlerden koparılan araşidonik asidi metabolize ederek prostanooidlere dönüştürmektedir. 1990'ların başına kadar tek tip olduğu düşünülen COX enziminin, gelişen moleküler biyoloji teknikleri ile farklı genler tarafından sentez edilen iki izoformunun olduğu kanıtlanmış ve COX-1 (yapısal COX) ve COX-2 (uyarılabilen COX) tipleri tanımlanmıştır. Her iki izoform da doku ve organlarda farklı düzeylerde oluşmaktadır. Bu durum aynı mediyatörlerin oluşmasına karşın, bunların işlevlerinin farklı olduğunu düşündürmüştür. COX-1 enzimi normal şartlar altında çeşitli dokularda gerekli PG'lerin sentezini sağlamaktadır. Ağrı ve inflamasyonda rolü bulunmamaktadır. COX-2 ise yaralanmadan kısa bir süre sonra hasarlı dokuda oluşur ve inflamasyondan sorumlu PG'lerin aşırı miktarda sentezlenmesine neden olur. Bununla birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalar COX-1 ve COX-2'nin patofizyolojik olaylardaki rolü konusunda kesin bir ayrım olmadığını ortaya koymuştur. Yani COX-1 ve COX-2 sadece fizyolojik olayların düzenlenmesinde değil, aynı zamanda inflamasyonda rol alan PG'lerin sentezinde de rol oynamaktadır.

Bugün tedavide kullanılan NSAİİ'lerin çoğu COX-1 ve COX-2 enziminlerini selektif olmadan inhibe ederek PG sentezini önlemektedirler. Ancak yapılan çalışmalar COX-1 enzimi inhibisyonunun Gİ sistemdeki bazı yararlı PG'lerin sentezini önleyerek ciddi yan etkilere yol açtığını göstermiştir. Bu nedenle, selektif COX-2 inhibitörlerinin teorik olarak Gİ sistemde COX-1 aktivitesini etkilemeksizin inflamatuvar PG'lerin sentezini önleyebileceği ve Gİ yan tesirlere neden olmayacağı

düşünülmüştür. Bu amaçla sentezlenen selektif COX-2 inhibitörlerinden ilki 1999 yılında piyasaya çıkarılan rofekoksibtir. Daha sonra selekoksib, valdeokoksib, etorikoksib, lumirakoksib ve parekoksib geliştirilmiştir. İlk piyasaya çıktıklarında seçici olmayan NSAİİ'ler ile karşılaştırıldığında düşük GI yan tesir riski nedeniyle sıkça reçete edilen bu grup ilaçların daha sonra miyokard infarktüsü yapma riski olduğu belirlenmiştir. Bunun sonucu olarak üretici firma 2004 yılında rofekoksibin piyasadan çekilmesi gerektiğini duyurmuştur. Bu olay tüm dünyada büyük yankı uyandırmıştır. Öte yandan yakın zamandaki bulgular selektif COX-2 inhibitörlerinin kanser tedavisinde yararlı olabileceği konusunda bir tartışma başlatmıştır. Günümüzde söz konusu ilaç grubu üzerinde çalışmalar devam etmekte olup bu ilaçların yarar-zarar ilişkisi tartışılmaktadır.

Bu çalışmada COX-2 inhibitörlerinin farmakolojik etki mekanizmaları, bu grup ilaçlarla yapılan klinik çalışmalar incelenerek, günümüzde ve gelecekteki kullanımları değerlendirilmektedir.

2. YÖNTEM ve GEREÇLER

2.1 Antiinflamatuvar İlaçlar

2.1.1 NSAİİ'ler ve Etki Mekanizmaları

NSAİİ'ler narkotik analjezikler dışında kalan ve steroid yapısında olmayan aspirin, asetaminofen (parasetamol) ve öteki antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik ilaçlardır. NSAİİ'ler farklı kimyasal yapılara sahip olmalarına karşın, benzer terapötik etki ve yan tesirler oluşturmaktadırlar. Kimyasal yapılarına göre NSAİİ'ler aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir (Brune ve ark., 2006):

1. Salisilatlar (Aspirin, Diflunisal)
2. Paraaminofenol türevleri (Asetaminofen)
3. Asetik asid türevleri (Indometazin, Sulindak, Etodolak, Mefenamik asid, Meklofenamatlar, Flufenamik asid, Ketorolak, Diklofenak)
4. Propiyonik asid türevleri (Ibuprofen, Naproksen, Fenoprofen, Ketoprofen, Flurbiprofen, Oksaprozin)
5. Enolik asid türevleri (Piroksicam, Meloksikam, Nabumeton)
6. Selektif COX-2 inhibitörleri (Rofekoksib, Selekoksib, Valdekoksib, Parekoksib, Etorikoksib, Lumirakoksib).

Aspirin dışındaki NSAİİ'ler COX enzimine reversibl olarak bağlanırlar. NSAİİ'lerin büyük bir kısmı analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkiye sahiptir. Ancak parasetamol terapötik dozlarda kullanıldığında antiinflamatuvar etki göstermez. Bu nedenle Gİ yan tesir yapma olasılığı öteki NSAİİ'lere göre daha düşüktür.

1971 den önce, aspirin benzeri ilaçların antiinflamatuvar steroidlerden farklı kalitatif ve kantitatif etki yaratmalarının dışında, gerçek etki mekanizmaları hakkında çok az şey biliniyordu. Bununla birlikte aynı yıllarda, bu ilaçların okdisatif fosforilasyonu önlediği (Whithouse ve Halsan, 1992) ve birçok salisilatın, özellikle piridin nükleotidlerine bağlı dehidrogenaz enzimlerini (Hines ve Smith, 1964; Smith ve ark., 1964), protein ve RNA biyosentezinde yer alan birçok kilit enzim gibi, bazı

aminotransferazları (Gould BJ, Smith MJH, 1965a) ve dekarboksilazları (Gould ve Smith, 1965b) inhibe ettiği gözlenmiştir (Weiss ve ark.,1962). Ancak, ilaçların enzim inhibisyonu için gereken miktarının tedaviden sonra plazmada bulunan doğal konsantrasyonlarından daha yüksek olması, söz konusu enzimlerin herhangi birinin inhibisyonu ile aspirin ve benzeri ilaçların antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkileri arasında inandırıcı bir ilişki kurulamamasına neden olmuştur (Whitehouse, 1965).

Daha sonra Harry Collier, ağrı, ateş ve inflamasyonun fizyolojik defans mekanizmasının normal işlevini önlediği için aspirin'i antidefansif ilaç olarak adlandırmıştır (Collier, 1963; Collier,1969). Araştırmacılar, aspirin ile tedavi edilen deney hayvanlarında bradikinin (Collier ve Shorley, 1960), ATP (Collier ve ark., 1966) veya SRS-A (lökotrien karışımı olarak tanımlanan anafilakside yavaş etki eden madde) (Berry ve Collier, 1964) ile ortaya çıkan bronkokonstrüksiyonun önlendiğini göstermelerine karşın, bu yanıtın aspirin ile nasıl inhibe edildiği açıklanamamıştır. Collier başlangıçta, bu ajanlara olan spazmojenik yanıtta 'A reseptörleri'nin (aspirin benzeri ilaçlarla bloke edilebilen) rol aldığını öne sürmüştü. Bu görüşüne karşın (Collier ve Sweatman, 1968), daha sonra bu görüşünden vazgeçmiş ve değişik endojenlere bağlı farklı yanıtlarda farklı derecelerde yer alan bazı alt hücrel mekanizmaların inhibisyonu ile etki elde edildiğini ileri sürmüştür.

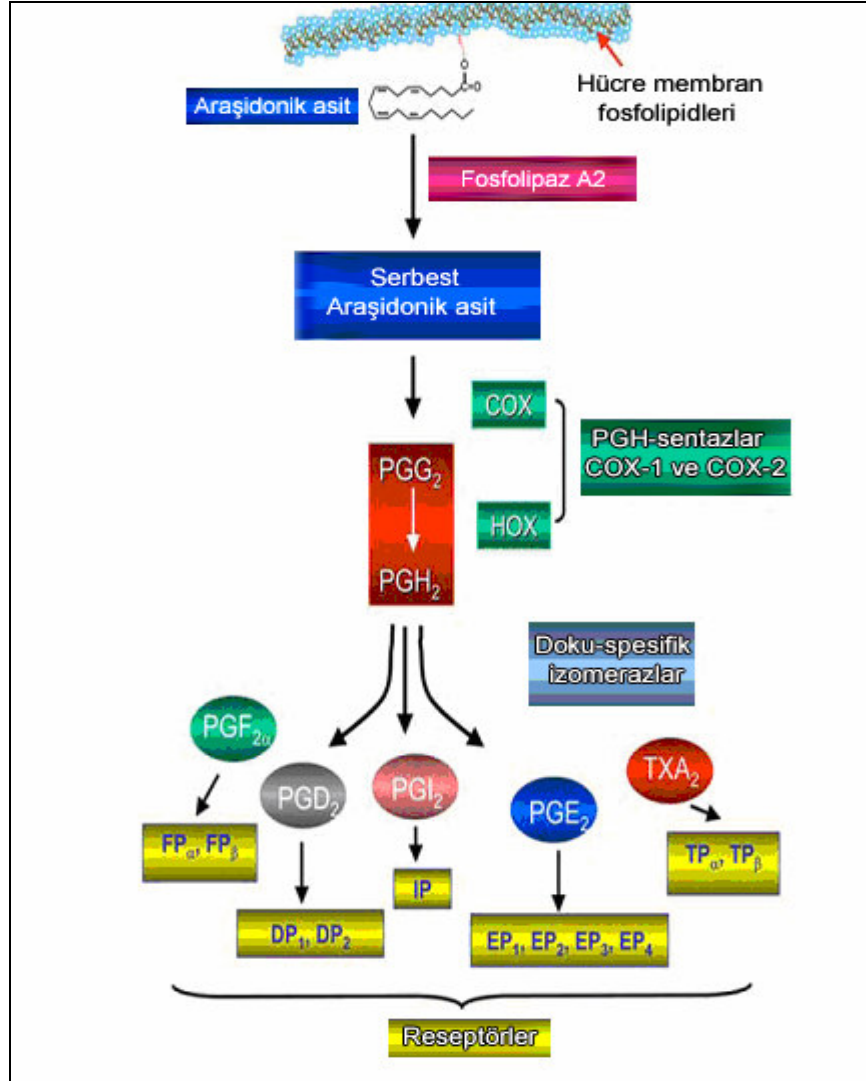
John Vane ve ark. (1971) aspirin ve indometazinin düşük konsantrasyonlarda PG sentezini inhibe ettiğini göstermişlerdir. Aynı yılda PG'lerin ateş ve inflamasyonun patogeneğinde rolü olduğu konusunda deliller bulunmuştur. Sonraki gözlemler hasara uğrayan hücrelerde PG salımı olduğunu, aspirin ve öteki NSAİİ'lerin bütün hücre tiplerinde bu salımı inhibe ettiğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, aspirin ve klasik NSAİİ'ler genellikle eikozanoidler (lökotrienler) gibi öteki inflamatuvar mediyatörlerin sentezini inhibe etmemektedirler.

NSAİİ'ler antianflamatuvar, antipiretik ve analjezik etkilerini PG sentezinde rol oynayan COX enzimini (prostaglandin G/H sentaz) inhibe ederek göstermektedirler. PG sentezi hücre membranının yapısında bulunan fosfolipidlerden fosfolipaz-A₂ enzimi aracılığı ile oluşan araşidonik asitten başlamaktadır. COX, bulunduğu hücrede araşidonik asidi siklik endoperoksidler olan PGG₂ ve sonra PGH₂'ye

dönüştürmektedir. Endoperoksidler de sentezlendikleri hücrelerde spesifik olarak farklı prostanoidlere (PG'ler, tromboksan ve prostasiklin) çevrilirler (Symith ve ark., 2006) (Şekil 2.1).

PG'lerin tümü gözönüne alındığında çok sayıda değişik etkilere sahip oldukları görülür. Genel kural olarak, PG'lerin çoğu damar düz kaslarını gevşetir, öteki yapıların düz kaslarını ise kasarlar. PG'lerin fizyolojik ve farmakolojik etkileri aşağıdaki şekilde sıralanabilir:

1. **Kardiyovasküler sistem:** PGE'ler ve prostasiklin güçlü vazodilatör etki gösterir ve kan basıncını düşürür. Trombosit agregasyonunu önler.
2. **Üreme Sistemi:** PGF_{2α} uterus düz kasını kasar. Bu nedenle primer dismenore oluşumundan sorumlu tutulmaktadır.
3. **Gastrointestinal Kanal:** PGE₁ ve PGE₂ mide asit salgısını inhibe eder. Gerek bazal asit salgısını gerekse çeşitli faktörler tarafından (yemek, vagal stimülasyon, gastrin, histamin, kafein ve insülin gibi) uyarılan salgıları azaltır. PG'ler mide ve barsakta mukus salgısını artırır. PGE'lerin midede gözlenen sitoprotektif (hücre koruyucu) etkisi de vardır. Bu etki hücrenin zedeleyici ve öldürücü etkenlere karşı direncini artırır ve asit salgısının önlenmesi ve mukus artışından farklı bir mekanizma ile oluşur.
4. **Bronşlar:** PGE₁ ve PGE₂ bronş düz kaslarını gevşetir ve bronkodilastasyon yapar.
5. **Santral Sinir Sistemi (SSS):** PG'ler santral sinir sistemini etkileyerek vücut ısısının düzenlenmesini sağlar.
6. **Böbrekler ve İdrar Oluşumu:** PGE₂, PGI₂ böbreklerde güçlü vazodilatör etki yaparak, böbrek kan akımını ve idrar oluşumunu artırır.
7. **Trombositler:** Tromboksan A₂ (TxA₂) trombositlerde sentez edilir. Güçlü vazokonstriktör etkiye sahiptir. Trombositleri aktive ederek, onların agregasyon ve adezyonuna neden olur.



Şekil 2.1. Prostanoid sentez yolağı ve spesifik reseptörleri. 4 çiftli bağ taşıyan 20 karbonlu bir yağ asidi olan Araşidonik asit (AA), fosfolipazların etkisiyle membran fosfolipidlerinden salıverilir ve enzimatik yollarla prostaglandin(PG)_{E2}, PGF_{2α}, PGD₂, prostasiklin (PGI₂) ve tromboksan(TX)_{A2} gibi prostanoidlere metabolize olur. Prostanoid sentezinde, üç enzimatik aşamalı koordinasyonlu aktivite rol oynar: 1) Membran fosfolipidlerinden, fosfolipaz A₂ aracılığıyla AA salımı, 2) PGH-sentazlar (COX-1 ve COX-2) tarafından AA'nın stabil olmayan endoperoksit PGH₂'ye dönüşümü, ve 3) değişik yapılaraya sahip olan ve hücre- ve doku- spesifik bir dağılım gösteren izomerazlar tarafından değişik prostanoidlere metabolize edilmesi. Değişik prostanoidler, G-protein-çiftli rodopsin tip ailesine ait spesifik hücre membran reseptörlerini aktive ederler. (Patrignani ve ark., 2004)

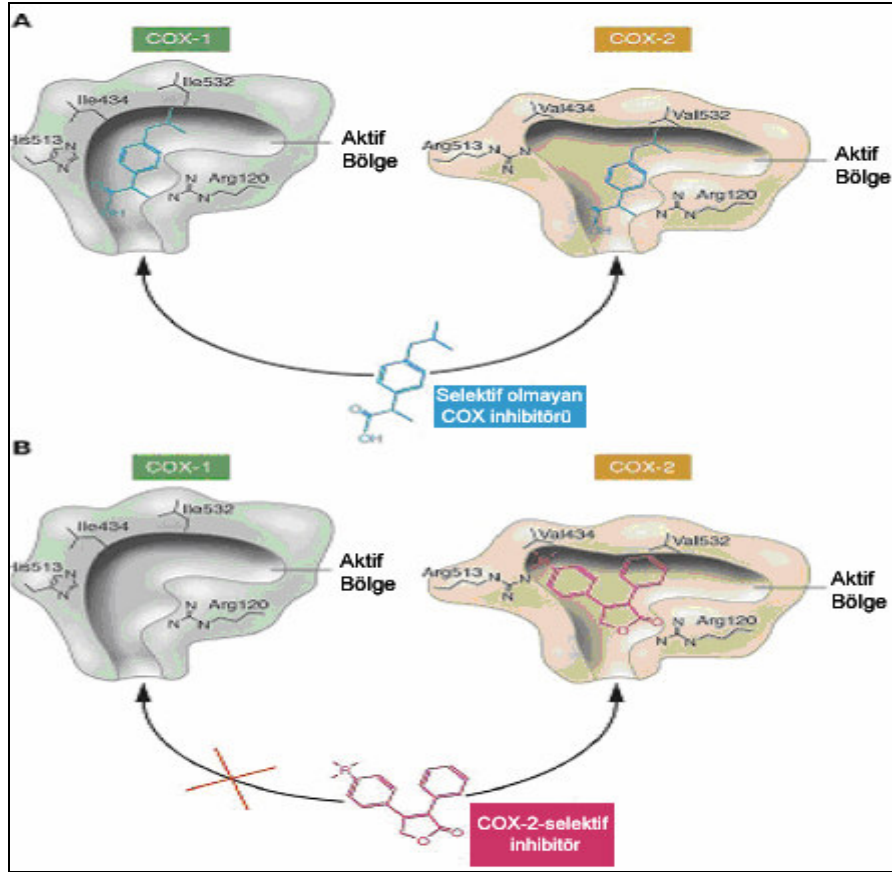
Prostanoidler çok sayıda fizyolojik fonksiyonun (Gİ sistemin korunması, böbreklerde idrar oluşumu, trombosit agregasyonu, uterus düz kasının kasılması gibi) düzenlenmesinde ve inflamasyon ve kanser gibi patolojik durumlarda önemli ölçüde rol oynamaktadırlar (Dubois ve ark.,1998; Patrono ve ark., 2001; Fitzgerald ve ark., 2001, Smith ve Langenbach, 2001).

2.1.2 Siklooksijenaz Enzimlerinin Yapısı ve Fizyopatolojik Önemi

Başlangıçta NSAİİ'lerin tek tip COX enzimini inhibe ettiği düşünülmüştür. Ancak, gelişen moleküler biyoloji teknikleri sonucu 1990'ların başında farklı genler tarafından sentez edilen iki izoformunun olduğu kanıtlanmış ve COX-1 (yapısal, konstitütif) ve COX-2 (uyarılabilen COX) tipleri tanımlanmıştır.

Sentezlerini kontrol eden genlerin uzunluğu çok farklı olmasına karşın, COX-1 ve COX-2 aynı moleküler ağırlığa (70 kilodalton) sahip homodimer enzimlerdir. Her iki izoformun aminoasit dizilişleri birbirine yakın olduğundan yapıları da çok benzerdir. İki izoenzim doğal substrat ve NSAİİ'ler tarafından blokaj için benzer aktif bölgeler taşırlar ve her COX yapısı katalitik alandan membrana bağlandığı alanın dışyüzeyine uzanan bir kanal içermektedir. Ancak, bu bölgedeki bir aminoasidin farklı olması COX-2 enziminde substrat bağlanma yerinin daha geniş ve esnek olmasına yol açmaktadır. Birçok NSAİİ, COX'un aktif bölgesine bağlanmak için arşidonik asit ile yarışır. Sekiz aminoasit kalıntısı, COX kanalına substrat ve inhibitör bağlanması için önemli rol oynar (Joanne ve ark., 2000). Aktif bölgeyi çevreleyen aminoasitler Browner tarafından iç "ilk kabuk"a ait (inhibitörlerle direkt temas halinde olan kalıntılar) veya inhibitörlerle direkt temasta bulunmayan "ikinci kabuk" kalıntılarına ait olarak tanımlanmıştır (Browner, 1998).

Substrat olan araşidonik asit, aktif bölgeye bir hidrofobik kanal vasıtasıyla (COX channel) geçiş sağlar ve NSAİİ'ler COX-1 ve COX-2'nin COX kanalını kapattıkları için prostanoid biyosentezini önlerler (Picot ve ark., 1994; Kurumbail ve ark., 1996). COX-2, COX-1'den farklı olarak , hidrofobik kanalın uzantısı olan ve geçişe izin veren bir yan cep taşır (Kurumbail ve ark., 1996; Luong ve ark, 1996.). (Şekil 2.2)



Şekil 2.2. Selektif COX-2 inhibitörlerinin substrat bağlayıcı kanallarının yapısal farkları. Val434, Arg513 ve Val523 aminoasit kalıntıları, COX-2'de bir yan cep oluşturur. Bu yan cep COX-1'in yapısında bulunmamaktadır. (A) Seçici olmayan inhibitörler, iki izoformun da bağlanma bölgesine geçiş yapabilirler. Ile434, His532, ve Ile532; COX-1'in daha hacimli kalıntıları, COX-2 inhibitörlerinin hacimli yan zincirlerinin geçişini tıkar. (Grosser ve ark., 2006)

COX-1 ve COX-2 arasındaki en önemli fark COX-1'in esas olarak normal hücreler ve dokularda sürekli sentez edilmesi nedeniyle her zaman var olmasıdır. COX-1, mide-barsak kanalının epitel hücrelerinde, damar endotelinde, trombositlerde, böbrek glomerül ve tubulus hücrelerinde ve vezikula seminaliste daha fazla miktarda bulunmaktadır. COX-1'in aktivasyonu damar endotelinde antitrombojenik (Moncada ve ark., 1976), gastrik mukozada ise sitoprotektif (Whittle ve ark., 1980) olan PG'lerin sentezine neden olur. COX-2 ise indüklenebilir (uyarılabilen) bir enzimdir. Endotoksin (bakteriyal lipopolisakkarid), interlekin-1 (IL-1), interlekin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü (TNF) gibi inflamasyon yapan etkenler, çeşitli büyüme faktörleri, endotelin, serotonin ve mekanik bir uyarı olan sürtünme stresi tarafından indüklenir (Fu ve ark., 1990) (Masferrer ve ark., 1990). Bütün bu faktörler COX-2 geninin transkripsiyonu üzerinde artırıcı etki yaparlar. İltihap dokusunda COX-2

ekspresyonunun artması nedeniyle bol miktarda prostanoid oluşur. Sistemik enfeksiyon halinde ise bunların plazma düzeyi daha da artar. Romatoid artrit gibi kas iskelet hastalığında inflamasyon alanında, kolorektal kanser ve diğer bazı kanser türlerinde ve Alzheimer hastalığında beyindeki plaklarda COX-2 düzeyinin önemli ölçüde arttığı saptanmıştır. Bu nedenle, yakın zamana kadar COX-1'in organizma için yararlı, COX-2'nin ise COX-1'den farklı olarak sadece patolojik olaylara katkısı olan ve ilaçlarla inhibe edilmesi gereken siklooksijenaz izoformu olduğu düşünülmüştür. (Fitzpatrick ve Soberman, 2001) . Pekçok faktör COX-2'yi indüklediği halde, sadece kortizol ve glukokortikoid ilaçlar bu enzimin transkripsiyonunu inhibe ederler. Bununla birlikte, COX-2'nin beyin (Yagamata ve ark., 1993), over, vas deferens (Kniss, 1999), böbrek (Haris ve ark., 1994; Ferreri ve ark., 1999), Gİ kanal mukozası ve damar çeperinde fizyolojik fonksiyona katkıda bulunduğu, konstitütif olarak meydana geldiği ve duruma göre indüklendiği saptanmıştır.

COX-1 ve COX-2 arasında çeşitli farklılıklar gösterildikten sonra NSAİİ'lerin her iki izoformu inhibe etme potansiyelleri arasında bir fark olup olmadığı da araştırılmıştır. Bu araştırmaların klinik uygulama ile ilgili önemli bir nedeni COX-2 enziminin inflamasyon sırasında indüklendiğinin anlaşılmasına bağlı olarak NSAİİ'lerin anti-inflamatuvar etkilerinin COX-2 inhibisyonuna, mide kanalındaki irritasyon ve böbrek üzerindeki zararlı etkilerinin ise COX-1'in inhibisyonuna bağlı olduğuna inanılması ve bu nedenle COX-2'yi selektif olarak inhibe eden bir ilacın selektif olmayan NSAİİ'lerden daha güvenli olacağının düşünülmesidir (Vane, 1994; Patrono ve ark.,2001).

Yapılan incelemeler sonucu COX enzimini inhibe eden ilaçlar, bu enzimin iki izoformu üzerindeki etki güçlerine (IC_{50}) göre aşağıdaki üç alt grup şeklinde incelenebilirler:

- (1) Selektif COX-1 inhibitörleri,
- (2) Selektif olmayan NSAİİ'ler,
- (3) selektif COX-2 inhibitörleri.

Kardiyovasküler profilakside kullanılan düşük doz aspirin dışında klinikte kullanılan COX-1'e selektif inhibitör bulunmamaktadır. Bunun dışında halen kullanılan selektif olmayan NSAİİ'lerin çoğu iki enzim arasında belirgin bir seçicilik göstermezler. Bir başka ifadeyle seçici olmayan NSAİİ'ler, terapötik dozlarda, hem COX-1 hem de COX-2'yi inhibe ederler. Bu ilaçların antiinflamatuvar yararları birincil olarak COX-2 inhibisyonundan kaynaklanırken, fizyolojik olayların dengeli sürmesini sağlayan PG'lerin sentezinde rol alan COX-1 inhibisyonu çoğunlukla Gİ toksisiteye neden olur. Geri kalan NSAİİ'lerden meloksikam ve etodolak düşük dozlarda COX-2'yi inhibe etmelerine karşın, yüksek dozlarda bu seçicilikleri kaybolarak COX-1 enzimini de inhibe edebilmektedirler (Vane and Botting, 1996).

Seçici COX-2 inhibisyonu sağlamak için geliştirilmiş olan koksibler, klinikte kullanıldıkları maksimum dozlarda bile COX-1'i inhibe etmedikleri düşünülen ilaçlardır. Bu nedenle Gİ yan tesirler oluşturmaksızın selektif olmayan NSAİİ'lerle karşılaştırılabilir terapötik yararlar gösterebilecekleri kabul edilmiştir (Zaher ve Nasir, 2006). Ancak, yapılan klinik çalışmalar selektif COX-2 inhibitörlerinin de klasik NSAİİ'ler kadar sık olmasa da Gİ yan tesir yaptıklarını ortaya koymaktadır.

NSAİİ'lerin COX-2'ye kıyasla COX-1'e olan aktivite oranları, antiinflamatuvar dozlarda gösterdikleri yan etkilerde gözlenen farklılıkları açıklamaktadır. COX-2'ye en yüksek aktiviteyi gösteren ilaçlar ve daha iyi COX-2/COX-1 aktivite oranına sahip ilaçlar, mide ve böbrekte daha az yan etki göstererek potent antiinflamatuvar etki sağlamaktadırlar. GarciaRodriguez ve Jick (1994) NSAİİ'lerin yan etkileri ile ilgili epidemiyolojik verilerin bir karşılaştırmasını yayınlamışlardır. Piroksikam ve indometazin antiinflamatuvar dozlarda yüksek Gİ toksisite göstermişlerdir. Bu ilaçlar COX-2'ye göre COX-1 üzerinde yüksek bir potent etki göstermektedirler (Vane ve Botting, 1995). Yani epidemiyolojik sonuçlar COX-2/COX-1 oranına göre karşılaştırıldığında, Gİ yan etkilerle COX-2/COX-1 oranı arasında paralel bir ilişki olduğu görülmektedir.

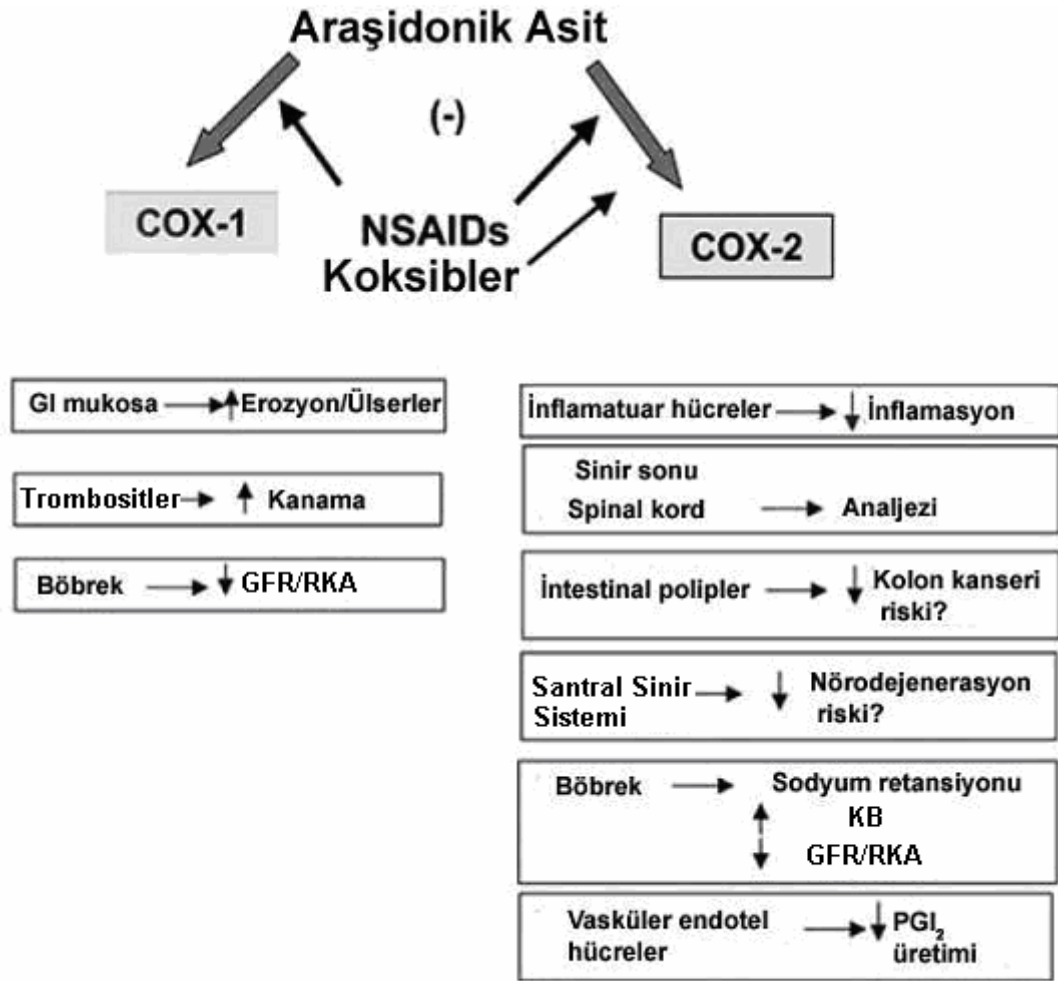
COX-2'nin bulunması birçok araştırmacıyı bu enzimin spesifik inhibitörlerini bulmaya yönlendirmiştir. Needleman ve ark., COX-2 üzerinde COX-1'e göre 1000 kat daha potent etki gösteren inhibitörler geliştirmiştir (Isakson ve ark., 1994). Bunlardan biri olan SC-58635 (selekoksib), diğ ekstraksiyonu uygulamasını takiben orta ila yüksek

şiddetteki ağrıda güçlü bir analjezik etkinlik göstermiştir (Hubbard ve ark., 1996). Ayrıca Merck Frosst L-475337 adında bir selektif COX-2 inhibitörünü açıklamıştır (Chan ve ark., 1995). Bu bileşik de in vitro olarak hayvan modellerinde iyi antiinflamatuvar etki gösteren COX-2'ye 1000 kat daha selektif bir ajandır. Meloksikam COX-2 inhibitör selektivitesine sahip potent bir antiinflamatuvar ilaçtır. RA ve OA'lı hastalarda kullanılmak üzere dünya çapında birçok ülkede onaylanmıştır. Bütün hücrelerde insan rekombinant enzimleri kullanılarak, meloksikam için COX-1'e göre COX-2 (COX-2/COX-1) IC_{50} oranı 0,07 bulunmuştur. Bu oran meloksikamın COX-2'ye daha selektif olduğunu göstermektedir (Churcill ve ark., 1996).

Selektif COX-2 inhibitörleri, yan etkilere neden olmadıklarından daha yüksek dozlarda kullanılabilmelerine rağmen, steroidler kadar potent olamayabilirler. Bunun nedeni PG'lerin kronik inflamasyonda yer alan tek mediyatör olarak gösterilememesidir.

Öte yandan, selektif COX-2 inhibitörlerinin yeni terapötik kullanım alanları için ümit verici sonuçlar bulunmaktadır. Örneğin aspirin kolon kanserinin profilaksisinde etkilidir ve bu durumla bağlantılı olan enzimin COX-2 olduğu bilinmektedir (Thun ve ark., 1991; Eberhart ve ark.,1994). Ayrıca COX-2 inhibitörleri ile Alzheimer hastalığının tedavisi araştırılmaktadır.

Şekil 2.3, geleneksel NSAİİ'ler ve COX-2 inhibitörleri ile oluşan farmakolojik etkileri göstermektedir.



Şekil 2.3. NSAİİ'ler ve COX-2 inhibitörleri ile COX-1 ve COX-2 inhibisyonunun farmakolojik etkileri. (Patrignani ve ark., 2004) GI, Gastrointestinal; GFR, Glomerular Filtrasyon Hızı; RKA, Renal Kan Akımı; KB, Kan Basıncı; PGI₂, Prostaglandin I₂ (Prostasiklin)

2.1.3 NSAİİ Kullanımının Neden Olduğu Gastrointestinal Yan Tesirler

COX-1 trombositler ve gastrik mukozada bulunan ana COX izoformudur (Patrignani ve ark., 1999; Jackson ve ark., 2000). Bu izoform aracılığıyla araşidonik asitten sentezlenen PG'ler (PGE₁, PGE₂) ve prostasiklin gerek bazal gerekse çeşitli faktörler tarafından stimüle edilmiş asid salgılanmasını azaltırlar. Bunun nedeni pariyetal hücrelerde cAMP (siklik adenosin monofosfat) oluşumunun inhibe olması ve G hücrelerinden gastrin saliverilmesinin azalmasıdır. Aynı PG'ler mide ve

barsakta mukus salgısını ve pankreasın dış salgısını da artırır. PGE'lerin ve prostasiklinin midede gözlenen diğer bir etkisi ise sitoprotektif (hücre koruyucu) özelliğidir. Bu etki, midede asid ve pepsin salıverilmesini inhibe edici etkiden bağımsızdır. Aspirin dahil selektif olmayan NSAİİ'ler COX-1 enzimini inhibe ederek ülserasyon, kanama, perforasyon ve tıkanma ile sonuçlanabilen, Gİ yan tesirlere neden olmaktadır (Vane, 1994; Patrono ve ark., 2001).

Dünyada en çok kullanılan ilaçlar (Amerika'da sadece 1999 ve 2000 arasında 111 milyon NSAİİ reçetesi hazırlanmıştır; Laine, 2001) arasında yer alan NSAİİ'ler bugün Amerika'da gastroduodenal hasarın en önemli nedenidir (Ramsoekh ve ark., 2005). NSAİİ'lerin, Gİ komplikasyonlarında risk artışına NSAİİ almayanlara göre 2,5 ila 5 kat daha fazla neden olduğu bilinmektedir. NSAİİ kullanımının ayrıca hem üst hem de alt Gİ kanalda toksisite gelişim riskinin artışına neden olduğu kabul edilmektedir (Lanas ve Hirschowitz, 1999). Selektif olmayan NSAİİ alan hastaların %25-50'sinde dispepsi oluşmuştur, ve %15-30 endoskopik olarak doğrulanmış Gİ ülser gözlenmiştir (Lanas ve Hirschowitz, 1999; Laine ve ark., 1999). Hastaların en az %1'i, Gİ kanama, perforasyon ve tıkanma gibi ciddi Gİ komplikasyonlar göstermiştir (Laine, 2001; Silverstein ve ark., 1995; Bombardier ve ark., 2001). Gİ toksisitesi ile ilgili ana kaygılardan biri, ciddi komplikasyonların ölüme neden olabilmesidir. Amerika'da her yıl 16.000 insanın NSAİİ kullanımını sonucu öldüğü tahmin edilmektedir, bu durum aynı zaman diliminde AIDS (Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu)'e bağlı olarak hayatını kaybettiği tahmin edilen hasta sayısına yakındır (Wolfe ve ark., 1999).

2.1.4 İnflamasyonda COX-2'nin İnhibisyonu

NSAİİ'lerin, yetişkin ve genç RA'sı, "anklizon spondiolit", gut ve OA gibi romatoid hastalıklardaki etkilerini test eden sayısız klinik çalışma bu ilaçların antiinflamatuvar etkilerini doğrulamaktadır. COX-2 selektif NSAİİ'lerin klasik NSAİİ'lere eşit antiinflamatuvar etkinlikte olacağı düşünülebilir, fizyolojik PG sentezinde daha az etkileri vardır. Yani, seçici veya selektif COX-2 inhibitörleri antiinflamatuvar etkinlikte bir kayıp olmaksızın Gİ, renal ve homeostatik sistemlerde daha iyi bir güvenilirlik profili sergileyebilir (Joanne ve ark., 2000).

Meloksikam OA ve RA tedavisi için hemen hemen tüm ülkelerde piyasada bulunmaktadır. Bu endikasyonlar için önerilen dozları günde 7,5 ve 15 mg'dır. İnsanlarda yapılan bir farmakolojik çalışmada, meloksikamın COX-1'e karşı inhibitör etkinliğinin zayıf olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada kadın gönüllülerde platelet agregasyonu ve serum TxB₂ (ki bunlar COX-1'e bağımlı olarak bilinirler) ve PGE₂'nin üriner atılımında günde 7,5 mg meloksikam, günde 3 kez 25 mg indometazin ile karşılaştırılmıştır. Platelet agregasyonu ve TxB₂ indometazin ile hemen hemen tamamen bloke edilmiştir ve PGE₂'nin üriner atılımı ~% 50 oranında azalmıştır. Bu parametreler meloksikam ile değişmemiştir (Joanne ve ark., 2000).

Akut olarak şiddetlenen OA'lı hastalarda 4 haftalık çift kör geniş çaplı iki çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda 7,5 mg meloksikam 100 mg yavaş salımlı (SR) diklofenak (MELISSA Study- Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment) ve 20 mg piroksikam tedavisinin (SELECT Study-Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX- inhibiting Therapies) benzer terapötik etki gösterdiği saptanmıştır (Joanne ve ark., 2000).

MELISSA çalışmasında, meloksikam alan hastalarda, diklofenağa kıyasla belirgin olarak daha az Gİ yan etki gözlenmiştir (%13 vs %19). Dispepsi, bulantı ve kusma, mide ağrısı ve diyare gibi en sık oluşan Gİ yan etkiler meloksikam ile belirgin olarak daha az sıklıkta ortaya çıkmıştır. Buna bağlı olarak, Gİ yan etkiler nedeniyle çalışmadan çekilen hasta yüzdesi meloksikam ya da diklofenak alan hastalarda sırasıyla %3,0 ve %6,1 olarak bulunmuştur. Bazıları perforasyon ve kanama ile bağlantılı olan majör ve minör Gİ ülserler meloksikam kullanan 5 hastada ortaya çıkarken, diklofenak kullanan 7 hastada gözlenmiştir. Ülser komplikasyonları (2 perfore duodenal ülser, 1 hemorajik duodenal ülser ve 1 kanamalı gastrik ülser) sadece diklofenak grubunda gözlenmiştir. Gİ yan etki nedeniyle hastaneye yatırılma meloksikam ve diklofenak için sırasıyla 3 ve 11 hastada gözlenmiştir. Ortalama hastanede kalma süresi sırasıyla 2 ve 11 gün olarak tespit edilmiştir (Joanne ve ark., 2000).

SELECT çalışmasının sonuçları da benzerdir. Gİ yan tesir görülme sıklığı meloksikam grubunda %10,3; diklofenak grubuna %15,4 olarak bulunmuştur. Dispepsi, bulantı/kusma ve mide ağrısı gibi Gİ yan etkiler, meloksikam grubunda

piroksikam grubuna göre belirgin olarak daha az sıklıkta gözlenmiştir. Majör ve minör kanama, ülserasyon ve perforasyon piroksikam grubunda 16 hastada oluşurken, meloksikam grubunda 7 hastada ortaya çıkmıştır. Piroksikam grubunda 4 komplike Gİ ülser oluşurken (1 kanamalı gastrik ülser, 2 perforasyon gastrik ülser, 1 kanamalı duodenal ülser) meloksikam grubunda bu komplikasyonlar 1 hastada (gastrik ve duodenal ülser ile eş zamanlı hematemez) ortaya çıkmıştır (Joanne ve ark., 2000).

Serum üre ve kreatinin seviyelerindeki artış, diklofenak ve piroksikam gruplarında meloksikama kıyasla belirgin olarak daha sık görülmüştür. Buna ek olarak, diklofenak grubunda karaciğer transaminaz düzeylerindeki artış, meloksikam grubuna göre daha sık gözlenmiştir (Joanne ve ark., 2000).

Nimesulid, OA tedavisi için birçok ülkede kullanılmaktadır. Bu tedavi için önerilen dozları günde iki kez 100 mg ve 200 mg'dır. İn vitro deneyler, selektif bir inhibitör olduğunu düşündürse de, insan çalışmalarından elde edilen sonuçlar nimesulidin seçiciliği konusunda çelişki yaratmaktadır. Tüm kanda ex vivo bir tayin yöntemi kullanılarak, günde iki kez 100 mg doz uygulanması ile serum TxB_2 sentezinde (COX-1 aktivitesinin in vivo işaretleyicisi) ya %50 inhibisyon gözlenmiş ya da hiçbir inhibitör etki saptanmamıştır. Öte yandan, hastalarda yapılan klinik çalışmalardan elde edilen veriler, nimesulidin etkinliği ve Gİ tolere edilebilirliğinin diğer NSAİ'lere benzer olduğunu göstermektedir (Joanne ve ark., 2000).

Etodolak, hem OA hem de RA için birçok ülkede onaylanmıştır. Etodolak genel olarak günde iki kez kullanılmaktadır. Klinik çalışmalar OA ve RA'da bileşiğin standart NSAİ'ler kadar etkin olduğunu göstermiştir. Etodolagin Gİ tolere edilebilirliğini değerlendiren 4 endoskopik çalışmanın birinde 400 ila 1200 mg arasında etodolak 3000 mg aspirine oranla daha az gastroduodenal lezyon meydana getirmiştir. RA'lı hastalarda yapılan 4 haftalık bir endoskopik çalışmada 1000 mg naproksen mukosal biyopsi örneklerinde gastrik ve duodenal PGE_2 ve PGI_2 seviyelerini baskıladığı ve ayrıca etodolaka göre mukozal lezyon oluşumuna daha çok sebep olduğu halde, 600 mg etodolak bu etkileri göstermemiştir. Fakat, hastalarda, $\text{PGE}_2/\text{PGI}_2$ seviyeleri ile Gİ hasar arasında bir korelasyon gözlenmemiştir. Bu sonuçlar bir bütün olarak ele alındığında, eşit etkili dozlarda

etodolağın standart NSAİİ'lere göre Gİ yan tesir açısından daha iyi bir güvenilirlik profili gösterdiğini düşündürmektedir (Joanne ve ark., 2000).

Selekoksib, OA ve RA tedavisinde 100 mg ve 200 mg dozda günde iki kez kullanılmaktadır. Selekoksibin COX-1 enzimi üzerine olan zayıf etkisi iki çalışmada karşılaştırılmıştır. Altı sağlıklı gönüllüde, altıncı günde uygulanan son dozlamayı takip eden 2 ila 4 üncü saatte, selekoksib (günde iki kez 400 mg) kolajen-, ADP-veya araşidonat- bağımlı platelet agregasyonunu inhibe etmemiş ve TxB₂ seviyelerinde bir etki göstermemiştir. Başka bir çalışmada ise 100 ve 400 mg'lık tek doz uygulamadan sonra, serum TxB₂ üzerinde belirgin bir etki göstermemesine karşın, 800 mg dozda uygulandığında TxB₂ sentezinde %28'lik inhibisyon oluşturmuştur. Tüm dozlarda platelet agregasyonunda bir etki görülmemiştir. Ancak sistemik PGI₂ düzeyindeki azalma; platelet oluşumunu inhibe etmezken, endotelial PG üretimini azaltabileceği düşündürmüştür (Joanne ve ark., 2000).

3000'den fazla OA ve RA'lı hasta üzerinde yapılan Faz III çalışmaları sonucu, selekoksibin artrit ağrısının azaltılmasında naproksen ve diklofenak ile aynı etkiye sahip olduğu bulunmuştur (Joanne ve ark., 2000).

Plasebo, ile karşılaştırıldığında, günde iki kez 100 mg, 200 mg ve 400 mg selekoksib ve günde iki kez 500 mg naproksen ile tedavi edilen RA'lı hastalarda gastrik ülserasyon ve erozyonları ölçmek için yapılan 12 haftalık bir endoskopik çalışma sonucunda, gastrik erozyonlar, plasebo ve selekoksib alan hastalarda %4,6 oranında görülürken, naproksen alan hastalarda %26 oranında gözlenmiştir (Joanne ve ark., 2000).

Başlangıçta, üretici firma Merck tarafından, OA (12,5 ve 25 mg günlük doz) ve akut ağrı ve dismenore tedavisi için (50 mg doz) onay almış olan rofekoksibin COX-1'e karşı zayıf etkili olduğu bulunmuş ve 5 ila 1000 mg dozlarda platelet TxB₂ üretimini etkilemediği görülmüştür. Analjezik aktivite ayrıca günlük 50 ve 500 mg dozlarda dental ekstraksiyon uygulanmasını takiben ölçülmüştür. Rofekoksibin etkinliği, günlük 400 mg ibuprofene göre belirgin fark göstermemiştir (Joanne ve ark., 2000).

Başka bir çalışmada 3900 OA'lı hasta üzerinde, ibuprofen ve diklofenakla karşılaştırmalı olarak 12,5 ve 25 mg dozlarda rofekoksibin plaseboya göre belirgin olarak daha etkin olduğu bulunmuştur (Joanne ve ark., 2000).

OA'lı hastalarda, 6 ay süreli iki çalışmada 25 - 50 mg rofekoksib veya 2400 mg ibuprofen tedavisi sonucu GI yan tesir açısından güvenilirlik araştırılmıştır. Endoskopik incelemeler sonucunda, rofekoksib alan hastalarda ülserasyon, ibuprofen alanlara göre belirgin derecede az oranda gözlenmiştir (Joanne ve ark., 2000).

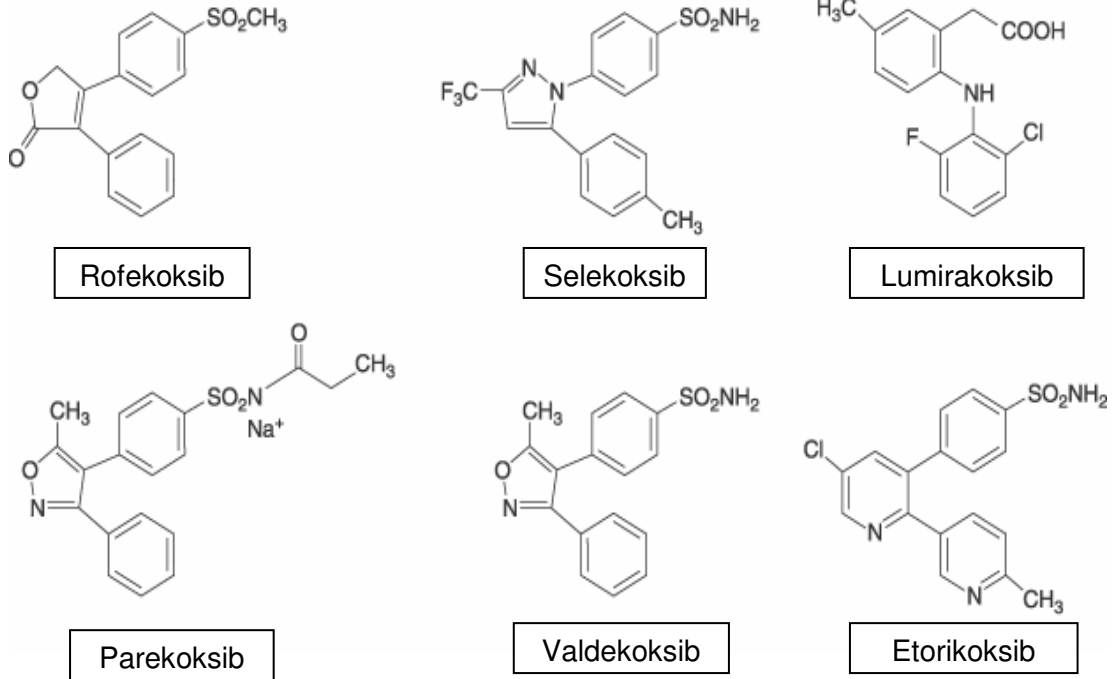
3. BULGULAR

3.1 Selektif COX-2 İnhibitörleri

Siklooksijenaz enzimine ait iki izoformun varlığının tespitinden sonra NSAİİ'lerin her iki izoformu inhibe etme potansiyelleri arasında bir fark olup olmadığı araştırılmıştır. Bu araştırmaların klinik önemi başlangıçta NSAİİ'lerin yararlı etkilerinin COX-2 inhibisyonuna, zararlı etkilerinin ise COX-1 inhibisyonuna bağlı olduğunun inanılması ve bu nedenle COX-2'yi selektif olarak inhibe eden bir ilacın selektif olmayan NSAİİ'lere göre daha güvenli olacağının düşünülmesidir.

Tam bir selektiflik göstermeyen klasik NSAİİ'leri kullanan kişilerde ortaya çıkan bazı yan tesirler, bu ilaçların terapötik kullanımlarını sınırlamaktadır. Söz konusu yan tesirlerden en önemlisi NSAİİ kullanan hastalarda ortaya çıkan Gİ mukozada görülen irritasyon ve kanamadır. Yapılan çalışmalar sonucunda COX-2 enzim ekspresyonunun sitokinler ve mitojen faktörler tarafından düzenlendiğinin anlaşılması bu enzim izoformunun inflamasyon ve kanser gibi patolojik olaylarda artmış olan PG sentezinin başlıca sorumlusu olduğunu düşündürmüştür. Öte yandan, COX-1 enziminin Gİ epitelde oluşan sitoprotektif PG'lerin sentezinden sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle klasik NSAİİ'lere göre selektif COX-2 inhibisyonu yapan ilaçların Gİ yan tesir riski daha düşük olarak benzer terapötik etki yapabileceği öne sürülmüştür (Burke ve ark., 2006).

Bu güne kadar sentezlenmiş olan selektif COX-2 inhibitörü koksibler; selekoksib, etorikoksib, lumirakoksib, parekoksib, rofekoksib ve valdekoksib'tir. Rofekoksib ve selekoksib, romatoid artrit, osteorrit, diş cerrahisi ve primer dismenoreye bağlı ağrının tedavisi için Amerikan Gıda ve İlaç Ajansı (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanan ilk selektif COX-2 inhibitörleridir. Daha sonra geliştirilen ilaçlar, valdekoksib, etorikoksib, parekoksib ve lumirakoksibdir (Zaher ve Nasir, 2006). (Şekil 3.1)



Şekil 3.1. (Burke ve ark., 2006) Seçici COX-2 inhibitörlerinin kimyasal yapıları

3.1.1 Rofekoksib

Rofekoksib, seçici COX-2 inhibitörlerinin ilk temsilcisidir. İlk olarak 1999 yılında onaylanmıştır. GI yan tesirlere neden olmadan etkinliğini gösterdiği için, kullanımı yaygın bir ilaç haline gelmiştir. Ancak 2002 yılından beri yapılan klinik çalışmalar sonucunda, rofekoksibin miyokard infarktus riskini artırması nedeniyle, üretici firma 2004 yılında ilacın piyasadan geri çekilmesi gerektiğini açıklamıştır.

3.1.1.1 Farmakokinetik Özellikler

3.1.1.1.1 Absorpsiyon

Oral olarak uygulanan rofekoksib terapötik olarak önerilen 12,5 mg; 25 mg ve 50 mg dozlarında iyi emilir. Ortalama oral biyoyararlanım yaklaşık %93'dür (Merck & Co., 2005; Merck & Co.,2006). 25 mg tek doz uygulamasını takiben EAA (Eğri altında kalan alan) 3286 ($\pm$ 843) ng.h/mL, C_{maks} (Maksimum konsantrasyon) ise 207($\pm$ 111) ng/mL bulunmuştur. EAA ve C_{maks} , klinik doz aralığı boyunca doza bağımlı bir profil göstermektedir. 50 mg'ın üstünde bir dozda uygulandığında, AUC ve C_{maks} değerlerinde oransal artıştan daha düşük bir artış gözlenmiştir. Bu durum ilacın sulu ortamda çözünürlüğünün düşük olmasına bağlanabilir. T_{maks} (Maksimum konsantrasyona olan süre) 2 ila 3 saat arasında değişmektedir. Kişisel T_{maks} değerleri ise 2 ila 9 saat arasındadır. Bu durum, absorpsiyon oranını etkilemez. Çoklu doz uygulamalarını takiben, kararlı faza 4. günde ulaşılır. 25 mg rofekoksib uygulamasını takiben kararlı fazda EAA 4018 ($\pm$ 1140) ve C_{maks} 321 ($\pm$ 104) olarak bulunmuştur (Merck & Co., 2005).

Yağ oranı yüksek bir öğünle birlikte alındığında, yiyecekler ne C_{maks} ne de EAA'da belirgin bir değişikliğe neden olmuştur. Ancak, T_{maks} 2 saat gecikmiştir. Yaşlı hastalarda, kalsiyum karbonatlı antiasitle beraber alındığında AUC'de %13, magnezyum/alüminyum antiasiti ile alındığında ise %8'lik bir düşüş gözlenmiştir. Her iki antiasitle de C_{maks} 'da %20'lik bir azalma saptanmıştır (Merck & Co., 2005).

3.1.1.1.2 Dağılım

Rofekoksib, 0,05-25 mcg/mL konsantrasyon aralığı içinde insan plazma proteinlerine yaklaşık %85 oranında bağlanmaktadır. Görünür dağılım hacmi (V_{dss} - kararlı fazda dağılım hacmi), 12,5 mg doz ile 91 L ve 25 mg dozu takiben 86 L'dir. Fare ve tavşanlarda rofekoksibin plasentaya geçtiği, farelerde ayrıca kan-beyin bariyerini aştığı gözlenmiştir.

3.1.1.1.3 Metabolizma

Büyük ölçüde karaciğer tarafından metabolize edilir. Başlıca metabolik yol, cis- ve trans-dihidro rofekoksib (hidroksi asitler şeklinde) oluşturacak şekilde redüksiyondur. Sitokrom P450 (CYP) enzimleri rofekoksib metabolizmasında önemli rol oynamaz. İnsanda altı metaboliti tanımlanmıştır. Başlıca metabolitler cis- ve trans-dihidro rofekoksib (hidroksi asit şeklinde) ve 5-hidroksi glukronid metabolitidir. Bu metabolitler ya hiç ya da sadece çok zayıf COX-2 inhibitörü etkinlik göstermektedir. Öte yandan, metabolitleri COX-1 inhibitör etkinlik göstermemektedir (Merck & Co., 2006).

3.1.1.1.4 Atılım

Rofekoksib büyük ölçüde hepatik metabolizma ile elimine edilmektedir. Bununla birlikte idrarda değişmemiş olarak çok düşük miktarda (<%1) saptanmıştır. 12,5 ve 25 mg dozları takiben plazma klirensi sırasıyla yaklaşık 141 ve 120 mL/dak'dır. Terapötik dozun altında daha yüksek plazma klirensi gözlenmiştir. Yarı ömrü yaklaşık 17 saattir (Kararlı faz değerlerine göre) (Merck & Co., 2005).

3.1.1.2 Endikasyonlar

- OA'nın belirti ve semptomlarının giderilmesi
- Yetişkinlerde RA'nın belirti ve semptomlarının giderilmesi
- Yetişkinlerde akut ağrının kontrol altına alınması
- Primer dismenore tedavisi
- Yetişkinlerde migren krizlerinin akut tedavisi (Merck & Co., 2005)

3.1.1.3 Klinik Çalışmalar

Osteoartrit

Plaseboya göre rofekoksibin, eklem ağrısında belirgin bir azalma yaptığı gösterilmiştir. Rofekoksib, ortalama 3900 hastanın yer aldığı 6 ila 86 haftalık plasebo ve aktif kontrollü klinik çalışmalarda diz ve kalça OA'sının belirti ve semptomlarının tedavisi için değerlendirilmiştir. İlk saptamada rofekoksib ağrıda belirgin azalma göstermiş ve bu durum çalışmaların devamında da sürmüştür. Sabahları rofekoksib ile tedavi, OA'lı hastalarda eklem katılığına da belirgin bir azalmaya yol açmıştır (Merck & Co., 2005).

Romatoit Artrit

Ortalama 2000 kişinin katıldığı 12 haftalık plasebo ve aktif kontrollü klinik çalışmalarda rofekoksib ile tedavide, plaseboya kıyasla eklem hassaslık/ağrısı ve eklem şişmesinde belirgin azalma gözlenmiştir (Merck & Co., 2005).

Dismenoreyi de içeren analjezi

Operasyon sonrası diş ağrısı, ortopedik cerrahi sonrası ağrı ve primer dismenorenin akut ağrı modellerinde, orta ve ileri dereceli hastalarda rofekoksib, ağrıyı gidermiştir. 50 mg'lık dozu takiben analjezi, 45 dakikada ortaya çıkmıştır (Merck & Co., 2005).

Özel Çalışmalar

Vioxx GI Clinical Outcomes Research (VIGOR)

VIGOR çalışması günde 50 mg rofekoksib ile günde iki kez 500 mg naproksen alan hastalardaki sonuçları karşılaştırmaktadır. Ayrıca bu çalışmada genel güvenilirlik ve tolere edilebilirlik de değerlendirilmiştir. VIGOR, kronik NSAİİ tedavisi gerektiren RA'lı 8076 hastada randomize, çift-kör bir çalışmadır. Hastaların tedaviye ek olarak aspirin veya diğer antitrombotik ilaçları alması yasaklanmıştır. Daha önce miyokard infarktüsü ve felç geçirmiş hastalar veya düşük doz aspirin alması gereken hastalar,

çalışmaya alınmamıştır. Hastaların %56'sı oral kortikosteroid kullanmış olan hastalardır.

En az 50 yaşında olan (veya en az 40 yaşında olup uzun dönem glukokortikoid tedavisi gören) 8076 hasta, günde 50 mg rofekoksib veya günde iki kez 500 mg naproksen almak üzere rastgele seçilmiştir. Birincil bitiş noktası doğrulanmış üst GI olaylar (gastroduodenal perforasyon veya tıkanma, üst GI kanama, semptomatik GI ülserler) olarak belirlenmiştir. Rofekoksib ve naproksen RA'ya karşı benzer terapötik etkinlik göstermiştir. Ancak, ortalama 9 aylık bir gözlem sırasında, RA'lı hastalarda, selektif bir COX-2 inhibitörü olan rofekoksib ile tedavi, seçici olmayan bir NSAİİ olan naproksenle tedaviye göre belirgin olarak daha az klinik açıdan önemli üst GI olaylara neden olmuştur. Buna karşın, miyokard infarktüs insidansı rofekoksib grubuna göre naproksen grubundaki hastalarda düşük çıkmıştır (Bombardier ve ark., 2000). GI olaylar, çizelge 3.1 ve çizelge 3.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1. Tedavi gruplarında GI Olay İnsidansı (Bombardier ve ark., 2000)

Olay tipi	Rofekoksib grubu (N=4047)	Naproksen grubu (N=4029)	Rofekoksib grubu (N=4027)	Naproksen grubu (N=4029)	Rölatif risk (%95 CI)*
	Olay gözlenen hasta sayısı		Oran/100 hasta yılı		
Doğrulanmış üst GI olaylar	56	121	2,1	4,5	0,5 (0,3-0,6)
Doğrulanmış komplike üst GI olaylar	16	37	0,6	1,4	0,4 (0,2-0,8)
Doğrulanmış ve doğrulanmamış üst GI olaylar†	58	132	2,2	4,9	0,4 (0,3-0,6)
Doğrulanmış ve doğrulanmamış komplike üst GI olaylar‡	17	42	0,6	1,6	0,4 (0,2-0,7)
GI kanamanın tüm epizodları	31	82	1,1	3,0	0,4 (0,3-0,6)

*CI, güven aralığını belirtmektedir, † Analizler, araştırmacılar tarafından rapor edilen 13 olayı içermektedir fakat son-nokta komitesi tarafından doğrulanmamış olduklarına karar verilmiştir., ‡ Analizler, araştırmacılar tarafından rapor edilen 6 olayı içermektedir fakat son-nokta komitesi tarafından doğrulanmamış olduklarına karar verilmiştir.

Çizelge 3.2. Doğrulanmış Üst Gİ Olay İnsidansı* (Bombardier ve ark., 2000)

Üst Gİ olay türü	Tüm doğrulanmış üst Gİ olaylar		Tüm doğrulanmış komplike üst Gİ olaylar	
	Rofekoksib grubu (N= 4047)	Naproksen grubu (N= 4029)	Rofekoksib grubu (N= 4047)	Naproksen grubu (N= 4029)
	Sayı (yüzde)			
Perforasyonlar†	3 (0,1) ‡	4 (0,1)	3 (0,1)	4 (0,1)
Gastrik ülser	28 (0,7)	81 (2,0)	1 (<0,1)	6 (0,1)
Düodenal ülser	27 (0,7)	39 (1,0)	3 (0,1)	5 (0,1)
Obstrüksiyon†	1 (<0,1)	0	1 (<0,1)	0
Kanama	14 (0,3)	35 (0,9)	12 (0,3)§	32 (0,8)¶
Toplam	56 (1,4)	121 (3,0)	16 (0,4)	37 (0,9)

* Hastalar birden fazla sütunda yer alıyor olabilir, ancak her biri totalde sadece bir kez sayılmıştır.

†Tanıma göre perforasyon ve obstrüksiyonlar, komplike olaylardır.

‡ Tek bir doz rofekoksib uygulamasını takiben iki doğrulanmış üst Gİ olay oluşmuştur ve birçoğunun önceden selektif olmayan nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların kullanımı sonucu olduğu düşünülmüştür.

§ Kanama nedeni veya kaynağı, 5 hastada gastrik ülser, 5 hastada düodenal ülser, ve 3 hastada diğer üst Gİ kaynaklar olarak gözlenmiştir. Rofekoksib grubunda bir hastada, hem bir gastrik hem de bir düodenal ülser gözlenmiştir.

¶ Kanama nedeni veya kaynağı, 16 hastada gastrik ülser, 9 hastada düodenal ülser, ve 7 hastada diğer üst Gİ kaynaklar olarak gözlenmiştir.

NSAİİ'lerin tek başlarına kullanımı ile NSAİİ'ler ile misoprostolün beraber kullanımını karşılaştıran bir prospektif çalışmada 6 aylık bir zamanda tek başına NSAİİ alan RA'lı hastaların %0,95'i üst Gİ komplikasyonlar göstermiştir (Siverstein ve ark., 1995); Bu çalışmada aynı periyotta kombinasyon tedavisi ile aynı komplikasyonların riskinin %40 oranında göreceli olarak azaldığı saptanmıştır. VIGOR çalışmasında da benzer şekilde, 6 aylık periyotta naproksen grubunda üst Gİ olayların kümülatif insidansı %0,75 oranında gözlenirken, rofekoksib grubunda riskte göreceli olarak %67'lik bir azalma saptanmıştır. Rofekoksibin selektif olmayan bir NSAİİ ile karşılaştırıldığı, hiçbir steroid grubu ilaç kullanmayan 4921 hastanın katıldığı 8 çift-kör çalışmanın analizinde de klinik açıdan önemli üst Gİ olayların insidansında %50 lik bir azalma gözlenmiştir (Langman ve ark., 1999).

Endoskopik gözlem ile tanımlanan ülserlerin klinik bir Gİ olayın göstergesi olup olmadığı bir tartışma konusudur. Günde 50 mg rofekoksib ile günde 3 kez 800 mg ibuprofenin karşılaştırıldığı aynı iki çalışmada bu çeşit ülserlerin riskinde göreceli azalma 6 ayda %71 olarak belirlenmiştir (Laine ve ark., 1999; Hawkey ve ark., 2000). Yani VIGOR çalışmasının sonuçları, endoskopik ülser çalışmalarının sonuçlarının klinik Gİ olaylara göre tahmin edilebileceğini desteklemektedir.

2000 yılı öncesi yapılan endoskopik çalışmalarda, ülser görülme sıklığı, rofekoksib ve plasebo alan hastalarda benzer bulunmuştur (Laine ve ark., 1999; Hawkey ve ark., 2000). VIGOR çalışmasının sonuçlarının yayınlandığı 2000 yılında henüz bir selektif COX-2 inhibitörünün veya selektif olmayan NSAİİ'ler ile gastroprotektif bir ilaç içeren kombinasyonun benzer sonuçları verip vermeyeceğini değerlendiren bir çalışma yapılmamıştı.

VIGOR çalışmasında tedavinin sonlandırılmasına neden olan en genel 5 yan tesir nedeniyle tedaviyi bırakan hasta sayısı naproksen grubuna kıyasla rofekoksib grubunda belirgin olarak düşük bulunmuştur (Bombardier ve ark., 2000).

Genel ölüm oranı aynı olmasına karşın, miyokard infarktüsü, naproksen grubunda rofekoksib grubuna oranla belirgin olarak düşük bulunmuştur (%0,1 vs. 0,4). Bu fark, primer olarak çalışma popülasyonunun %4'ünün yüksek bir miyokard infarktüsü riskinde olmasına bağlanmıştır (bu hastalar için düşük doz aspirin önerilmiştir). Öte yandan, profilaktik olarak aspirin tedavisi gerekmeyen hastalarda rofekoksib ve naproksen alan hastalarda miyokard infarktüsü oranları arasındaki belirgin bir fark gözlenmemiştir (Bombardier ve ark., 2000).

Naproksen, tromboksan üretimini %95 ve platelet agregasyonunu %88 oranında inhibe etmektedir, ve bu etki tedavi boyunca devam etmektedir (VanHecken ve ark., 2000); bu nedenle naproksenin normal dozunun etkisi aspirininkine eşit olabilir. Platelet kaynaklı tromboksanın potent bir inhibitörü olan bir diğer NSAİİ, flurbiprofen, akut miyokard infarktüsü, anjiyoplasti veya her ikisinin birlikte başarıyla tedavi edildiği hastalarda plaseboya kıyasla infarktüs tekrarlama oranında %70 lik bir azalma göstermiştir (Brochier, 1993).

Rofekoksib ile plasebo ve platelet agregasyonunu naproksen kadar inhibe etmeyen NSAİİ'leri (diklofenak, ibuprofen, ve nabumetone) karşılaştıran çift kör çalışmalarda 7535 hastanın analizi, tüm gruplarda miyokard infarktüsü oranının benzer olduğunu göstermiştir (Daniels ve Seidenberg, 1999). Yani, VIGOR çalışmasının sonuçları naproksenin koroner koruyucu etkisi olduğu teorisi ile örtüşmektedir ve rofekoksibin terapötik dozlarında ve daha yüksek dozlarda COX-2'yi seçici olarak inhibe

etmesinden dolayı bu tarz bir koruyuculuk sağlamadığı gerçeğinin altını çizmektedir (Bombardier ve ark., 2000).

Özet olarak, VIGOR çalışmasında, COX-2 selektif inhibitörü rofekoksib ile selektif olmayan bir NSAİİ olan naproksen'in benzer terapötik etkiye sahip olmalarına karşın rofekoksib'in klinik açıdan çok önemli olmayan üst GI olaya yol açtığı saptanmıştır. Bununla birlikte, rofekoksib koroner damar hastalığı öyküsü bulunan bireylerde myokard İnfarktüs riskini artırmıştır (Bombardier ve ark., 2000).

3.1.1.4 Kontrendikasyonlar

Rofekoksibe aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

Astım, ürtiker veya aspirin ve diğer NSAİİ'lere alerjik reaksiyon veren hastalara verilmemelidir. Bu reaksiyonların patofizyolojisi iyi bilinmediğinden, 50 mg dozda rofekoksibi reçetelemenin potansiyel yararı ile potansiyel risklerini iyi tartmalıdır (Merck & Co., 2005).

3.1.1.5 Uyarılar/Önlemler

Irk

Siyah ırk ve İspanyol ırkında, beyaz ırka göre EAA'da küçük bir artış (%10-15) gözlenmiştir (Merck & Co., 2005).

Renal Yetmezlik

Rofekoksib aldıktan 4 saat sonra diyalize giren, son aşamada renal yetmezliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada, C_{maks} ve EAA değerlerinde sırasıyla %18 ve %9 düşüş gözlenmiştir. Diyaliz ilaç alındıktan 48 saat sonra olduğunda, rofekoksibin eliminasyonu değişmemiştir. İlerlemiş renal yetmezliği olan hastalarda rofekoksib kullanılmamalıdır (Merck & Co., 2005).

İlerlemiş böbrek hastalığı olanlarda 50 mg dozda rofekoksib ile tedavi önerilmez. Tahmini kreatin klerensi 30 mL/dakikadan az olan hastalarda klinik deneyim bulunmamaktadır. Bu hastalarda rofekoksib ile tedavi zorunluysa, hastanın böbrek fonksiyonlarının yakından izlenmesi önerilir (Merck & Co., 2006).

Renal PG'ler, böbrek perfüzyonunun sürdürülmesinde kompensatuvar bir rol oynayabilir. Bu nedenle, kısıtlanmış böbrek perfüzyonu koşullarında 50 mg dozda rofekoksib uygulanması, PG oluşumunda ve sekonder olarak kan akımında azalmaya neden olabilir ve böylece böbrek fonksiyonu bozulabilir. Daha önceden anlamlı derecede böbrek fonksiyon bozukluğu, kompanse edilmeyen kalp yetersizliği veya sirozu bulunan hastalar bu yanıt açısından en yüksek risk grubundadır. Böyle hastalarda renal fonksiyonun monitorizasyonu düşünülmektedir. PG sentezini inhibe eden diğer ilaçlarla olduğu gibi, 50 mg dozda rofekoksib tedavisinin kesilmesiyle tedavi öncesi duruma geri dönülmesi beklenir (Merck & Co., 2006).

Belirgin dehidratasyonu olan hastalarda 50 mg dozda rofekoksib ile tedaviye başlamadan önce, hastanın rehydrate edilmesi önerilir (Merck & Co., 2006).

PG sentezini inhibe ettiği bilinen diğer ilaçlarla olduğu gibi, 50 mg dozda rofekoksib alan bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem gözlenmiştir. Klinik çalışmalarda bu olaylar, spesifik olmayan siklooksijenaz inhibitörleriyle benzer oranda görülmüştür, ve genellikle geçici olmuş ve tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir. Önceden ödemi veya kalp yetmezliği olan hastalarda, 50 mg dozda rofekoksib kullanıldığında sıvı retansiyonu ve ödem olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır (Merck & Co., 2006).

Üst GI perforasyonlar, ülser ve kanamalar (PÜK), spesifik olmayan siklooksijenaz inhibitörleriyle tedavi olan hastalara göre, 50 mg dozda rofekoksib tedavisi görenlerde daha düşük olmakla birlikte, bazı hastalarda tedaviye bakılmaksızın PÜK gelişebilir. Klinik çalışmalarda 25 ya da 50 mg rofekoksib ile, 12 haftalık tedavinin sonunda endoskopiyle saptanan ülser insidansı, plaseboyla aynı bulunmuştur. Sekiz çalışmanın kombine analizinde 12,5; 25 ve 50 mg rofekoksib ile PÜK kümülatif insidansı, spesifik olmayan siklooksijenaz inhibitörleri ile 12 aya kadar tedavi gören hastalara göre anlamlı olarak daha az saptanmıştır. Buna ek olarak günde bir kez

50 mg dozda rofekoksib ile 13 aya kadar tedavi edilen romatoid artritli hastalarda (kronik kullanım için önerilen en yüksek dozun iki katı) günde iki defa 500 mg dozda verilen naproksene göre PÜK, klinik olarak komplike PÜK, üst ve alt GI kanama riski anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Buna rağmen rofekoksib ya da plasebo ile tedavi edilen hastalarda ülserler ve üst GI kanamalar meydana gelmiştir. Tedaviden bağımsız olarak, PÜK hikayesi olanlarda, 65 yaşın üzerindekiilerin daha fazla risk altında olduğu görülmüştür (Merck & Co., 2006).

Karaciğer Yetmezliği

Rofekoksib ile yapılan klinik çalışmalarda, hastaların yaklaşık %1'inde ALT (alanin aminotransferaz) ve/veya AST (aspartat aminotransferaz)'ın yükseldiği (yaklaşık olarak normalin üst sınırının üç katı veya daha fazla) bildirilmiştir. Rofekoksib 12,5 mg ve 25 mg ile tedavi edilen hastalarda, yükselmiş AST ve/veya ALT insidansı ibuprofen ile tedavi edilen hastalardakine benzer, ancak diklofenak grubundaki insidanstan daha düşüktür. Rofekoksib alan hastalarda, bu yükselmelerin yaklaşık yarısı, tedavi devam ederken düzelmiştir (Merck & Co., 2005).

Hepatik yetmezliği olan hastalar sıvı tutulumuna yatkın olduklarından, rofekoksib, bu hastalarda düşük dozda kullanılmalıdır. Hafif ve orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh skoru 5-9), 25 mg doz rofekoksib ile %30 oranında daha yüksek EAA görülmüştür. Hafif karaciğer yetmezliğinde (Child-Pugh skoru 5-6) dozun ayarlanması gerekmez. Orta derece karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru 7-9) olan hastalarda ortalama maksimum plazma konsantrasyonları, sağlıklı insanlardakinden yüksek bulunmuştur Bu nedenle kronik uygulamada, günlük 25 mg dozun üzerine çıkılmamalıdır. Şiddetli karaciğer yetmezliğinde (Child-Pugh skoru >9) klinik ve farmakokinetik veri bulunmamaktadır (Merck & Co., 2006).

Rofekoksib, enfeksiyonun bir bulgusu olan ateşi maskeleyebilir. Enfeksiyon tedavisi gören hastalarda rofekoksib kullanılırken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır (Merck & Co., 2006).

Gebelikte Kullanım

Gebelik kategorisi C'dir.

Gebelerde yeterli ve iyi kontrol edilmiş çalışma bulunmamaktadır. Rofekoksibin 50 mg dozda kullanımının gebeliğin ilk iki trimesterinde potansiyel yararı, fetus üzerinde oluşabilecek riskten daha anlamlı olduğu takdirde kullanılabilir. Diğer PG sentezini inhibe eden ilaçlar gibi, gebeliğin üçüncü trimesterinde rofekoksib kullanılmamalıdır çünkü fetusta ductus arteriosusun erken kapanmasına yol açabilir (Merck & Co., 2006).

Emziren Annelerde Kullanım

Bu ilacın insanda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok ilaç anne sütüne geçtiğinden ve PG sentezini inhibe eden ilaçların süt çocuğu üzerindeki olası istenmeyen etkileri nedeniyle, ilacın, anne için önemi göz önünde bulundurularak ya emzirmenin ya da ilacın kesilmesine karar verilmelidir (Merck & Co., 2006).

Çocuklarda Kullanım

18 yaşından küçük hastalarda güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır (Merck & Co., 2006).

Yaşlılarda Kullanım

Yaşlılardaki (65 yaş ve üzeri) farmakokinetik özellikler gençlerdekine benzerdir. Klinik çalışmalarda, yaşlı ve genç hastalarda güvenilirlik ve etkinlik açısından farklılık gözlenmemiştir ve bildirilen diğer klinik deneyimlerde yaşlı ve genç hastaların yanıtlarında farklılık saptanmamıştır (Merck & Co., 2006).

Rofekoksib ile tedavi edilen hastalarda, spesifik olmayan siklooksijenaz inhibitörleriyle tedavi olanlara göre PÜK riski düşük olmakla birlikte, PÜK gelişmesine karşı dikkatli olunmalıdır. PÜK öyküsü olanlar ve 65 yaşın üzerindeki

hastalarda bu risk daha yüksektir. Tedaviye önerilen en düşük doz olan 12,5 mg ile başlanmalıdır (Merck & Co., 2006).

Kardiyovasküler Etkiler

Rofekoksib ile tedavi edilen hastalarda kardiyovasküler trombotik olaylar görülmüştür. Bunlar, ani ölüm, miyokard infarktüsü, stabil olmayan angina, iskemik inme, geçici iskemik ataktır.

Trombositler üzerinde etkisi bulunmadığından, 50 mg dozda rofekoksib, kardiyovasküler profilakside aspirinin yerine kullanılmaz. Dolayısıyla rofekoksib alan hastalarda antitrombosit tedavi kesilmemelidir. Aspirin ile rofekoksibin birlikte kullanımında kardiyovasküler olayları araştıran uzun süreli çalışma yapılmamıştır (Merck & Co., 2006).

Sıvı retansiyonu, Ödem, Hipertansiyon

Rofekoksib alan hastalarda, sıvı retansiyonu, ödem ve hipertansiyon bildirilmiştir. RA'lı günde 25 mg rofekoksib alan hastalarda hipertansiyon ve ödem saptanmıştır. Bunlar 50 mg'lık günlük dozların sürekli kullanımıyla birlikte artan bir sıklıkta meydana gelmiştir.

Kalp yetmezliği, hipertansiyon ve sıvı retansiyonu olan hastalarda 50 mg dozda rofekoksib dikkatle kullanılmalıdır (Merck & Co., 2006).

3.1.1.6 Yan Etkiler

Rofekoksibin 50 mg'lık dozu, klinik çalışmalarda, bir yıl ve daha uzun süre tedavi edilen yaklaşık 800 hastayı da içeren 11,600 kadar kişide güvenilirlik açısından değerlendirilmiştir.

OA klinik çalışmalarında rofekoksib ile tedavi edilen hastaların %2 ya da daha fazlasında rapor edilen istenmeyen olaylar:

Tüm Vücut: Karın ağrısı, baş dönmesi, grip benzeri durum, alt ekstremitte ödemi, üst solunum yolu enfeksiyonu.

Kardiyovasküler sistem: Hipertansiyon.

Sindirim sistemi: Diyare, dispepsi, epigastrik rahatsızlık, mide yanması, bulantı.

KBB: Sinüzit.

Kas-İskelet sistemi: Sırt ağrısı.

Sinir sistemi: Baş ağrısı.

Solunum sistemi: Bronşit.

Ürogenital sistem: Üriner enfeksiyon.

Aşağıda belirtilen ciddi istenmeyen olaylar, ilaca bağlılığı kanıtlanmadığı halde rofekoksib kullananlarda nadir olarak görülmüştür (<%0.01).

Pazarlama sırasında bildirilenler italikle belirtilmiştir:

Kardiyovasküler: Serebrovasküler olay, konjestif kalp yetmezliği, derin ven trombozu, miyokard infarktüsü, *akciğer ödemi*, pulmoner emboli, geçici iskemik atak, stabil olmayan angina (Merck & Co., 2006).

3.1.1.7 İlaç Etkileşimleri

Rofekoksib önerilen dozlarında rifampin, teofilin ve varfarinle belirgin şekilde etkileşmektedir. Antiasitlerle veya simetidinle beraber uygulanması klinik olarak önemli bir etkileşmeye sebep olmamaktadır. Geleneksel NSAİ'lerde olduğu gibi, rofekoksibin de ADE inhibitörleriyle etkileşim gösterme potansiyeline sahip olduğu

düşünülmektedir. Ketokonazol, prednizon/prednizolon, oral kontraseptifler ve digoksinin farmakodinamik ve farmakokinetiğine rofekoksibin etkileri in vivo olarak çalışılmıştır ve önemli etkileşimler gözlenmemiştir (Merck & Co., 2005).

Kronik varfarin tedavisiyle stabilize edilen olgularda günde 1 kez 25 mg rofekoksib alınması ile birlikte protrombin zamanının Uluslararası Normalleştirilmiş Oranında (INR) yaklaşık %8 oranında bir artış olmuştur. Pazarlama sonrası deneyimlerde, INR artışı rapor edilmiş, bu olgulardan bazılarında antikoagülasyonun tersine döndürülmesi gerekmiştir. Varfarin ve benzeri ilaçları kullananlarda rofekoksib tedavisi başlandıysa, veya dozu değiştirilmişse özellikle ilk bir kaç gün INR değerleri kontrol altında tutulmalıdır.

Rofekoksib 12,5; 25 ve 50 mg 7 gün boyunca günde bir kez verildiğinde, teofilin konsantrasyonları %38-60 artış göstermiştir (300 mg tek doz teofilin alan sağlıklı gönüllülerde).

Bu veriler rofekoksibin CYP 1A2'yi hafif inhibe edebileceğini ortaya koymaktadır. Dolayısıyla CYP1A2 ile metabolize olan diğer ilaçlarla (örn. Amitriptilin, takrin, zileuton) potansiyel bir etkileşim bulunmaktadır.

Rofekoksibin rifampin ile birlikte kullanımı, rofekoksibin plasma konsantrasyonlarında yaklaşık %50 düşüş meydana getirmektedir. Dolayısıyla 50 mg dozda rofekoksib ile rifampin birlikte kullanıldığında, önerilen en yüksek rofekoksib dozunun kullanımı düşünülmelidir.

Haftada tez doz olarak 7,5-20 mg metotreksat alan romatoid artritli hasalarda, 7 gün süreyle günde bir kez verilen 12,5; 25 ve 50 mg rofekoksib, metotreksatın plasma konsantrasyonunu etkilememektedir.

Hafif ve orta dereceli hipertansiyonu olan hastalarda günde 25 mg rofekoksib ile bir ADE (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim) inhibitörünün (Benazepril, günde 10-40 mg) bir arada 4 hafta kullanılması, antihipertansif etkide küçük bir düşüşe (ortalama arteriyel basınçta 2.8 mmHg artış) neden olmuştur. Bu etkileşim, ADE inhibitörü ile birlikte rofekoksib alanlarda göz önünde tutulmalıdır.

Rofekoksib, düşük doz aspirinle birlikte kullanılabilir. Karalı durumda 50 mg günde tek doz rofekoksib tablet düşük doz aspirinin (günde 81 mg) antitrombosit etkinliğini değiştirmez. Kardiyovasküler profilakside 50 mg dozda rofekoksib trombosit etkisinin etkinliği nedeniyle, asetil salisilik asitin yerini tutmaz.

İlaç etkileşimi çalışmalarında, rofekoksibin prednizon/prednizolon, oral kontraseptifler (etinil östradiol/ noretindron 35/1) ya da digoksin gibi ilaçların farmakokinetik özellikleri üzerinde klinik olarak önemli bir etkisi olmamıştır.

Antasitler, simetidin, ketokonazol, rofekoksibin farmakokinetiği üzerinde klinik bakımdan önemli bir etki yapmamıştır.

NSAİİ'lar plazma lityum seviyelerinde bir artışa ve renal lityum klirensinde bir azalmaya neden olmaktadır (Merck & Co., 2006).

3.1.2 Selekoksib

Selekoksib ilk olarak 1999 yılında Amerika'da piyasaya sürülmüştür (Pharmaprojects, 2006). Ülkemizde selekoksib etken maddesi içeren preparatlara 2. sınıf geri çekilme uygulanmıştır (Pfizer, 2006). İnsanlarda terapötik konsantrasyonlarda selekoksib siklooksijenaz-1 enzimini inhibe etmez (Searle Ltd., 2005). RA, OA, ağrı ve dismenorede tedavisinde naproksen ve diklofenak gibi diğer NSAİİ'ler ile karşılaştırılabilir düzeyde etkili bulunmuştur. Siklooksijenaz yolağında spesifik olarak COX-2 enzimi üzerinde etkili olduğu için gastropati ve Gİ kanama potansiyeli daha düşüktür. Bununla birlikte, selekoksib tedavisi gören hastalarda şiddetli yan etkiler belirlenmiştir. FDA halen selekoksib içeren preparatların prospektuslarında Gİ ülser, kanama ve perforasyon riskinin belirtilmesini istemektedir. COX-1 enzim inhibisyonunun seçici olmayan NSAİİ'lerin renal yan etkilerine katkıda bulunabileceği ileri sürülmüş olmasına karşın, klinik araştırmalar selekoksib ve klasik NSAİİ'lerin renal etkilerinin birbirlerinden farklı olmadığını ortaya koymuştur. FDA, selekoksibi familiyal adenopatöz polipozis hastalarında adjuvan tedavi için de onaylamıştır (Pfizer, 2006).

Selektif COX-2 inhibitörü olan selekoksib ile selektif olmayan NSAİİ'ler olan ibuprofen ve diklofenağın rastgele, çift-kör bir karşılaştırmasında %73'ü OA'lı ve %27'si RA'lı olan 7968 hasta yer almıştır. Bu çalışmanın sonuçları çalışmanın ilk 6 ayından başlayan ve 13 aya kadar devam eden bir çalışma periyodu için açıklanmıştır. Selekoksib ile tedavi primer bitiş noktası (komplike ülser ve erozyon) insidansına belirgin olmayan bir etki gösterirken, sekonder bitiş noktası (komplike ve semptomatik ülser) insidansında belirgin bir azalma gözlenmiştir.

Klinik önem taşıyan Gİ olay insidansı, gözlemlenen tüm alt gruplarda naproksen grubuna kıyasla selekoksib grubunda daha düşük bulunmuştur (Silverstein ve ark., 2000).

3.1.2.1 Farmakokinetik Özellikleri

3.1.2.1.1 Absorpsiyon

Selekoksibin ortalama plazma konsantrasyonları oral alımından 2 saat sonra ortaya çıkmaktadır (Paulson ve ark., 2000), ve terapötik doz aralığında hem C_{maks} hem de EAA doğrusaldır. Çoklu dozlama ile, kararlı faza 5 günde ulaşılır. Yemek zamanından bağımsız olarak uygulanabilir, fakat yüksek yağ oranı içeren diet EAA ve T_{maks} 'ta artışa sebep olmuştur.

3.1.2.1.2 Dağılım

Birçok NSAİİ gibi selekoksib de plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (%97). Dokularda yüksek bir dağılım hacmi gösterir (~400 L) (Tive, 2000).

3.1.2.1.3 Metabolizma

Selekoksib metabolizması birincil olarak CYP 2C9 aracılıdır; ancak CYP 3A4 de minör bir rol oynamaktadır (Tang ve ark., 2000). Metabolik dönüşüm, hidroksilasyon ve oksidasyonla selekoksibin birincil metaboliti olan karboksilik asit metabolitine dönüşümdür. Bu metabolitin glukronidasyonu atılan ilacın çok küçük bir bölümünü oluşturmaktadır (Paulson ve ark., 2000). İnsan plazmasında, bir primer alkol, bir karboksilik asit ve onun glukronit konjugatından oluşan üç metabolite rastlanmıştır. Bu metabolitler COX-1 ve COX-2 inhibitörleri olarak inaktiftirler. CYP 2C9'un zayıf metabolize edicileri olarak bilinen veya şüphelenilen hastalar, azalmış metabolik klirens bağı olarak anormal derecede yüksek plazma seviyeleri gösterebilecekleri için, selekoksib bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

3.1.2.1.5 Atılım

Ortalama eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) 11,5 saat, ve görünür klirensi 30 L/saat'tir. İdrar ve feçesle, %3'ten az bir miktarı değişmemiş bileşik olarak atılır. Atılım primer olarak feçesle (%57), ancak ilacın ~%27'si idrarla atılır (Paulson ve ark., 2000).

3.1.2.2 Endikasyonları

Selekoksib aşağıdaki durumlarda endikedir:

- OA'nın belirti ve semptomlarının tedavisinde,
- Yetişkinlerde RA'nın belirti ve semptomlarının tedavisinde,
- Yetişkinlerde akut ağrının giderilmesinde,
- Primer dismenorenin tedavisinde (Pfizer, 2006).

3.1.2.2.1 Osteoartritte Selekoksin Etkinliği

OA'da selekoksin etkinliği ve güvenilirliği, naproksen ile karşılaştırılmalı, 12 haftalık, randomize, plasebo-kontrollü bir çalışma ile değerlendirilmiştir. Selekoksin günde iki defa 50 mg, 100 mg ve 200 mg'lık dozları, diz OA'lı 1003 hastada günde iki defa 500 mg naproksen ile karşılaştırılmıştır. NSAİİ almakta olan hastalarda, ilaçtan arınma sonrası hastalık işaretleri, belirtiyi açıklamak için spesifik minimum kriterleri sağlamada istenmiş ve gerekmiştir. Hasta değerlendirmesi, çalışmanın başlangıcında ve 2nci, 6ncı ve 12nci haftalarda ve çalışmadan erken ayrılma durumunda yürütölmüştür (Bensen ve ark., 1999).

Bu hastalarda 50 mg selekoksin ile beklenenin altında bir etkinlik gözlenmiştir ama OA'nın belirti ve semptomlarının tedavisi için tüm dozlar plaseboya göre daha iyi gelişme göstermiştir (Bensen ve ark., 1999). Plaseboya kıyasla selekoksin alan hastaların fonksiyonel durumlarında belirgin gelişmeler gözlenmiştir (Zhao ve ark., 1999). 100 mg ve 200 mg dozda selekoksin etkinliği, tüm son noktalarda plaseboya benzer bulunmuştur (Bensen ve ark., 1999; Zhao ve ark., 1999).

Altı haftalık iki çalışma, diz OA'sının tedavisinde günlük 200 mg selekoksin ile günde iki kez 100 mg selekoksin etkinliği arasında fark olmadığını göstermiştir. Her iki selekoksin dozu da 2 ve 6 haftalık değerlendirmelerde plaseboya göre üstün bulunmuştur (Geis ve ark., 1999).

3.1.2.2.2 Romatoid Artritte Selekoksin Etkinliği

Yukarıdaki OA çalışmalarına benzer bir dizaynlı plasebo kontrollü çalışmalarda RA'lı hastalarda, selekoksin etkinliği ve güvenilirliği naproksenle karşılaştırılmalı olarak araştırılmıştır (Simon ve ark., 1999). OA ve RA çalışmaları özellikle selekoksin kullanılan dozunda fark göstermektedir. RA için günde iki kez 100, 200 ve 400 mg selekoksin, günde iki kez 500 mg naproksen ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada selekoksin ve naproksen belirgin bir fark göstermemiştir fakat tüm dozlarda selekoksin sayısal olarak daha üstün bulunmuştur. Hastalık durumuna göre hasta değerlendirmesinde iyileşen hasta yüzdesi selekoksin gruplarında plaseboya göre

belirgin üstünlük göstermiştir, ve 200 mg selekoksib, naproksene göre belirgin derecede üstün bulunmuştur. Hiçbir son noktada 400 mg doz, etkinlikte 200 mg doza göre fark yaratan bir artış sergilememiştir.

Uluslar arası bir çalışmada, günde iki kez 200 mg selekoksib, stabil RA'nın uzun dönem tedavisi için günde iki kez 75 mg yavaş salımlı diklofenak ile karşılaştırılmıştır. Yirmi dört haftalık çalışma sırasında, selekoksib, diklofenağa benzer şekilde uzun süre devam eden bir etkinlik göstermiştir (Emery ve ark., 1999).

3.1.2.3 Klinik Çalışmalar

3.1.2.3.1 Klinik Çalışmalarda Selekoksibin Gİ Tolere Edilebilirliği ve Güvenilirliği

Gİ tolere edilebilirlik ve güvenilirlik tüm klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir.

Günde iki kez 100-200 mg veya günde dört kez 400 mg dozda selekoksib (n=4146) ile toplanan veriler, abdominal ağrı, diyare, dispepsi, flatulens ve bulantı gibi istenmeyen semptomların insidansında selekoksib ve plasebo arasında belirgin değişiklikler göstermemektedir (Searle Ltd., 2005). Ayrıca, bu yan etkilerin insidansı, ibuprofen (n=387), diklofenak (n=345) ve naproksen (n=1366) gibi karşılaştırmalı NSAİİ'lerden daha düşük bulunmuştur. Bu istenmeyen semptomların oluşumu, ciddi Gİ olay oluşumuyla bağlantılı olmamasına rağmen (Singh ve ark., 1996); bunlar, hastaların klinik çalışmalardan çıkarılmasında ve çalışmanın durdurulmasında veya klinik çalışma kullanımı boyunca NSAİİ'lerin değiştirilmesinde birincil etkenlerdendir (Walker ve ark., 1992; Singh ve ark., 1996).

Ek olarak, 12 hafta ila 6 aylık birçok çalışmada, naproksen, diklofenak ve ibuprofen gibi geleneksel NSAİİ'lerle karşılaştırılan selekoksib tedavisi boyunca gastroduodenal ülserlerin insidansını belirlemek için endoskopi kullanılmıştır. RA'lı hastalarda yapılan 6 aylık bir çalışmada, son endoskobide gastroduodenal ülserli hasta yüzdesi, günde iki kez yavaş salımlı 75 mg diklofenak grubuna (%15) göre, günde iki kez 200 mg selekoksib grubunda (%4) belirgin olarak düşük bulunmuştur

(Emery ve ark., 1999). Ancak, endoskopi sadece çalışmanın sonunda yapıldığından başlangıçta hastaların ülser durumu değerlendirilmemiştir.

OA ve RA'da günde iki kez 50, 100, 200 ve 400 mg selekoksib dozları ile günde iki kez 500 mg naprokseni karşılaştıran 12 haftalık endoskopi çalışmalarında (Geis ve ark., 1998; Searle Ltd., 2005), tüm selekoksib grupları naproksen gruplarına göre belirgin olarak düşük bir ülser insidansı göstermiştir. OA çalışmasında (n=1108), gastroduodenal ülser insidansı, günde iki kez 50 mg, 100 mg, 200 mg selekoksib ve 500 mg naproksen için sırasıyla %3,4; 3,1; 5,9 ve 16,2 bulunmuştur. RA hastalarında gastroduodenal ülser insidansı, günde iki kez 100 mg, 200 mg, 400 mg selekoksib ve 500 mg naproksen için sırasıyla %4,0; 2,7; 4,1 ve 17,6 bulunmuştur.

Başlangıçta, 4üncü, 8inci, 6ncı ve 12nci haftalarda endoskopi yapılan 12 haftalık bir sıralı endoskopi çalışmasında, günde iki kez 200 mg selekoksib ile, günde 3 kez 800 mg ibuprofene göre ülserlerin toplam insidansı belirgin olarak düşük bulunmuştur (%7 vs 23,3). Bu çalışmada fark istatistik olarak belirgin olmasa da, ülserlerin kümülatif insidansı da selekoksib grubunda günde iki kez 75 mg diklofenağa (%9,7) göre düşük çıkmıştır (Tive, 2000).

Bu çalışmaların bulguları, selekoksibin diğer endoskobik ülserlere NSAİ'lerden daha az sebep olduğunu gösterse de; bu veriler selekoksib kullanımının perforasyon ve kanama gibi ciddi Gİ olaylara daha az neden olup olmadığını belirlememektedir.

Piyasaya sürülme sonrası yapılan bir gözetim analizi, klinik çalışmalarda araştırılan, selekoksibin üst Gİ güvenilirlik profilini doğrulamaktadır (Singh ve ark., 1999). Bu analiz, selekoksib kullananlar arasında ciddi Gİ kanama insidansını 100 hastayılında 0,0015 olarak hesaplamaktadır. Bu oranlar geleneksel NSAİ'lerle elde edilen olaylardan 50 ila 100 kat daha düşüktür.

3.1.2.3.2 Selekoksibin Uzun-dönem sonuçlu çalışmaları

“Celecoxib Long Term Arthritis Safety Study” (CLASS), COX-2'ye spesifik bir inhibitör olan selekoksibin geleneksel NSAİİ'lerle karşılaştırıldığında Gİ toksik etki ve diğer yan etki insidansının daha düşük olup olmadığını belirlemek için düzenlenmiştir. CLASS, Eylül 1998 ve Mart 2000 arasında düzenlenmiş çift kör, randomize, kontrollü bir çalışmadır. Amerika ve Kanada'da 386 klinik bölgede düzenlenmiştir.

OA'lı ve RA'lı toplam 8059 hasta (≥ 18 yaşlarında) çalışmaya katılmış ve 7968'i çalışılan ilaçtan en azından bir doz almıştır. Hastaların toplam 4573'üne (%57) 6 ay boyunca tedavi uygulanmıştır. Hastalara randomizasyon ile günde iki doz 400 mg selekoksib (maksimum OA ve RA dozunun sırasıyla 2 ve 4 katı; $n = 3987$), günde 3 doz 800 mg ibuprofen ($n = 1985$) veya günde iki doz 75 mg diklofenak ($n = 1996$) uygulanmıştır. Kardiyovasküler profilaksi için aspirin kullanımına (≤ 325 mg/d) izin verilmiştir. Altı aylık tedavi boyunca, semptomatik üst Gİ ülserler ve ülser komplikasyonları (kanama, perforasyon ve tıkanma) ve diğer yan etkilerin insidansı, ana sonuç ölçümleri için değerlendirilmiştir. Çalışmanın birincil bitiş noktaları, perforasyon, tıkanma ve kanama (POB) olarak kabul edilmiştir; fakat bütün ülser komplikasyonları, ülser veya geniş çapta erozyonun endoskopik olarak veya X-ışını ile kanıtlanmasını gerektirmektedir; ve böyle bir durumun doğrulanması sonucunda hasta çalışmadan çıkarılmaktadır. Tüm hastalar için, selekoksib NSAİİ karşılaştırmasında, sadece Gİ ülser komplikasyonlarının ve semptomatik ülserlerle kombine Gİ ülser komplikasyonlarının yıllık insidans oranları sırasıyla %0,76'e %1,45 ve %2,08'e %3,54 bulunmuştur. Aspirin almayan hastalarda sadece Gİ ülser komplikasyonlarının ve semptomatik ülserlerle kombine Gİ ülser komplikasyonlarının yıllık insidans oranları, selekoksib ve NSAİİ'ler için %0,44 ile %1,27 ve %1,40 ile %2,91 bulunmuştur. Aspirin alan hastalar için sadece Gİ ülser komplikasyonlarının ve semptomatik ülserlerle kombine Gİ ülser komplikasyonlarının yıllık insidans oranları, selekoksib ve NSAİİ'ler için %2,01 ile %2,12 ve %4,70 ile %6,00 bulunmuştur. NSAİİ ile tedavi edilen hastalara göre selekoksible tedavi edilen daha az sayıda hastada Gİ kan kaybı, Gİ intoleransı, hepatotoksisite veya renal toksisite gözlenmiştir. Aspirin kullanımından bağımsız olarak, kardiyovasküler olay insidansında selekoksib ve NSAİİ'ler arasında fark gözlenmemiştir. Klinik olarak endike dozlarda selekoksib, standart dozajlarda

NSAİİ'lerle karşılaştırıldığında diğer klinik açıdan önemli toksik etkilerde olduğu gibi daha düşük semptomatik ülser ve ülser kombinasyonları insidansına neden olmuştur. Üst GI toksisitede azalma, en güçlü olarak aspirin almayan hastalarda gözlenmiştir (Silverstein ve ark., 2000).

3.1.2.3.3 Renal ve Kardiyovasküler Güvenilirlik ve Yaşlılarda Selekoksib Kullanımı

GI sisteme olan etkilerin yanı sıra, NSAİİ'ler, prostasiklin gibi vazodilatör PG'lerin inhibisyonundan kaynaklanabilecek olan, renal ve kardiyovasküler etkiler göstermişlerdir (McAdam ve ark., 1999). Bu etkiler, özellikle kardiyovasküler risk taşıyabilen ve belli bir derecede renal yetmezliği olabilen yaşlı hastalarda önemlidir.

COX-2 yapısal olarak böbreklerde bulunduğu ve renal hemodiyalizde rol aldığından (Harris ve ark., 1994; Cheng ve ark., 1999), COX-2 inhibisyonunun renal güvenilirliği dikkate alınması gereken bir konudur (Breyer, 1999).

Selekoksibin, tuz düzeyi azaltılmış sağlıklı erkek gönüllülerde sodyum ve potasyum retansiyonuna neden olduğu düşünülse de (Rossat ve ark., 1999), birçok çalışmadan elde edilen veriler, yaşlı popülasyonda bile, olumlu bir renal güvenilirlik profili göstermektedir.

CLASS çalışmasından elde edilen verilerle, supratherapötik dozlarda selekoksib kullanımı ile meydana gelen seçici COX-2 inhibisyonu ile renal yan etkilerin artış göstermediği ortaya konmuştur.

Ödem ve periferik ödem ile genelleştirilen hipertansiyon insidansı, selekoksib grubunda naproksen grubuna göre belirgin derecede düşük bulunmuştur. Ek olarak, CLASS çalışmasından elde edilen veriler ve sağlıklı yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) yapılan bir çalışma (Whelton ve ark., 2000), selekoksibin renal fonksiyon üzerinde diklofenak ve ibuprofene kıyasla daha düşük bir etki gösterdiğini ortaya koymaktadır.

NSAİİ'lerin kardiyovasküler etkileri göz önüne alınarak, kan basıncındaki bir artışın NSAİİ kullanımıyla bağlantılı olduğu ve NSAİİ'lerin bazı antihipertansif tedavilerin, özellikle diüretiklerin etkisini azaltabildiği bilinmekteydi (Johnson, 1997; Ruoff, 1998). Heerdink tarafından yapılan bir çalışma, diüretiklerin kan basıncını düşürücü etkisinin, yaşlı hastalarda konjestif kalp yetmezliği riskinin artması ile sonuçlanan, NSAİİ'lerle beraber uygulanması ile etkilendiğini göstermiştir (Heerdink ve ark. 1998). NSAİİ alan hastalarda, konjestif kalp yetmezliği riskinin arttığını ve COX-2'nin sistemik prostasiklinin (kan basıncının düzenlenmesinde rol oynayan bir potent vazodilatör) birincil kaynağı olduğunu (McAdam ve ark., 1999) doğrulayan Page ve Henry (2000) tarafından hazırlanan makale ile, COX-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler fonksiyon üzerine potansiyel etkileri önem kazanmıştır.

CLASS çalışmasından elde edilen veriler; rakip ilaçlar arasında miyokard infarktüsü, vasküler olaylar veya kardiyovasküler ölüm insidansında belirgin bir fark göstermemiştir (Bu çalışmada yer alan hastaların %40'ı, önceden gelişmiş bir kardiyovasküler hastalık hikayesi olan hastaları içermektedir). Selekoksib grubunda, ibuprofen grubuna oranla kardiyovasküler olaylarda belirgin bir düşüş ortaya çıkmıştır. Aspirinin koruyucu bir etki gösterebileceği tartışılabilir olsa da, aspirin kullanmayanlar için veriler analiz edildiğinde, kardiyovasküler ve serebrovasküler etki insidansında, selekoksib ve rakip NSAİİ'leri alan hastalar arasında bir fark gözlenmemiştir.

Yaşlı hastalarda her ikisi de artmış risk gösteren, CLASS çalışmasında değerlendirilen renal fonksiyon yetmezliği ve kardiyovasküler olaylara ek olarak, yaşlı hastalarda gençlerle karşılaştırıldığında etkinlik ve potansiyel güvenilirlikteki potansiyel farklar konusunda halen sorular mevcuttur.

Kuzey Amerikan klinik çalışmalarında <65 ve ≥65 yaştaki hastaların alt grup analizleri, selekoksibin iki yaş grubundaki hastalarda eşit etkili olduğunu göstermektedir. Genç hastalar selekoksib ile daha iyi bir tolere edilebilirlik sergilerken, selekoksib ve plasebo grupları arasında veya selekoksib alan genç ve yaşlı popülasyonlar arasında belirgin farklılıklar gözlenmemiştir. Aktif kontrollü çalışmalarda hastaların benzer bir alt grup analizinde, yaşlı popülasyonda, genç popülasyonla karşılaştırıldığında tolere edilebilirlikte bir azalma göstermedikleri

bulunmuştur. Aslında yan etkilerin çoğu için, yaşlı hastalarda insidans genç hastalara göre daha düşüktür, ve diyare dışındaki tüm olaylar selekoksib ile rakip NSAİİ ile olduğundan tutarlı bir şekilde düşüktür. Diyarede yaşlı hastalarda selekoksib grubunda, rakip NSAİİ gruplarına daha az oranda bir artış gözlenmiştir. Endoskopi verileri bulunan, 12 haftalık, plasebo kontrollü çalışmalarda, toplanan sonuçlar, iki yaş grubu arasında görünür bir farkın olmadığını tekrar ortaya koymuştur. İki yaş grubunda da endoskopik ülser insidansı istatistiksel olarak plasebo gruplarından farklı değildir.

3.1.2.3.4 Ailesel Adenomatöz Polip (FAP) li Hastalarda Selekoksib

FAP, çok sayıda adenomatöz kolorektal polipin olduğu ve genelde kanserle sonuçlanan harap edici bir durumdur. FAP, APC tümör supresör geninde bir bozuklukla bağlantılı olan az rastlanan, kalıtsal bir hastalıktır ve genelde cerrahi müdahale ile tedavi edilir. Hayvan modellerinde, bu durumda COX-2'nin yer aldığı gösterilmiştir (Oshima ve ark., 1996). Günde iki kez 400 mg selekoksib uygulaması ile ortalama %28 oranında kolorektal polip azalmasının plasebo ile elde edilen %4,5'lik bir azalmadan belirgin üstünlüğünü gösteren önemli bir çalışmaya (Steinbach ve ark., 2000) dayanılarak selekoksib, FAP tedavisi için onay almıştır. Bu çalışmadaki hastaların %50'den büyük bir bölümünde polipte en az %25 azalma elde edilmiştir. Bu sonuçlar önemli ve umut verici iken, bu çalışmanın kanser veya cerrahi bir bitiş noktası olmadığını altı çizilmelidir.

Spesifik bir COX-2 inhibitörü olan selekoksib, OA ve RA'nın belirti ve semptomlarının tedavisi için onaylanmıştır. Plasebo ve aktif kontrollü çalışmalarda, etkinlik olarak plaseboya göre belirgin bir üstünlük gösterdiği ve geleneksel NSAİİ'lerle eşit etkinlikte olduğu bulunmuştur. Selekoksibin avantajı, gelişmiş GI güvenilirliğidir. Klinik çalışmalar ve uzun-dönemli sonuç çalışmaları, selekoksibin, geleneksel NSAİİ'lerden daha üstün ve plaseboya benzer bir GI tolere edilebilirliğe sahip olduğunu göstermiştir. Gelişmiş tolere edilebilirliğine ek olarak, selekoksib kullanımı, sadece klinik çalışmalarda bitiş noktasının bir habercisi olarak kullanılan endoskopik ülser insidansında bir azalma sağlamakla kalmaz; ayrıca sonuç çalışmalarında azaltılmış ülserasyon oranının, ülserle bağlantılı komplikasyonlarda bir azalma sağlanacağını da gösterir (Tive, 2000).

3.1.2.4 Kontrendikasyonları

- Selekoksibe karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.
- Sülfonamidlere karşı alerjik tipte reaksiyonlar göstermiş olan hastalara verilmemelidir.
- Selekoksib, daha önce astilsalisilik asit (aspirin) COX-2 spesifik inhibitörler dahil diğer NSAİ'leri aldıktan sonra astım, ürtiker ya da alerjik tipte reaksiyonlar görülen hastalara verilmemelidir. Böyle hastalarda, NSAİ'lere karşı şiddetli, nadiren fatal, anafilaktiğe benzer reaksiyonlar görüldüğü bildirilmiştir (Pfizer, 2006)

3.1.2.5 Uyarılar/Önlemler

Yaş

Kararlı durumda yaşlı hastalarda (65 yaş üzeri) C_{maks} ve EAA genç deneklere kıyasla sırasıyla %40 ve %50 daha yüksek olmuştur. Yaşlı kadınlarda, selekoksibin C_{maks} 'ı ve EAA'sı yaşlı erkeklerdekinden daha yüksektir; ama bu artışlar ağırlıklı olarak yaşlı kadınların vücut ağırlığının daha düşük olmasına bağlıdır.

İrk

Selekoksibin EAA'sının siyahlarda beyazlara kıyasla yaklaşık %40 daha yüksek olduğu öne sürülmektedir. Bu bulgunun nedeni ve klinik önemi bilinmemektedir.

Karaciğer Yetmezliği

Hafif ve orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda yapılan bir farmakokinetik çalışmada kararlı durum selekoksib EAA'sının sağlıklı kontrol deneklerinde görülene göre sırasıyla, yaklaşık %40 ve %180 artmış olduğu gösterilmiştir.

Böbrek Yetmeliği

Bir çapraz çalışma karşılaştırmasında, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda (GRF 35-60 mL/dak/1.73m²) EAA'sı normal böbrek fonksiyonu olan deneklerde görülenden yaklaşık %40 daha düşük olmuştur. GFR ve selekoksib klirensi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalar araştırılmamıştır. Diğer NSAİİ ilaçlar gibi selekoksib de şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda tavsiye edilmez (Searle Ltd., 2005).

3.1.2.6 İlaç Etkileşimleri

Veriler, metotreksat (Karim ve ark., 1999), varfarin (Karim ve ark., 2000), fenitoin, gliburid veya tolbutamid gibi sık reçete edilen ilaçlarla etkileşim göstermediğini desteklemektedir. Lityumla beraber uygulanması, liyumun EAA'sında %17lik bir artışa neden olmaktadır (Pharmacia & Upjohn, 2005). Renal lityum klirensinde aynı şekilde bir düşüş geleneksel NSAİİ'lerle de gözlenmektedir (Davies ve Anderson, 1997; Luik ve ark., 1998). Flukonazol ve ketokonazole yapılan bir ilaç etkileşim çalışması, sadece flukonazolün selekoksib farmakokinetiklerini etkilediğini göstermiştir; flukonazolle birlikte uygulandığında selekoksibin C_{maks} ve EAA'sında belirgin artış gözlenmiştir (Karim ve ark., 1998). Bu durum dönüşümün primer mekanizması olan CYP 2C9'un etkisi ile alakalıdır.

3.1.3 İkinci Grup Selektif COX-2 İnhibitörlerinin Klinik Farmakolojisi (Etorikoksib, Valdekoksib, Parekoksib, Lumirakoksib)

Etorikoksib (Riendeau ve ark., 2001), valdekoksib (Talley ve ark., 2000a), parekoksib (Talley ve ark., 2000b), ve lumirakoksib (Stichtenoth ve Frolich, 2003); rofekoksib ve selekoksibden daha sonra geliştirilmiş ve biyokimyasal olarak COX-2 seçiciliği daha fazla olan koksiblerdir. Etorikoksib, valdekoksib ve parekoksib; bir 4-metilsülfonil veya sülfonamid sübstitüentine sahip cis-stilben yapısı taşımaktadır. Zayıf COX-1 aktiviteleri nedeniyle çok yüksek dozlarda bile Gİ tolere edilebilirlikleri daha fazla olduğu için terapötik açıdan avantajları vardır. Değişik farmakodinamik ve farmakokinetik özellikler gösterirler. Valdekoksibin selekoksibe göre in vitro ortamda

daha yüksek bir terapötik etkinliğe ve GI açısından güvenilirliğe sahip olduğu görülmüştür. Valdekoksibin ön ilacı olan parekoksib, tek enjeksiyonluk koksibdir. Etorikoksib, COX-2 üzerinde rofekoksibe göre daha seçici bir özelliğe sahiptir ve seçici olmayan NSAİİ'lere göre ciddi GI tosisite insidansında %50 azalma göstermektedir. İn vitro ortamda en yüksek COX-2 seçiciliği gösteren lumirakoksib ise diklofanağın bir fenilasetik asit türevidir ve asidik özellik taşımaktadır. Bu kimyasal özelliğin, inflamatuvar bölgelerde sürekli bir ilaç birikimine ve bunun sonucu olarak da artmış klinik etkiye yol açacağı düşünülmektedir (Bruene ve Neubert, 2001). Birçok randomize çalışma, 2. grup koksiblerin OA, RA ve akut ağrı tedavisinde selektif olmayan NSAİİ'lerle benzer etkinlik ve renal yan tesirleri olduğunu göstermektedir. İkinci grup koksiblerin GI ve kardiyovasküler güvenilirliklerini belirlemek için yapılan klinik randomize çalışmalar devam etmektedir.

İkinci grup COX-2 inhibitörlerinin gelişmiş biyokimyasal COX-1/COX-2 seçiciliği, COX-2'nin inhibisyonu sırasında, COX-1 aktivitesi üzerinde klinik olarak anlamlı bir inhibisyon oluşturmamalarıyla açıklanabilir (Fitzgerald ve Patrono, 2001; Patrono ve ark., 2001). Bununla birlikte, COX inhibitörleriyle ex vivo ortamda trombositlerdeki COX-1 ve monositlerdeki COX-2'nin inhibisyonunda bireylerarası farmakokinetik ve farmakodinamik değişkenlik gözlenmiştir. Daha yavaş bir ilaç metabolizması ve bazı koksiblerin metabolizmasının majör yolağı olan CYP 2C9'un değişik formlarının varlığı, terapötik bir koksib dozunun uygulanmasından sonra, platelet COX-1'in belirgin şekilde inhibisyonuna yol açabilir. CYP2C9*3 alelik varyantının (beyaz ırkta %3-8,5 oranında) selekoksibin yavaş metabolize edilmesine sebep olduğu gösterilmiştir (Sandberg ve ark., 2002). Yüksek seçicilikteki ikinci grup COX-2 inhibitörleri, ilacı daha yavaş metabolize eden ve/veya artmış enzim duyarlılığı olan insanlarda bile COX-1'i daha az oranda inhibe edebilme özelliğine sahiptir. Rofekoksib ve selekoksibe göre daha fazla biyokimyasal seçiciliğe sahip ikinci grup COX-2 inhibitörlerinin geliştirilmesindeki diğer bir avantaj da bu tür bileşiklerin daha geniş bir terapötik etkinlik için daha yüksek dozlarda kullanıma imkan sağlaması olabilir. Ancak, bu ajanlarla ilişkili renal yan tesirlerin doz-bağımlı olması, yüksek dozlarda koksib kullanımının önemli bir sınırlayıcısıdır (Brater ve ark., 2001). Bir çok çalışma, ikinci grup COX-2 inhibitörlerinin OA, RA, ve akut ağrı tedavisinde selektif olmayan NSAİİ'ler kadar etkin olduğunu göstermiştir (Cheer ve Goa, 2001; Cochrane ve ark., 2002; Ormrod ve ark., 2002; Stichtenoth ve Frolich, 2003,

Patrignani ve ark., 2003). Matsumoto ve ark. (2002) tarafından yapılan bir çalışmada, etorikoksibin RA tedavisinde, naproksenden daha etkin olduğunu ortaya konmuştur. Ancak, bu çalışmaların tedaviler arasındaki farklılığı değil, koksibler ile NSAİ'ler arasındaki terapötik etkinliğin aynı olduğunu belirlemek için dizayn edildiğinin dikkate alınması gerekmektedir.

3.1.3.1 Farmakodinamik Özellikleri

İkinci grup COX-2 inhibitörlerinin biyokimyasal seçiciliği, insanda tüm kanda miktar tayini kullanılarak değerlendirilmiştir (Tacconelli ve ark., 2002).

Monositlerdeki COX-2 üzerindeki inhibitör etki gücü açısından, valdekoksib ($0,65 \pm 0,06 \mu\text{M}$) ve selekoksib ($0,54 \pm 0,07 \mu\text{M}$) arasında bir farklılık olmamasına karşın; plateletlerdeki COX-1 inhibisyonu için gereken IC_{50} değerinin valdekoksib için ($40 \pm 3,90 \mu\text{M}$) selekoksibe ($16 \pm 12,5 \mu\text{M}$) göre 2,5 kat daha yüksek oranda olduğu gözlenmiştir (Tacconelli ve ark., 2002). Benzer şekilde, sağlıklı yetişkinlere (Leese ve ark., 2000) ve sağlıklı yaşlı gönüllülere (Leese ve ark., 2003) uygulanan valdekoksibin (günde iki kez 40 mg; OA'da önerilen dozdan 8 kat daha yüksek bir doz), platelet agregasyonunun, kanama zamanının ve platelet COX-1 aktivitesinin bir göstergesi olan TXB_2 üretimini etkilemediği saptanmıştır (Patrignani ve ark., 2004).

Parekoksib, valdekoksibin suda çözünen inaktif bir ön ilacıdır (Talley ve ark., 2000b). Hepatik enzimatik hidroliz ile hızlı bir şekilde, aktif COX-2 inhibitörü olan valdekoksibe dönüşmektedir ve aynı farmakodinamik özelliklere sahiptir (Talley ve ark., 2000b).

İnsanda tüm kan miktar tayinlerinde etorikoksibin oldukça yüksek (344 ± 48) COX-1/COX-2 IC_{50} oranı gösterdiği saptanmıştır (Tacconelli ve ark., 2002). Dallop ve ark. (2003) sağlıklı insanlara etorikoksibin (5-500 mg) tek doz uygulanmasının, platelet COX-1 aktivitesini belirgin olarak etkilemeksizin, ex vivo tüm kan COX-2 aktivitesini doz ve zamana bağlı olarak inhibe ettiğini saptamışlardır. Çalışmada 100 ve 150 mg'lık dozlardan sonra 4üncü saatte, monosit COX-2 aktivitesi sırasıyla % 83 ve 93

oranlarında azalmıştır. Buna ek olarak, söz konusu dozlarda ilaç uygulanmasından 24 saat sonra bile inhibisyonun % 60 ve 80 oranında devam ettiği gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar etorikoksibin günde bir kez uygulanmasının yeterli olduğunu göstermektedir. Sağlıklı insanların gastrik biyopsilerinde PGE₂ sentezi üzerine ardışık 4 gün uygulanan etorikoksib (günde bir kez 120 mg) ve naproksenin (günde iki kez 500 mg) COX-1-bağımlı olduğu varsayılan etkileri çalışılmıştır (Dallop ve ark., 2003). Naproksen PGE₂ sentezini belirgin olarak inhibe ederken, etorikoksib ile böyle bir inhibisyon gözlenmemiştir.

Lumirakoksib, in vitro ortamda yüksek seçicilik gösteren selektif bir COX-2 inhibitörüdür. COX-1/COX-2 IC₅₀ oranı 400 olarak belirlenmiştir. Bir hafta boyunca antiinflamatuvar amaçla günde iki kez 200 mg veya günde tek doz 800 mg lumirakoksib kullanımı ex vivo olarak platelet agregasyonunu ve COX-1 aktivitesini etkilememiştir (Stichtenoth ve Frolich, 2003).

3.1.3.2 Farmakokinetik Özellikleri

İkinci kuşak koksibler, aşağıdaki tabloda gösterilen farmakokinetik özelliklere sahiptirler (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.3. Koksiblerin Farmakodinamik ve Farmakokinetik Özellikleri (Patrignani ve ark., 2004)

	Selekoksisib	Rofekoksib	Etorikoksib	Valdekoksib	Parekoksisib	Lumirakoksib
	Sülfonamid-türevi	Sülfonil-türevi	Sülfonil-türevi	Sülfonamid-türevi	Valdekoksibin amid esteri	Fenil-asetik türev
İn vitro COX-1/COX-2 IC ₅₀ oranı	30 ^a	276 ^a	344 ^a	61 ^a		400 ^b
Farmakokinetik						
Oral Biyoyararlanım (%)	22-40	92-93	100	83		74
Maksimum plazma konsantrasyonuna olan zaman (saat)	2-4	2-3	1	2,3	0,5 i.v./1,5 i.m. ^c	2-3

Çizelge 3.3. (Devam) Koksiblerin Farmakodinamik ve Farmakokinetik Özellikleri (Patrignani ve ark., 2004)

	Selekoksisib	Rofekoksib	Etorikoksib	Valdekoksib	Parekoksisib	Lumirakoksib
Maksimum plazma Konsantrasyonu (ng/ml) ^d	705*	320**	788****	161***	1681 ^{8x}	6740±2060 ^x
Yarı-ömür (saat)	11	10-17	22	8-11	0,87	3-6
Dağılım Hacmi (litre)	455	86-91	120	86		9±1,7
Plasmada bağlanma (%)	97	87	92	98		>98
Metabolizma						
Karaciğer metabolizmasında ana yolak	Sitokrom P-450 (2C9, 3A4) ile oksidasyon	Sitozolik indirgenme	Sitokrom P-450 (3A4) ile oksidasyon	Sitokrom P-450 (2C9, 3A4) ile oksidasyon	Sitokrom P-450 (2C9, 3A4) ile oksidasyon	Sitokrom P-450 (2C9) ile oksidasyon
Üriner atılım (%)	29	72	60	70		54
Onaylanmış günlük dozlar (mg)						
Osteoartrit için	200	12,5-25	60	10		100
Romatoit artrit için	200-400	25	90	10		Klinik gelişim Phase III
Akut gut artrit için	Onaylanmadı	Onaylanmadı	120	Onaylanmadı		
Akut ağrı ve primer dismenore için	400'e kadar	50'ye kadar	120'ye kadar	40'a kadar	20-40	Akut ağrı: 400 Primer dismenore: 200
Kronik alt-sırt ağrısı	Onaylanmadı	25	90' a kadar	Onaylanmadı		
FAP	800	Onaylanmadı	Onaylanmadı	Onaylanmadı		

a Tacconelli S, Capone ML, Sciulli MG, Ricciotti E, Patrignani P. The selectivity of novel COX-2 inhibitors in human whole blood assays of COX-isozyme activity. Curr Med Res & Op 2002; 18(8): 503-11.

b Yayınlanmamış sonuçlar

c Parekoksisib sonrası valdekoksibin T_{maks}'ı (i.v./i.m.)

d 200*, 25**, 40⁸ ve 400^{8&8} mg uygulamayı takiben, sırasıyla.

Etorikoksib, yarılanma süresinin uzun olması nedeniyle günde bir kez uygulanmaktadır. Buna karşın, lumirakoksibin yarılanma ömrü kısadır (3-6 saat),

fakat uzun süren klinik etkinliği günde bir kez dozlama imkan vermektedir (Stichtenoth ve Frolich, 2003).

Redüktaz yollarıyla karaciğer tarafından yüksek oranda metabolize edilen rofekoksibden farklı olarak, diğer koksibler CYP3A4 ve 2C9 enzimleriyle metabolize edilir (Cheer ve Goa, 2001; Kassahun ve ark., 2001; Cochrane ve ark., 2002; İbrahim ve ark., 2002a; İbrahim ve ark., 2002b; Ormrod ve ark., 2002; Yuamn ve ark., 2002; İbrahim ve ark., 2003; Patrignani ve ark., 2003). Etkisinin büyük bölümünden CYPA4'ün sorumlu olduğu düşünülen etorikoksibin CYP reaksiyon fenotipi, esas olarak CYP2C9 tarafından metabolize edilen selekoksib, valdekoksib, meloksikam, ibuprofen, flurbiprofen ve indometazin gibi diğer COX-2 inhibitörlerine farklılık göstermektedir (Chesne ve ark., 1998; Tang ve ark., 2000).

Valdekoksibin ön ilacı olan parekoksib, ilk enjeksiyonluk COX-2 inhibitörüdür. Sağlıklı gönüllülerde intravenöz uygulamayı takiben parekoksib sodyum (her 12 saatte 50 mg), hızla valdekoksibe çevrilmektedir (eliminasyon yarı ömrü 0,69 saat). Pik plazma konsantrasyonları, dozlama sonrası 30. dakikada gözlenmiştir (Karim ve ark., 2001).

3.1.3.3 İlaç Etkileşimleri

İkinci grup koksiblerin hedef popülasyonda birlikte uygulandığında farmakokinetiklerindeki değişikliğe bağlı olarak etkilerinin değişmesine neden olabilecek diğer ilaçlarla etkileşimleri çalışılmıştır. Selektif COX-2 inhibitörlerinin, flukonazol ve ketokonazol gibi CYP3A4 ve CYP2C9'u inhibe ettiği bilinen ilaçlarla uygulanması, koksiblerin yüksek plazma konsantrasyonlarına ulaşmalarına neden olabilir (Kassahun ve ark., 2001; İbrahim ve ark., 2002a; İbrahim ve ark., 2002b; Yuamn ve ark., 2002; İbrahim ve ark., 2003). Varfarinin farmakokinetik özellikleri valdekoksib ve etorikoksib tarafından antikoagülan etkide küçük bir artışa sebep olacak şekilde değişebilir. NSAİİ'ler ile tedavi, siklosporin ve lityumun plazma düzeylerini nefrotoksik etki oluşturacak şekilde artırabileceği için; koksibler ile bu ilaçlardan herhangi birinin kombine kullanımında renal fonksiyon ve kanda lityum gözlenmelidir. Valdekoksib uygulamasını takiben metotreksat, propofol, glibürid veya midazolam ile etkileşim gözlenmemiştir (İbrahim ve ark., 2002a; İbrahim ve

ark., 2002b; Yuamn ve ark., 2002; İbrahim ve ark., 2003). Buna karşın koksibler; oral kontraseptifler, digoksin, metotreksat ve oral antikoagülanlarla bir etkileşim gösterebilirken, prednizon/prednizolon (Cochrane ve ark., 2002; Patrignani ve ark., 2003), ketokonazol ve antiasitlerin farmakokinetiğini etkilememiştir. Ayrıca, selektif olmayan NSAİİ'ler ve ilk geliştirilen COX-2 inhibitörlerine (rofekoksib ve selekoksib) benzer şekilde, etorikoksib ve valdekoksib, anjiotesin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve furosemidi içeren antihipertansif ilaçların etkilerinde ufak bir azalmaya neden olabilir.

Parekoksib, metaboliti olan valdekoksible aynı etkileşimleri gösterir (Karim ve ark., 2001; İbrahim ve ark., 2002a; İbrahim ve ark., 2002b; İbrahim ve ark., 2003).

Sağlıklı insanlarda omeprazol veya magnezyum hidroksitle beraber uygulanması, lumirakoksibin farmakokinetik profilinde bir değişikliğe neden olmamaktadır. Fakat, bu ilaçlarla birlikte uygulandığında doz ayarlanması gerekebilir. Flokonazol, lumirakoksibin farmakokinetik parametrelerini (EAA_{∞} , C_{maks}) değiştirmeksizin, farmakodinamiğini artırabilir ve istenmeyen yan etkilere neden olabilir. (Scott ve ark., 2004).

Lumirakoksibin düşük doz aspirinle beraber uygulanması, aspirinin antiplatelet etkinliğinde önemli bir değişikliğe neden olmamaktadır (Jermamy ve ark., 2005). Benzer şekilde lumirakoksib ile metotreksat arasında bir etkileşim bulunmamaktadır (Hartmann ve ark., 2003).

Lumirakoksibin varfarin ile beraber uygulanması, varfarinin kararlı faz farmakokinetiklerinde belirgin bir etki göstermemesine karşın, trombin zamanında az da olsa bir uzamaya neden olmuştur. Bu nedenle antikoagülan aktivite varfarin veya benzer ilaçları alan hastalarda özellikle tedavi başlangıcını takip eden ilk birkaç günde veya lumirakoksibin dozunun değiştirilmesinde gözlenmelidir (Bonner ve ark., 2003).

Etinil östradiol ve levonorgestrel içeren siklik oral kontraseptifler ile beraber uygulandığında, lumirakoksibin yüksek konsantrasyonlarda bu kontraseptifin etkinliğini azaltabileceği gözlenmiştir (Kalbag ve ark., 2003)

3.1.3.4 Klinik Etkinlikleri

Klinik çalışmalar, ikinci kuşak koksiblerin OA, RA ve akut ağrı tedavisinde (örn. primer dismenore ve operasyon sonrası diş ağrısı) selektif olmayan NSAİİ'lerle karşılaştırıldıklarında bezer klinik etkinlik gösterdiklerini ortaya koymuştur (Daniels ve ark., 2001; Desjardins ve ark., 2001; Barton ve ark., 2002; Bensen ve ark., 2002; Camu ve ark., 2002; Collantes ve ark., 2002; Daniels ve ark., 2002a; Daniels ve ark., 2002b; Desjardins ve ark., 2002; Fricke ve ark., 2002; Geba ve ark., 2002a; Kivitz ve ark., 2002; Leung ve ark., 2002; Makarowski ve ark., 2002; Malmstrom ve ark., 2002; Matsumoto ve ark., 2002; Moore ve ark., 2002; Schumacher ve ark., 2002; Tannenbaum ve ark., 2002; Malan ve ark., 2003; Malmstrom ve ark., 2002; Reynolds ve ark., 2003).

Çizelge 3.4, çizelge 3.5, çizelge 3.6 ve çizelge 3.7; sırasıyla valdekoksib, parekoksib, etorikoksib ve lumirakoksibin klinik etkinliklerini göstermektedir.

Çizelge 3.4 Valdekoksibin klinik etkinliği (Patrignani ve ark., 2004)

	Yazar	Birincil son noktalar	Tedavi	Sonuçlar
Osteoartrit	Makarowski ve ark. Kivitz ve ark.	Hastaların artrit ağrısının değerlendirilmesi- VAS, artırttı hastaların detaylı değerlendirmesi ve WOMAC indeksi	Günde 5-20 mg valdekoksib vs. günde iki kez 500 mg naproksen veya plasebo	Tüm primer son noktalar için valsekoksib plaseboya üstün olarak doz-bağımlı bir etkinlik göstermiştir. Valdekoksib 10-20 mg naproksene benzer bir etkinlik göstermiştir.
Romatoit artrit	Bensen ve ark.	Amerikan romatoloji koleji %20 iyileşme indeksi (ACR %20)	Günde iki kez 10, 20 veya 40 mg vadekoksib vs. günde iki kez 500 mg naproksen	Valdekoksib, plaeboya göre üstün, naproksene benzer bulunmuştur. Valdekoksibin üç dozlaması arasında etkinlik açısından belirgin bir fark bulunmamıştır.
Primer dismenore	Daniels ve ark.	8 ve 12 saat sonra toplam ağrı azalması 8 ve 12nci saatlerde ağrı şiddeti farkının toplamı	Gerekli olan günde iki kez 20 ve 40 mg valdekoksib ve gerekli olan günde iki kez 550 mg naproksen sodyum	Tüm son noktalar için günde iki kez 20 ve 40 mg valdekoksib, plaseboya göre belirgin derecede üstün ve naproksen sodyuma benzer etkinlikte bulunmuştur.

Çizelge 3.4 (Devam) Valdekoksibin klinik etkinliği (Patrignani ve ark., 2004)

Oral cerrahi	Daniels ve ark. Fricke ve ark.	TOTPAR 24 saat SPID 24 saat Analjezi süresi Analjezinin başlangıcı	Valdekoksib (20 veya 40 mg) vs. oksikodon 10 mg/asetaminofen 1000 mg'ın bir kombinasyonu vs. plasebo 40 mg valdekoksib vs. 50 mg rofekoksib vs. plasebo	Valdekoksib 40 mg, oksikodon/asetaminofen 'le karşılaştırılabilir bir ağrı azalmasına neden olmuştur. İki valdekoksib dozu da oksikodon/asetaminofen 'e göre belirgin derecede daha uzun bir analjezik etki süresi göstermiştir. Valdekoksib, rofekoksib ve plaseboda üstündür.
Ortopedik cerrahi: Kalça artroplastisi Dizin yerine yerleştirilmesi	Camu ve ark. Reynolds ve ark.	Uygulanan toplam morfin miktarı Ağrı şiddeti	Morfin alan hastalarda günlük 40 veya 80 mg valdekoksib vs. plasebo	Tüm primer son noktalarda, valdeksib 40 ve 80 mg plaseboda üstün bulunmuştur.
Ortopedik cerrahi: bunyonektomi	Desjardin ve ark.	Başka bir tedaviye geçilmesi gerekene kadar geçen süre Ağrı şiddeti Hastanın genel değerlendirmesi	Valsekoksib 20, 40 veya 80 mg vs. plasebo	Tüm son noktalar için, valdekoksibin tüm dozları plaseboya göre üstündür. 40 mg'a kadar valdekoksib ile doz-bağımlı bir etki gözlenmiştir.

Çizelge 3.5. Parekoksibin klinik etkinliği (Patrignani ve ark., 2004)

	Yazar	Birincil son noktalar	Tedavi	Sonuçlar
Oral cerrahi	Daniels ve ark.	Ağrı şiddetindeki fark, analjezinin başlangıcına olan süre ve başka bir tedaviye geçilmesi gerekene kadar geçen süre	Parekoksib sodyum 20 mg i.m., 20 mg i.v., 40 mg i.m. veya 40 mg i.v. vs. ketorolak trometamin 60 mg i.m. veya plasebo	Tüm primer son noktalarda parekoksib sodyum 20 ve 40 mg i.m. veya i.v. ve ketorolak 60 mg i.m., plaseboya göre belirgin derecede üstün bulunmuştur. 40 mg doz, birçok analjezi ölçüsünde 60 mg ketorolakla benzer etkinlik ancak daha uzun bir etki süresi göstermiştir.
Cerrahi sonrası ortopedik ağrı	Barton ve ark.	Analjezi başlangıcı, derecesi ve süresi	Tek i.v. doz 20 veya 40 mg parekoksib sodyum vs 4 mg morfin, 30 mg ketorolak veya plasebo	Analjezinin başlangıcı, i.v. parekoksib sodyum 40 mg, morfin ve ketorolakla benzer şekilde hızlıdır. Analjezi derecesi ve süresi parekoksib sodyum ile morfine göre belirgin derecede üstündür, ve parekoksib sodyum ve ketorolak için benzerdir.

Çizelge 3.5 (Devam) Parekoksibin klinik etkinliği (Patrignani ve ark., 2004)

Operasyon sonrası ağrı	Malan ve ark.	Kümülatif morfin kullanımı	4 mg i.v. morfinle birlikte tek i.v. doz parekoksib sodyum (20 veya 40 mg) veya plasebo	24 ve 36 saat süresince, parekoksib sodyumla tedavi edilen hastalar belirgin olarak daha az morfin kullanmışlardır.
Preoperatif oral cerrahi	Desjardins ve ark.	Başka bir tedaviye geçilmesi gerekene kadar geçen süre, başka bir tedaviye ihtiyaç duyan hasta oranı, hastaların geniş çaplı değerlendirmesi ve ağrı şiddeti	Tek i.v. dozlarda parekoksib sodyum (20, 40 ve 80 mg) vs plasebo	Tüm son noktalar için, parekoksib sodyumun tüm dozları plaseboya göre belirgin derecede üstün bulunmuştur. Parekoksib sodyumun 40 ve 80 mg gruplarında belirgin bir fark gözlenmemiştir.

Çizelge 3.6. Etorikoksibin Klinik Etkinliği (Patrignani ve ark., 2004)

	Yazar	Birincil son noktalar	Tedavi	Sonuçlar
Diz ve kalça osteoartriti	Leung ve ark.	WOMAC ağrı ve fiziksel fonksiyon subskalaları 100mm VAS ve hastalık durumu için hastanın detaylı değerlendirmesi	12 hafta boyunca günde bir kez etorikoksib 60 mg vs. plasebo vs günde iki kez naproksen 500 mg	Etorikoksib ve naproksen klinik etkinlik parametrelerinde plaseboya kıyasla belirgin olarak daha yüksek gelişim göstermişlerdir.
Romatoit artrit	Collantes ve ark. Matsumoto ve ark.	Hastalık etkinliğinde hastanın detaylı değerlendirmesi, araştırmacıların hastalık aktivitesini detaylı değerlendirmesi, gevşek eklem sayımı ve şişmiş eklem sayımı	12 hafta boyunca günlük 90 mg etorikoksib vs. günde iki kez 500 mg naproksen vs.plasebo	Tüm primer son noktalarda, etorikoksib ve naproksen istatistiksel olarak plaseboya üstün bulunmuştur. İkinci çalışmada, etorikoksib, plasebo ve naproksene kıyasla belirgin derecede üstün bulunmuştur.
Akut gut artrit	Schumacher ve ark.	Çalışılan eklemden hastaların ağrı değerlendirmesi	8 gün boyunca günlük 120 mg etorikoksib vs. günde iki kez 50 mg indometazin	Tüm tedavi süresi boyunca, her iki tedavi grubunda da benzer ağrı azalması gözlenmiştir.
Kronik alt-sırt ağrısı "low back pain"	Geba ve ark.	Alt-sırt ağrısı şiddet skalası- VAS	12 hafta boyunca 60 mg ve 90 mg etorikoksib vs. plasebo	Günlük 60 mg ve 90 mg etorikoksib, plaseboya kıyasla belirgin derecede üstün klinik etkinlik göstermiştir.

Çizelge 3.6 (Devam) Etorikoksibin Klinik Etkinliği (Patrignani ve ark., 2004)

Akut post-operatif dental ağrı	Malmstorm ve ark.	8 saat süreyle toplam ağrı azalması (TOPAR8)	Etorikoksib 60-240 mg, vs. plasebo ve ibuprofen 400 mg (Çalışma I) 120 mg etorikoksib vs. plasebo, 550 mg naproksen sodyum, veya 600/60 mg asetaminofen/kodein (Çalışma II)	Çalışma I: Günlük 120 mg etorikoksib maksimum analjezik etki göstermiştir. Çalışma II: 120 mg etorikoksib, naproksen ve asetaminofen/kodein ile kıyaslanabilir hızda analjezik etki başlangıcı göstermiştir. Maksimum ağrı azalması, etorikoksib ve naproksen ile, dozlamayı takiben 8 saate kadar devam etmiştir.
Akut ağrı: primer dismenore	Malmstorm ve ark.	8 saat süreyle toplam ağrı azalması (TOPAR8)	120 mg etorikoksib vs. naproksen sodyum 550 mg vs. plasebo	Etorikoksib ve naproksen için TOPAR8 skoru, plasebonunkinden belirgin derecede daha büyüktür.

Çizelge 3.7. Lumirakoksibin Klinik Etkinliği (Patrignani ve ark., 2004)

	Yazar	Birincil son noktalar	Tedavi	Sonuçlar
Diz ve kalça osteoartriti	Moore ve ark.	VAS'la değerlendirilen toplam ağrı şiddetindeki başlangıca göre %20 azalma olarak tanımlanan tedaviye yanıt	4 hafta boyunca günde iki kez 50-400 mg lumirakoksib vs. günde iki kez 75 mg diklofenak, veya plasebo	400 mg lumirakoksib, diklofenakla kıyaslanabilir düzeydedir. Günde iki kez 50, 100 e 200 mg lumirakoksib, plaseboya göre üstündür fakat diklofenaktan daha az etkilidir.
Diz osteoartriti	Tannenbaum ve ark.	Hedef eklemden genel ağrı şiddeti (VAS) ve hastaların hastalık aktivitesi değerlendirmesi	13 hafta boyunca günlük 200 veya 400 mg lumirakoksib veya günlük 200 mg selekoksib	Plasebo ile karşılaştırıldığında, lumirakoksib tüm primer son noktalarda belirgin gelişme göstermiştir. Selekoksib ile karşılaştırıldığında, 400 mg lumirakoksib, genel ağrı şiddetinde 8 haftaya kadar belirgin derecede üstün etkinlik ve 13 haftada karşılaştırılabilir etkinlik göstermiştir.

Diğer koksiblerden farklı olarak, etorikoksib ayrıca alt sırt ağrısı ve akut gut artriti tedavisi için onaylanmıştır (Geba ve ark., 2002a; Malmstrom ve ark., 2002). COX inhibitörlerinin analjezik etkisinin, opioid kullanımını azaltarak, cerrahi sonrası ağrıda daha iyi bir kontrol sağladığı öne sürülmüştür. Bu açıdan, homeostazı değiştirmeyen koksibler, NSAİİ'lere göre önemli bir avantaj sağlamaktadır (Katz, 2002). Rofekoksib ve selekoksibin tek dozlarının ortopedik cerrahi öncesi kullanımının hem operasyon sonrası ağrı hem de cerrahi sonrası morfin kullanımını azalttığı gösterilmiştir (Desjardins ve ark., 2001).

3.1.3.5 Güvenilirlikleri ve Tolere Edilebilirlikleri

3.1.3.5.1 Gastrointestinal

Kalça ve diz OA'lı ve RA'lı toplam 1480 hastanın katılımıyla yapılan 3 çok merkezli çalışmadan sağlanan veriler, valdekoksibin uzun dönemli (12 haftaya kadar) 5-40 mg dozda uygulanmasının, kronik tedavide güvenilir olduğunu doğrulamıştır (Bensen ve ark., 2002; Camu ve ark., 2002; Daniels ve ark., 2002a; Daniels ve ark., 2002b; Desjardins ve ark., 2002; Fricke ve ark., 2002; Kivitz ve ark., 2002; Makarowski ve ark., 2002; Reynolds ve ark., 2003). 12 haftalık tedavi süresi boyunca valdekoksib kullanımına bağlı en sık gözlenen yan etkiler, sadece ~%5'lik bir insidansa sahip olan GI semptomlar (örn.mide ağrısı, diyare, dismenore, dispepsi ve bulantı), baş ağrısı ve üst solunum kanalında enfeksiyondur. Sikes ve ark.'larının (2002) çalışmasında gastroduodenal ülser insidansı, 12 hafta sonrasında valdekoksib 10 veya 20 mg veya plasebo alan hastalarda benzer düzeyde gözlenmiştir. Buna karşın; ibuprofen ve diklofenak alan hastalarda belirgin GI yan etkiler ortaya çıkmıştır. Aynı çalışmada, her tedavi grubunda düşük doz aspirin (≤ 325 mg/gün) kullanımının gastroduodenal ülser indidansında belirgin derecede bir artışa neden olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte bu artış valdekoksib alan hastalarda, 2400 mg ibuprofen veya 150 mg diklofenak alan hastalara göre belirgin derecede daha düşük düzeyde kalmıştır (Sikes ve ark., 2002).

Parekoksibin GI güvenirliliği, genellikle operasyon öncesi bir analjezik olarak kullanılan ketorolakla (selektif olmayan NSAİİ) karşılaştırılmıştır. Gastroduodenal ve gastrik ülser veya erozyon insidansı parekoksib sodyum ve plasebo gruplarına göre,

ketorolak alan grupta belirgin derecede artmıştır (Stoltz ve ark., 2002). Ancak, bu çalışma az sayıda hasta katılımı (92 hasta) ve kısa tedavi süresi (7 güne kadar) ile sınırlanmıştır.

Etorikoksibin, OA'lı RA'lı, akut diş ağrısı çeken ve kronik alt sırt ağrısı olan hastalarda genel olarak iyi tolere edildiği bulunmuştur (Collantes ve ark., 2002; Geba ve ark., 2002a; Leung ve ark., 2002; Malmstrom ve ark., 2002; Matsumoto ve ark., 2002; Schumacher ve ark., 2002; Malmstrom ve ark., 2003). Etorikoksibin 10 klinik çalışmasının kombine analizi (3142 hasta), selektif olmayan NSAİİ'lerle karşılaştırıldığında perforasyon, ülser ve kanama (PÜK) insidensini yarıya indirdiğini göstermiştir (Cochrane ve ark., 2002; Patrignani ve ark., 2003). Ek olarak, başka bir metaanaliz sonucu, etorikoksib tedavisinin gastroprotektif ajanlar ve Gİ komedikasyon kullanımını selektif olmayan NSAİİ'lere göre belirgin olarak (yaklaşık %40) azalttığını ortaya koymuştur (Cochrane ve ark., 2002; Patrignani ve ark., 2003). Benzer şekilde, etorikoksibin Gİ yan etkilere bağlı olarak çalışmayı bırakma oranını %40'dan fazla düşürdüğü de gösterilmiştir (Cochrane ve ark., 2002; Patrignani ve ark., 2003). Etorikoksibin Gİ güvenilirliğinin, selektif olmayan NSAİİ'lerle karşılaştırılmasını değerlendirmek için, Hunt ve ark. (2003) randomize, çift-kör, plasebo- ve aktif kontrollü iki çalışma yapmıştır. İlk çalışmada feçesle günlük kırmızı kan hücresi kaybı, etorikoksib (günde 120 mg), ibuprofen (günde 2400 mg) veya plasebo alan 62 sağlıklı insanda 28 gün boyunca ölçülmüştür. İkinci çalışmada ise endoskopik olarak belirlenebilen gastrik/duodenal ülser insidansı etorikoksib (günde 120 mg), naproksen (günde iki kez 500 mg) veya plasebo alan OA veya RA'lı 742 hastada 12 hafta süresince incelenmiştir. İlk çalışmada etorikoksib-plasebo karşılaştırması için feçesle kan kaybının tedaviler arası oranı, birim değerden belirgin fark göstermezken, ibuprofenle plasebo ve etorikoksib karşılaştırmasında bu oran birim değerden belirgin yüksek çıkmıştır. İkinci çalışmada, naproksen ile gözlenen 3 mm'den büyük ülser insidansı (%25,3), etorikoksib ile (%7,4) veya plasebo ile (%1,4) gözlenenden belirgin derecede fazla bulunmuştur

Lumirakoksibin Gİ güvenilirliğini değerlendiren çalışmaların birinde (Stichtenoth ve Frolich, 2003), lumirakoksibin ince barsak toksisitesi üzerindeki etkisi, naproksen veya plasebonunla karşılaştırılmıştır. Yirmibeş sağlıklı insan 9 gün boyunca günde 800 mg lumirakoksib, günde iki kez 500 mg naproksen veya plasebo almıştır.

İntestinal geçirgenlik 0 ila 5 saat (ince barsak geçirgenliği için) ve 5 ila 24 saatlik periyodlarda $^{51}\text{Cr-EDTA}$ 'nın zamanlı üriner atılımı ile değerlendirilmiştir ve bu düzenlemede plasebodan farksız bulunmuştur. Buna karşın, naproksen ile tedavi, intestinal geçirgenlikte belirgin bir artışa neden olmuştur (Stichtenoth ve Frolich, 2003). 13 hafta süren uzun dönemli bir başka çalışmada ise; günlük 200, 400 mg lumirakoksib, günde 200 mg selekoksib veya günde 3 kez 800 mg ibuprofen alan OA'lı 1042 hastada, gastroduodenal ülserlerin kümülatif insidans oranının ibuprofen ile tedavi edilen hastalara göre lumirakoksib ve selekoksib alan hastalarda benzer şekilde düşük düzeyde kaldığı saptanmıştır (Stichtenoth ve Frolich, 2003).

3.1.3.5.2 Renovasküler

Yapılan çalışmalar, COX-2'nin renal fonksiyon düzenlenmesinde kritik bir rolü olduğunu göstermiştir. COX-2, böbrekte kritik alanlarda bulunmaktadır (örn. kalın kortikal dallanmada ve medullar intersitisyel hücrelerde makula densa ile alakalı hücrelerde renal damarlanmada) (Brater ve ark., 2001; Fitzgerald ve Patrono, 2001). Buna karşın, COX-1, damarlanmada, hareket kanallarında ve ince henle kulbunda yerleşmiştir (Brater ve ark., 2001; Fitzgerald ve Patrono, 2001). Qi ve ark.(2002), COX-1 inhibisyonunun anjiyotensin II'in fizyolojik etkisini değiştirmediğini, COX-2 inhibisyonunun ise anjiyotensin II'nin vazopressör etkinliğini artırdığını ve uzattığını göstermiştir. Bu bulgular, NSAİİ kullanımından kaynaklanan hipertansiyon, tuz retansiyonu ve ödemin gelişmesinde COX-1 inhibisyonunun değil, COX-2 inhibisyonunun rolü olduğunu desteklemektedir (Qi ve ark, 2002). Ayrıca, normal tuz doygunluğuna sahip insanlarda; COX-2 sodyum ve su dengesini düzenlerken, glomerüler filtrasyon hızının kontrolü daha çok COX-1 enzimi tarafından sağlanmaktadır (Catella-Lawson ve ark., 1999; Rossat ve ark.,1999; Swan ve ark., 2000; Whelton ve ark., 2000).

Whelton ve ark. (2002a), sistemik hipertansiyon ve OA'lı yaşlı hastalarda 6 hafta boyunca uygulanan günde 200 mg selekoksib ve günde 25 mg rofekoksibin renovasküler etkilerini karşılaştırmışlardır. Rofekoksib grubunda (%14,9), selekoksib grubuna göre (%6,9), belirgin sayıda daha fazla hastanın sistolik kan basıncında (>20 mm Hg artı mutlak değer ≥ 140 mm Hg değişiklik) artış meydana geldiği ve vücutta ödem oluşumuna bağlı olarak kilo alımındaki artışın rofekoksib kullananlarda

daha fazla olduğu gözlenmiştir (Whelton ve ark., 2002a). Bu sonuçlar, COX inhibitörlerinin renal toksisitesinin COX-1/COX-2 seçiciliği oranına bağlı olduğunu düşündürülebilir. Fakat, iki ilacın dozları benzer olmadığından bu çalışma ile kesin bir sonuca varmak mümkün görünmemektedir. Geba ve ark. (2002b) OA hastalarına 6 haftaya kadar uygulanan günde 25 mg rofekoksibin, günde 200 mg selekoksib uygulamasına göre klinik açıdan üstün olduğunu gösterirken, aynı etki 12,5 mg rofekoksible sağlanamamıştır. Elde edilen verilere dayanarak, renal etki açısından, selekoksib, rofekoksib ve seçici olmayan NSAİİ'ler arasında klinik olarak belirgin farklılıklar gözlenmemiştir.

Sekiz Faz III çalışmasının kombine bir analizi; OA, RA, kronik alt-sırt ağrısı tedavisinde kullanılan etorikoksibin alt ekstremitte ödemi ve hipertansiyon yan etki riskinin düşük ve karşılaştırılan NSAİİ'lerle genel olarak benzer olduğunu göstermiştir, ve yüksek doz uygulanması ile meydana gelen etkilerine dair bir kanıt bulunmamaktadır (Cochrane ve ark., 2002; Patrignani ve ark., 2003).

Valdekoksibin renal güvenilirliğiyle ilgili olarak, OA ve RA çalışmalarından elde edilen veriler, valdekoksib tedavisini takiben genel renal yan etki (albümiüri, periferik ödem ve hipertansiyon) insidansının plaseboya göre yüksek olduğunu, fakat geleneksel NSAİİ'lerin yan etki insidansını belirgin olarak aşmadığını göstermiştir (Pharmacia Corporation Bextra Product Information, accessed 2002).

3.1.4 Rofekoksib, Selekoksib ve İkinci Grup Selektif COX-2 İnhibitörlerinin Kardiyovasküler Etkileri

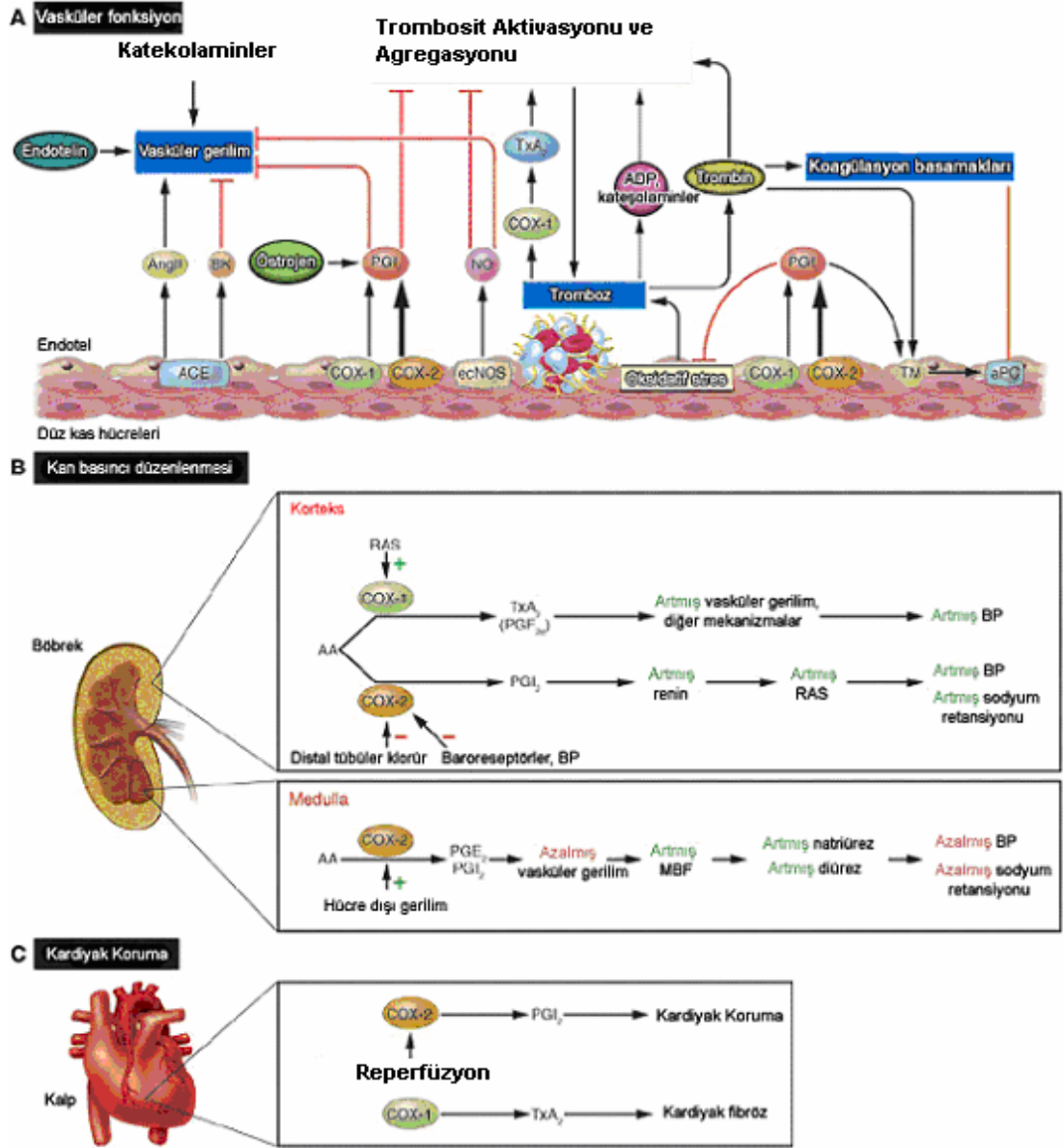
Klasik NSAİİ'ler tarafından, COX-1 aracılığıyla oluşan gastroduodenal epitelyumda koruyucu nitelikteki PGE₂ ve PGI₂'nin ve plateletlerde TxA₂'nin sentezinin önlenmesi "COX-2 hipotezi"nin doğmasına neden olmuştur (Siebert ve ark., 1995). Bu durum, ülser tedavisinde COX-2'nin önemini destekleyen birçok kanıtın bulunmasıyla ortaya konmuştur (Devchand ve Wallace, 2005). COX-2 inhibisyonunun güvenilirliğini ve geleneksel NSAİİ'lere bağlı GI yan etkilerin insidansını öne süren epidemiyolojik kanıtların açıklanmasıyla (Fries ve ark., 2004), COX-2-spesifik inhibitörler olarak tasarlanan ilaçların onaylanması hız kazanmıştır. Aslında selekoksib, rofekoksib, ve valdekoksibin FDA tarafından onaylanmasına neden olan klinik çalışmalar

yetersizdi. Şöyleki, bu ilaçların onaylanmasında; klasik NSAİİ ve plasebo ile karşılaştırıldığında selektif COX-2 inhibitörlerinin ilaca bağlı ülserasyon oluşturma riskinin endoskopik olarak izlendiği kısa dönemli (çoğu 6 aydan az) ve en fazla yüzlerce kişiyi içeren klinik çalışmalar dikkate alınmıştır ve bu çalışmalarda COX-2 inhibitörlerinin, klasik NSAİİ lere üstünlüğü çok belirgin olarak ortaya çıkmıştır (Langman ve ark., 1999; Lanza ve ark., 1999; Simon ve ark., 1999; FitzGerald ve Patrono, 2001; Sikes ve ark., 2002).

İn vitro olarak statik durumda endotel hücrelerde sadece COX-1 bulunmasına karşın (Creminon ve ark., 1995), insanlarda fizyolojik durumda endotelden yüksek miktarda salgılanan ve damar tonüsünün ve platelet fonksiyonunun düzenlenmesinde rol oynayan (Moncada ve ark., 1977) PGI₂'nin sentezinde COX-2 enzimi rol oynadığı bilinmektedir. PGI₂, bu fizyolojik etkisi içerisinde damarları genişletmekte ve trombosit agregasyonunu inhibe etmektedir. Koksiblerin geliştirilmesi sırasında, hem selekoksib hem de rofekoksib, stabil bir PGI₂ metaboliti (PGIM) olan üriner 2,3-dinor 6-ketoPGF_{1α}'yı yapısal açıdan farklı klasik NSAİİ'lerle karşılaştırıldığında benzer şekilde inhibe ettiği saptanmıştır (Catella-Lawson v ark., 1999; McAdam ve ark., 1999).

Klasik NSAİİ'ler ex vivo ortamda, maksimum etki gösterdikleri zaman noktasında geçici olarak platelet agregasyonunu inhibe etmelerine karşın, incelenen koksibler böyle bir etki göstermemişlerdir (Patrignani ve ark., 1999). Bu nedenle, kardiyovasküler sistem üzerinde TxA₂'nin etkinliğinin artması beklenebilir. Bu durum, selekoksib ve rofekoksib'in etki mekanizmasının PGI₂, ve TxA₂ arasındaki dengenin bozulmasıyla ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Hem selekoksib hem de rofekoksible benzer sonuçlar elde edildiğinden, bu etkinin tek bir bileşiğe bağlı değil, mekanizma bazlı olduğu görülmüştür. Öte yandan, nitrik oksit (NO) gibi diğer endojen mediatörlerdeki değişkenliğin, kardiyovasküler fonksiyonlarda COX-2 inhibisyonunun etkisini hafifletmesi beklenebilir.

Aşağıdaki şekil (Şekil 3.2), COX izozimlerinin kardiyovasküler ve renal biyolojideki rollerini göstermektedir.



Şekil 3.2. COX izozimlerinin kardiyovasküler (A ve C) ve renal (B) biyolojideki rolleri. ADE, anjiyotensin-dönüştürücü enzim; ADP, adenosin difosfat; aPC, aktive olmuş protein C; BK, bradikinin; ecNOS, endotel hücre NOS; MBF, medular kan akımı; RAS, renin-anjiyotensin sistemi; TM, thrombomodulin. (Grosser ve ark., 2006)

Varsayım olarak, bu mekanizma COX-2 inhibitörleriyle gözlenen kardiyovasküler komplikasyonları açıklamaktadır.

Bu etkilerin kardiyovasküler önemi, ilk olarak rofekoksib ve naproksenin akut miyokard infarktüs oranları arasındaki istatistiksel olarak belirgin bir farkı ortaya koyan VIGOR çalışmasında gösterilmiştir. Bu çalışmada, naproksen ile karşılaştırıldığında rofekoksib, GI yan tesir insidansını iki kat azaltmasına karşın, miyokard infarktüs insidansını beş kat artırmıştır (Bombardier ve ark., 2000). Bu çalışmanın sonucuna göre üç önemli açıklama ileri sürülmüştür (Baigent ve Patrono, 2003):

- 1) Naproksenin kardiyoprotektif etkisi: Ancak, naproksenin miyokard infarktüs riskini azalttığı konusunda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. (Garcia Rodriguez, 2000; Rahme ve ark., 2002; Ray ve ark., 2002; Solomon ve ark., 2002; Watson ve ark., 2002)
- 2) Koksiblerin trombojenik etkisi: Prostatiklin gibi antitrombotik bir maddenin tam olmayan inhibisyonu ile oluşan etkinin büyüklüğü göz önüne alındığında bu düşünce inandırıcı olmadığı düşünülmüştür (McAdam ve ark., 1999),
- 3) Şans faktörü: VIGOR'daki görünür farklılık, düşük riskli bir popülasyondaki bireylerin düzensiz dağılımı sonucu oluşmuş olabilir. Bu nedenle, tüm koksib çalışmalarının bir metaanalizinin yapılması gerektiği vurgulanmıştır.

VIGOR çalışmasından sonra rofekoksibin adenomatöz polip önlenmesi üzerindeki etkisinin araştırıldığı "Adenomatous Polyp Prevention On Vioxx" (APPROVe) çalışmasında da beklenmeyen artmış miyokard infarktüs insidansı gözlenmesi nedeniyle, üretici Merck firması, bu çalışmanın sonlandırıldığını ilan etmiştir ve Eylül 2004'te Vioxx® pazardan çekilmiştir.

VIGOR çalışmasından sonra, farklı COX-2 inhibitörleri ile yapılan diğer çalışmalardan da kardiyovasküler yan etkilerle ilgili veriler elde edilmiştir.

Yakın zamanda selekoksibin kolorektal adenomayı önlemedeki etkilerini araştıran “Adenoma Prevention with Celecoxib” (APC) (Solomon ve ark., 2005) çalışması, araştırma süresi içerisinde hasta gruplarında kardiyovasküler bozukluklara bağlı ölümlerin tespit edilmesi nedeniyle durdurulmuştur. Bunun sonucu olarak, Alzheimer hastalığında Alzheimer tipi bunamanın önlenmesi için selekoksible naproksen sodyumu değerlendiren “The Alzheimer’s Disease Anti-inflammatory Prevention Trial” (ADAPT) (ADAPT Research Group, 2006) araştırması da çalışmanın hemen başında sonlandırılmıştır.

Fisher ve ark. (Fisher ve ark., 2001), OA, RA veya kronik alt sırt ağrılı hastalarda etorikoksible yapılan birçok klinik çalışmadan elde edilen sonuçların kombine bir analizini gerçekleştirmiştir. Doğrulanmış kardiyovasküler trombotik olay oranları (her 100 hasta/ yılda) etorikoksib (60 mg/gün) ve plasebo kullananlarda naproksene (1000 mg/gün) göre sayısal olarak yüksek bulunmuştur.

Valdekoksibin kardiyovasküler güvenilirliği, 4 randomize, plasebo kontrollü çalışmanın kombine bir analizinde değerlendirilmiştir. Valdekoksible (günde 10-80 mg, n=1945) bağlantılı ciddi trombotik olay (kardiyak, serebro ve periferel vasküler, veya arteriyel trombotik olaylar) insidansı, RA’lı hastalarda naproksen (günde iki kez 500 mg, n=744) ve plasebo (n=529) ile karşılaştırılmıştır. Bu analizin sonuçları, herhangi bir ciddi trombotik olayda tedavi grupları arasında farklılık göstermemiştir (Whelton ve ark., 2002b). Bununla birlikte yapılan başka klinik araştırmalarda (Çizelge 3.8), valdekoksibin, miyokardiyal infarktüs riskini artırabileceği saptanmıştır. Bu çalışmalar ve VIGOR araştırmasından elde edilen sonuçlara bağlı olarak; Amerikan FDA, 9 Aralık 2004’te, artmış kardiyovasküler risk için valdekoksibe bir “black box” siyah kutu uyarısı bildirmiştir (Mukherjee ve ark., 2001).

Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), selektif olmayan NSAİİ’ler olan naproksen ve ibuprofen ile karşılaştırmalı olarak, COX-2 inhibitörü lumirakoksibin GI ve kardiyovasküler güvenliğini değerlendirmeyi hedeflemiştir. 50 yaşında veya daha yaşlı OA’lı 18325 hastaya aynı dizaynlı iki alt çalışmada günde 400 mg lumirakoksib (n=9156), günde iki kez 500 mg naproksen (n=4754), veya günde 3 kez 800 mg ibuprofen (n=4415) randomize olarak uygulanmıştır. Randomizasyon, düşük doz aspirin kullanımı ve yaşa göre kademeli

olarak yapılmıştır. Primer kardiyovasküler bitiş noktası, Antiplatelet Araştırmacıları Birliğine göre ölümcül olmayan ve sessiz miyokard infarktüsü, felç veya kardiyovasküler ölüm olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada, 81 hasta tedaviye başlamamıştır ve 7120 hasta (%39) tedaviyi tamamlamamıştır. Hem lumirakoksib (59 olay) hem de NSAİİ'lar (50 olay) ile 1 yıllık izleme süresinde, primer bitiş noktası insidansı düşük bulunmuştur. Aspirin kullanımından bağımsız olarak, lumirakoksible ne ibuprofen ne de naproksen arasında primer bitiş noktası olan miyokard infarktüsü açısından fark gözlenmemiştir. Bu bulgu, genellikle yüksek kardiyovasküler risk taşıyan ve bu nedenle düşük doz aspirin kullanan OA'li hastalar için lumirakoksibin uygun bir tedavi olduğunu düşündürmektedir (Farkough ve ark., 2004).

Öte yandan, selektif COX-2 inhibisyonunun akut koroner sendromlarda, düşük doz aspirine ek olarak potansiyel yararlı etkiler gösterebileceği düşünülebilir. Çünkü, inflamatuvar hücrelerde yer alan COX-2'nin, (Masferrer ve ark., 1994; Patrignani ve ark., 1994; Cipollone ve ark., 2001), akut koroner sendromlarda aspirine dirençli TXA_2 'yi inhibe ettiği gösterilmiştir (Cipollone ve ark., 1997; Cipollone ve ark., 2000). Artmış 11-dehidro- TxB_2 'nin üriner atılımı ile (TXA_2 'nin majör enzimatik bir metaboliti), HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) çalışmasında aspirin ile tedavi edilen yüksek risk taşıyan hastaları içeren bir alt grupta, gelecekte meydana gelebilecek olan miyokard infarktüsü ve kardiyovasküler ölüm riski görüldüğü belirlenmiştir (Eikelboom ve ark., 2002). Bu nedenle, önceden majör kardiyovasküler hastalığı olan artritli hastalara, yüksek seçicilikte bir COX-2 inhibitörü ile kombine düşük doz aspirin uygulanması düşünülebilir. Buna karşın, selektif olmayan bir NSAİİ ile beraber aspirin uygulanması önerilmemelidir (Catella-Lawson ve ark., 2001). Ancak, aspirinin yüksek seçicilik gösteren bir COX-2 inhibitörü ile beraber uygulanmasının, GI yan etkiler açısından bir koksibin seçici olmayan bir NSAİİ'den daha avantajlı olmasını sağlayıp sağlayamayacağı daha detaylı araştırılması gereken bir durumdur.

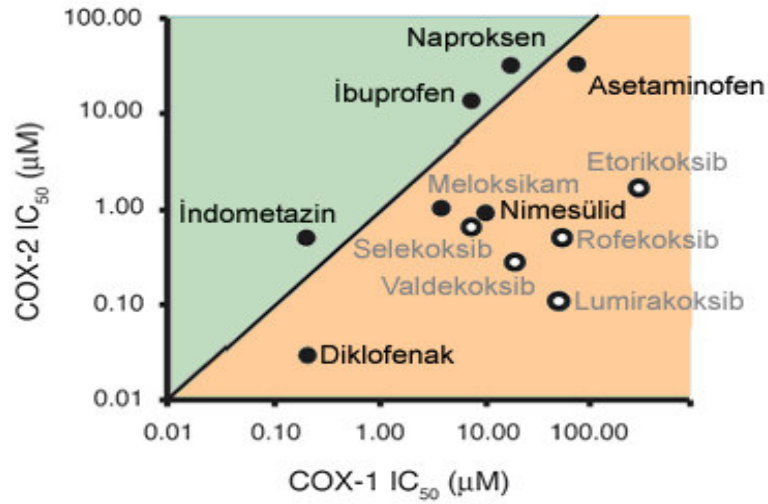
Bütün bu çalışmalara rağmen, COX-2 selektif inhibitörlerinin kardiyovasküler etkileri hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır. Öncelikle tüm vücutta in vivo olarak yapılan ölçümler, ilgili ilaçlarla elde edilen selektiflik derecesinde net bir ayırım olduğunu gösterse de, ilaca yanıtta ve in vivo olarak gözlenen selektiflik derecesinde önemli ölçüde bireylerarası farklar bulunmaktadır (Fries ve ark., 2005). COX-2'ye olan seçicilik, NSAİİ'ler için de devamlı bir değişken olarak görülebilir. Aslında,

diklofenak, meloksikam, nimesülid, nabumeton gibi bazı klasik NSAİİ'ler in vitro ortamda insanda tüm kanda selekoksibe benzer bir şekilde COX-2 seçiciliği gösterir (FitzGerald ve Patrono, 2001). Herhangi bir selektif COX-2 inhibitörünün yeterli konsantrasyonu en azından in vitro ortamda COX-1'i inhibe etmeye başladığında, ajan nonselektif olarak nitelendirilir (FitzGerald ve Patrono, 2001; Brune ve Hinz, 2004). İkincil olarak, ilacın vucutta bulunuşunun uzaması (doz, etki süresi ve tedavi süresi ile belirlenir), bir yan etkinin görülme riskini de artırır. Üçüncü olarak COX-1 inhibisyonuna neden olan aspirinin COX-2 inhibitörüyle birlikte uygulanması (McAdam ve ark., 2000), kardiyovasküler riski hafifletebilir ancak tamamen ortadan kaldırmaz. İki COX enziminin devamlı inhibisyonunun derecesi ve süresinin, geleneksel NSAİİ'lerden kaynaklanan bir kardiyovasküler hasar oluşumunu etkilemesi beklenebilir.

Tromboz üzerinde varsayılan etkilerinin yanı sıra, kan basıncını artırmada, COX-2 selektif inhibitörlerini de içeren tüm NSAİİ'lerin potansiyeli, günümüzde bilinmektedir. Bu durum tuz ve su tutumlunu ve vasküler reaktiviteyi etkileyebilir (Fries ve ark., 2005). Hipertansiyonun COX-2 inhibisyonu sonucu oluştuğu farelerde gösterilmesine karşın (Qi ve ark., 2002; Aw ve ark., 2005) bu hipotez hiçbir zaman insanlarda yapılan çalışmalarla direkt olarak gösterilmemiştir. Önemli bir yan etki olarak değerlendirilen hipertansiyon oluşumu, rofekoksib ve selekoksibin dozuna bağlıdır ve daha seçici olan ve daha uzun ömürlü ilaçlarda daha çok gözlenmektedir. Vasküler fonksiyonda, COX-bağımsız etki (Elund ve ark., 1985) olarak tanımlanan etki ve ilacın potensi gibi diğer faktörler, indometazin alan hastalarda hipertansiyon sıklığını açıklayabilir.

Geleneksel NSAİİ'lerin Kardiyovasküler Etkileri

Birçok geleneksel NSAİİ, in vitro koşullarda bile selekoksibin seçicilik profiline benzer bir profil sergilemektedir (Şekil 3.3).



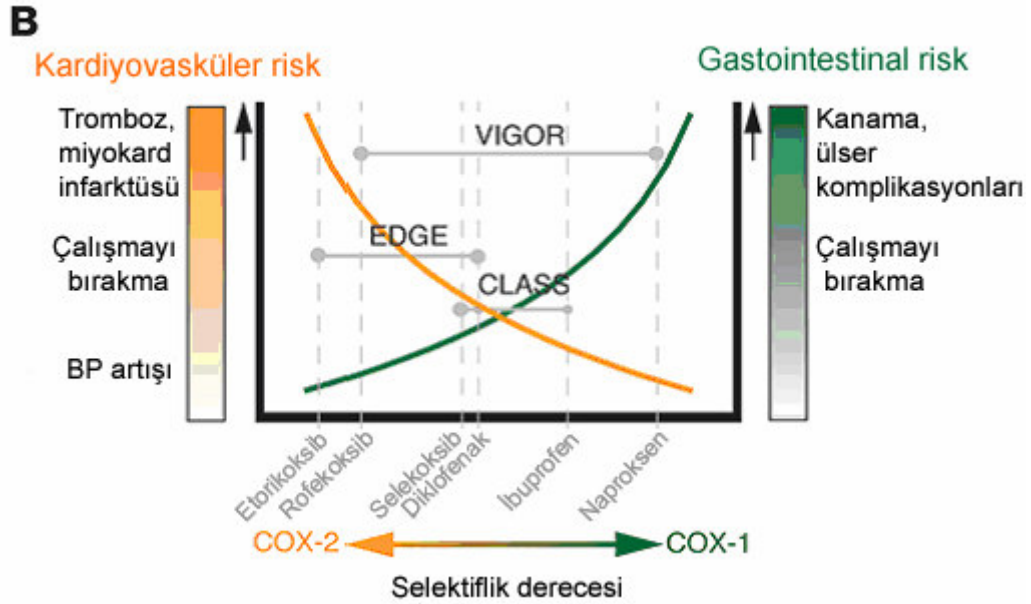
Şekil 3.3. COX inhibisyonunun seçicilik spektrumu. (Grosser ve ark., 2006). Geleneksel NSAİİ'lerin ve koksiblerin COX-1 ve COX-2'ye göreceli etkileri. COX-1 ve COX-2'yi %50 (IC₅₀) oranında inhibe etmek için gereken konsantrasyonlar in vitro ortamda COX-1 ve COX-2 aktivitesinin tüm kanda analizini kullanarak ölçülmüştür. Diagonal çizgi eşit COX-1 ve COX-2 inhibisyonunu göstermektedir. Çizginin altında yer alan ilaçlar (turuncu), çizginin üstünde yer alan ilaçlara göre (yeşil) COX-2'nin daha potent inhibitörleridir. Çizgiye olan uzaklık, seçiciliğin ölçüsüdür. Örneğin, lumirakoksib, çizgiye olan uzaklığı en büyük olduğundan, COX-2'ye seçiciliği en yüksek olan ilaçtır. Selekoksib ve diklofenak, çizgiye olan uzaklıkları benzer olduğundan, COX-2 seçicilikleri de benzerdir; ancak diklofenak daha düşük konsantrasyonlarda etkilidir ve bu nedenle sol tarafa daha yakın yer almaktadır.

Amerika'da sık kullanılan ilaçlar olan diklofenak ve meloksikam da bunların içinde yer almaktadır. Bu seçiciliğin yanı sıra ek veriler de, diklofenakın pratikte selekoksibe benzerliğini kanıtlamaktadır. CLASS çalışmasında yüksek doz diklofenak ile selekoksib, kardiyovasküler ve GI olaylarda benzer sonuçlar oluşturmuşlardır. Bu durum aspirin kullanmayan hastalarda da kanıtlanmıştır. İbuprofen gibi COX-1'i inhibe eden ilaçlar, düşük doz aspirinin kardiyoprotektif etkilerini zayıflatıcı bir farmakodinamik etkileşim göstermişlerdir (Catella-Lawson ve ark., 2001). Bu etkileşim selektif COX-2 inhibitörleri ile ortaya çıkmamıştır. Diklofenak, bu etkileşimi göstermeyen bir diğer ilaçtır (Catella-Lawson ve ark., 2001; Wilner ve ark., 2002; Capone ve ark., 2005).

Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) çalışma programı OA ve RA'lı hastalarda etorikoksib ve diklofenak (günde 150 mg) karşılaştıran 3 randomize, çift kör çalışmadan oluşmaktadır. MEDAL programı, daha küçük olan iki çalışmayla beraber yürütülmüştür: Etoricoxib versus Diclofenac

Sodium Gastrointestinal Evaluation (EDGE) çalışmaları: EDGE'de, OA'li hastalar ile çalışılmakta iken, EDGE 2'de, RA'li hastalar ile çalışılmaktadır. Etorikosib her iki çalışmada da günde 90 mg dozda kullanılmıştır; yalnız MEDAL programının ileri safhalarında doz 60mg'a düşürülmektedir. EDGE çalışmalarında Gİ ve CV sonuçlar iki grup arasında fark göstermezken, Gİ intoleransına bağlı olarak çalışmayı bırakma oranı diklofenak grubunda, hipertansiyona bağlı olarak çalışmayı bırakma oranı da etorikoksibde daha genel gözlenmiştir (Cannon ve ark., 2005).

Şekil 3.4, farklı COX inhibisyonu seçiciliğinin etkilerini göstermektedir.



Şekil 3.4. Farklı derecelerdeki COX seçiciliğinin etkileri. (Grosser ve ark., 2006). Artan COX-1 seçiciliği, Gİ risk artışı ile bağlantılı iken, artan COX-2 seçiciliği ise kardiyovasküler risk artışı ile bağlantılıdır. Dairelerin büyüklüğü, çalışmalar arasındaki gönüllü sayısındaki değişkenlikleri yaklaşık olarak göstermektedir.

Diklofenağa benzer seçicilik gösteren diğer geleneksel NSAİİ'lere ait daha az veri bulunmaktadır. Analizlerin genel değerlendirmesi, ciddi Gİ toksisitenin meloksikam ile doza bağımlı olduğunu ve günde 25 mg dozda diklofenaka benzer olduğunu göstermektedir. Fakat, bu izlenim 60 günden kısa süreli çalışmalara dayanmaktadır (Singh ve ark., 2004). Bu bileşiğin Gİ toksisitesini gösteren uygun büyüklükte

randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır (Mickelwright ve ark., 2003). Benzer olarak meloksikam ile gözlenen olaylara ait ortaya koyulmuş bir veri yoktur. Nimesulid (Panara ve ark., 1998) ve nabumetonla (Hedner ve ark., 2004) ilgili veriler bundan daha da sınırlı düzeydedir.

İkinci bir grup geleneksel NSAİİ, ibuprofen, flurbiprofen ve indometazini içermektedir. Bu ilaçlar COX-1'i, COX-2'ye göre daha fazla inhibe ederler ve doz aralığı boyunca iki enzimi de dönüşümlü olarak inhibe ederler. Farmakodinamik çalışmalar bu ilaçların aspirin ile etkileşebileceği ve aspirinin kardiyoprotektif etkisini azaltabileceği olasılığını göstermektedir (Catella-Lawson ve ark., 2001). Araştırmacı çalışmaların bazıları bu hipotezi desteklerken (Kurth ve ark., 2003; McDonald ve Wei, 2003; Hudson ve ark., 2005), bazıları ise desteklememektedir (Curtis ve Krumholz, 2004; Garcia Rodriguez ve ark., 2004). Ancak bu durum henüz uygun bir kontrollü randomize çalışmaya konu olmamıştır. Yüksek doz ibuprofenin aspirinle birlikte uygulanması, TARGET çalışmasında aspirinin yararını azaltmıştır (Schnitzer ve ark., 2004). Ancak, olay sayısı güvenilir sonuçlar sunmak için çok küçüktür.

Özetle, geleneksel NSAİİ'ler ile gözlenen kardiyovasküler olaylar üzerine yapılan plasebo kontrollü randomize çalışmalardan elde edilen veriler yetersizdir. Yani, rofekoksib, selekoksib ve valdekoksib için küçük ama mutlak kardiyovasküler olay riski açıklanmışken, geleneksel NSAİİ'ler için karşılaştırılabilir kalitede kanıt bulunmamaktadır. Günümüzde bunlar birkaç grupta değerlendirilebilir: a) diklofenak ve meloksikam gibi küçük ama mutlak bir riskle selekoksibe benzer ilaçlar; b) ibuprofen gibi kendi içlerinde nötral olabilen fakat aspirinin etkinliğini azaltabilen ilaçlar; c) bazı kişilerde koruma sağlayabilen fakat aspirin ile de etkileşebilen naproksen; ve son olarak, d) indometazin ve asetaminofen gibi hedef dışı CV etkiler gösterebilen bir grup heterojen ilaç. Bu sınıflandırmanın altında yatan varsayımlar, sadece kontrollü randomize çalışmalarla test edilebilir. Bu yaklaşım, bu zaman aralığında, terapötik karar almada nedensel bir temel oluşturabilir (Grosser ve ark., 2006).

Çizelge 3.8, COX-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler riskini araştıran çalışmaları toplu olarak göstermekte, bu çalışmalar sonucu elde edilen bulguları kısaca açıklamaktadır:

Çizelge 3.8. COX-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler riskini araştıran çalışmalar.
www.citizen.org, 2005

COX-2 inhibitörlerinin kullanımı ile meydana gelen kardiyovasküler riski araştıran çalışmalar			
Çalışmalar	Bulgular	Karşılaştırılan İlaç	Referanslar
Rofekoksib			
VIGOR GI toksisite 9 ay 8076 hasta	İstatistiksel olarak belirgin şekilde artmış %0,1 ila %0,4 MI risk artışı Tüm trombotik kardiyovasküler yan etkilerde* iki katı oran RR 2,38 (95% CI 1,39-4,00) Önceden kardiyovasküler rahatsızlığı olan, düşük doz aspirin kullanmayan hastalarda, ciddi trombotik kardiyovasküler yan etkilerde* beş kat artış RR 4,39 (95%CI 1,41-16,88)	Naproksen	Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000; 343:1520-8. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. JAMA 2001; 286:954-9.
APPROVe Polip önlenmesi 3 yıl 2600 hasta	Herhangi bir trombotik kardiyovasküler olayda 2 kat risk RR 1,96, p=0,007 18 aylık tedaviyi takiben iki kat MI risk (%3,5 vs. %1,9 plasebo)	Plasebo	Merck & Co., Inc Basın İlanı. Merck Vioxx'un gönüllü olarak piyasadan çekilmesini duyurmuştur. 30 Eylül 2004. (4 Ocak 2005'te bildirilmiştir www.vioxx.com/rofecoxib/vioxx/consumer/index.jsp) FDA Haber. Üretici firmanın ürünü gönüllü olarak Vioxx'u piyasadan çekmesine bağlı olarak, FDA, halk sağlığı danışma raporu yayınlamıştır. 30 Eylül 2004. (4 Ocak 2005'te bildirilmiştir www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/NEW01122.html) Haber Interaktif. Artrit ilacı 'bir katil'. 18 Aralık 2004. (5 Ocak 2005'te bildirilmiştir www.news.com.au/commodities/story_page/0,4057,11720748%255E3102,00.html) Peterson, L. The cardiovascular safety of COX-2 inhibitors. Trends-in-Medicine Nov 2004

Çizelge 3.8. (Devam) COX-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler riskini araştıran çalışmalar.

Selekoksisib			
CLASS GI toksisite 1 yıl 8059 hasta	Daha fazla kombine anjinal kardiyak yan etki eğilimi %1,4 vs. %1,0 ibuprofen veya diklofenak Aspirin almayan hastalarda artmış kombine anjinal bozukluklar %0,6 selekoksisib vs. %0,2 diklofenak ve %0 ibuprofen Aspirin almayan hastalarda artmış arteriyel ciddi yan etkiler Selekoksisib %0,3 vs. diklofenak %0,1 ve ibuprofen %0 Aspirin almayan hastalarda iki kat MI oranı Selekoksisib %0,2 vs. ibuprofen veya diklofenak	İbuprofen Diklofenak	Throckmorton DC. Comparative safety of celecoxib, diclofenac, and ibuprofen. Food and Drug Administration Memorandum Jan 15, 2001
APC Polip önlenmesi 3 yıl, ~2000 hasta	400 mg/gün dozda, istatistiksel olarak belirgin 2,5 kat kardiyovasküler olayΨ riski 800 mg/gün dozda istatistiksel olarak belirgin 3,4 kat kardiyovasküler olayΨ riski	Plasebo	Pfizer Inc Haber İlanı. Celebrex'in kardiyovasküler güvenilirliğine ilişkin yeni bilgilere dayanan Pfizer bildirisi. 17 Aralık 2004. (4 Ocak 2005'te bildirilmiştir www.celebrex.com/cardiovascular_safety_of_celebrex_tp.asp) Hekimler için FDA Uyarısı. Celebrex (selekoksisib). 17 Aralık 2004. (4 Ocak 2005'te bildirilmiştir www.fda.gov/cder/drug/infopage/celebrex/celebrex-hcp.pdf)
PreSAP	400 mg/gün dozda istatistiksel olarak belirgin olmayan kardiyovasküler risk	Plasebo	Pfizer Inc Haber İlanı. Celebrex kardiyovasküler güvenilirliğine ilişkin yeni bilgilere dayanan Pfizer bildirisi. 17 Aralık 2004. (4 Ocak 2005'te bildirilmiştir www.celebrex.com/cardiovascular_safety_of_celebrex_tp.asp) FDA Bildirisi. Selektif COX-2 inhibitörü Celebrex'le yapılan bir klinik çalışmanın durdurulması hakkında FDA bildirisi. 17 Aralık 2004. (4 Ocak 2005'te bildirilmiştir www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/new01144.html)

Çizelge 3.8. (Devam) COX-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler riskini araştıran çalışmalar.

ADAPT	400 mg/gün dozda istatistiksel olarak belirgin olmayan kardiyovasküler risk	Naproksen Plasebo	Pfizer Inc Haber İlanı. Pfizer, yeni 'Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin (NIH) yeni çalışmasının sonuçlarının, Celebrex'in kardiyovasküler güvenilirliğini destekleyen çok sayıda kanıtla örtüştüğünü açıklamıştır. 21 Aralık 2004. (4 Ocak 2005'te bildirilmiştir www.pfizer.com/are/news_releases/2004pr/mn_2004_1221.html)
Alzheimer önlenmesi			
3 yıl			
2400 hasta			
Valdekoksib/Parekoksib			
Post-CABG (Coronary Artery Bypass Grafting) Çalışma #1 Operasyon sonrası ağrı 14 gün 462 hasta	Proflaktik amaçlı düşük doz aspirin kullanımına rağmen, artmış kardiyovasküler tromboembolik olaylar ve ölüm Belirgin olarak artmış Kardiyovasküler /tromboembolik olay insidansı %4,8 vs. %15,2 plasebo MI'da iki kat artış %2,0 vs. %0,5 plasebo	Plasebo	Bextra. Ambalaj içinde yer alan bilgi. New York City, NY. Pfizer, Inc., Kasım 2004. (4 Ocak 2005'te bildirilmiştir www.pfizer.com/download/uspi_bextra.pdf) Ott E, Nussmeier NA, Duke PC 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; 125: 1481-92. Johnson K. Valdecoxib. Food and Drug Administration Medical Officer Review Nov 7, 2001; NDA 21 ,341
Post-CABG Çalışma #2 Operasyon sonrası ağrı 10 gün 1636 hasta	Belirgin derecede yüksek bir kardiyovasküler/trombotik kategorideki olay insidansı %2,0 vs. %0,5 plasebo	Plasebo	Bextra. Ambalaj içinde yer alan bilgi. New York City, NY. Pfizer, Inc., Kasım 2004. (4 Ocak 2005'te bildirilmiştir www.pfizer.com/download/uspi_bextra.pdf)
Genel cerrahi sonrası Operasyon sonrası ağrı 10 gün 1050 hasta	Genel güvenilirlik profilinde belirgin değişiklik gözlenmemiştir	Plasebo	Bextra. Ambalaj içinde yer alan bilgi. New York City, NY. Pfizer, Inc., Kasım 2004. (4 Ocak 2005'te bildirilmiştir www.pfizer.com/download/uspi_bextra.pdf)

Çizelge 3.8. (Devam) COX-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler riskini araştıran çalışmalar.

Lumirakoksib			
TARGET GI toksisite 1 yıl 18,325 hasta	Devamlı ve net bir kardiyovasküler olay eğilimi Klinik MI %0,20 vs. %0,07 Ölümcül felç %0,05 vs. %0,02 İskemik felç %0,25 vs. %0,19	Naproksen İbuprofen	Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: a randomized controlled trial. Lancet 2004;364: 675-84.
Etorikoksib			
EDGE GI toksisite 1 yıl 7,111 hasta	Birçok kardiyovasküler olayda artmış rölatif risk Tüm kardiyak olaylar 0,97 vs. 0,73 Akut MI 0,68 vs. 0,42 Ani kardiyak ölüm 0,07 vs. 0,04	Diklofenak	Peterson L. The cardiovascular safety of COX-2 inhibitors. Trends-in-Medicine Nov 2004
Osteoartrit Etkinlik 14 hafta 617 hasta	30 mg, 60 mg veya 90 mg grupta ciddi kardiyovasküler yan etki gösteren dört hasta vs. plasebo, 5 mg veya 10 mg diklofenak gruplarında, hiçbir hastada ciddi kardiyovasküler yan etki görülmemiştir	Plasebo Diklofenak	Gottesdiener K, Schnitzer T, Fisher C et al. Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. Rheumatology 2002; 41:1052-61.
Romatoit artrit Çok-uluslu Etkinlik 12 hafta 687 hasta	Etrikoksib ile iki doğrulanmış trombotik yan etki vs. plasebo ile bir yan etki gözlenmiş ve naproksen ile hiç yan etki gözlenmemiştir.	Plasebo Naproksen	Collantes E, Curtis SP, Lee KW et al. A multinational randomized controlled clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. BMC Family Practice 2002; 3: 10.
Romatoit artrit Amerika Etkinlik 12 hafta 816 hasta	Etorikoksib ile iki doğrulanmış kardiyovasküler yan etki gözlenmiş vs. diğer gruplarda gözlenmemiştir.	Plasebo Naproksen	Marumoto AK, Melian A, Mandel DR et al. A randomized, controlled clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2002; 29: 1623-30.

Çizelge 3.8. (Devam) COX-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler riskini araştıran çalışmalar.

* Ciddi trombotik yan etkiler: MI, stabil olmayan anjina, kardiyak trombus, kardiyak durma, beklenmeyen ani ölüm, iskemik felç, ve kısa süreli iskemik atak
§ Önceden varolan kardiyovasküler rahatsızlık, serebrovasküler beklenmedik olay, kısa süreli iskemik atak, MI, stabil olmayan anjina, anjina pectoris, koroner arter bypass cerrahisi, veya perkütan koroner müdahale gibi geçmiş medikal hikayesi olarak tanımlanmıştır
Ψ Kardiyovasküler olaylar, kardiyovasküler ölüm, akut MI, ve felci kapsar
∞ Ciddi kardiyovasküler tromboembolik olaylar: MI, serebrovasküler beklenmedik olay, derin venöz tromboz, ve pulmoner emboli
Φ Kardiyovasküler/tromboembolik olaylar: MI, iskemi, serebrovasküler beklenmedik olay, derin ven trombozu, ve pulmoner emboli
† Ciddi kardiyovasküler yan etkiler: derin ven trombozu, anjina pectorise ve arteriyel fibrilasyona bağlı göğüs ağrısı, ve ventriküler taşikardi (www.citizen.org, 2005)

3.1.5 Kanser ve NSAİİ'ler

NSAİİ'ler ile kolorektal kanser (CRC) arasındaki bağlantı, merak uyandırıcı ve kapsamlı bir konudur. NSAİİ'lerin insanlarda CRC'de potansiyel kanser önleyici etkileri yaklaşık 20 yıl önce keşfedilmiştir (Williams ve ark., 1997; Arber, 2000). NSAİİ'lerin CRC'den kaynaklanan ölüm ve hastalık insidansını azalttığını öne süren araştırmalar, değişik NSAİİ uygulamalarının hayvanlarda tümör oluşumunu azalttığını göstermiştir (Moorghen ve ark. 1988; Rao ve ark., 1995). Ailesel adenomatöz polip (FAP) tedavisinde elde edilen veriler, NSAİİ'lerin etkilerini insanda kolonik adenoma oluşumu üzerinde gösterdiklerini ortaya koyarak, hayvan deneylerinin sonuçlarını desteklemiştir (Waddell ve Loughry, 1983). CRC'den korunmada NSAİİ'lerin etkili olduğu, kolon ve rektum kanserleri için NSAİİ'lerle tedavi edilen erkek ve kadınlarda yapılan 36 epidemiyolojik çalışmanın 34'ünde riskin azaldığı gözlenerek kanıtlanmıştır. Koruyucu etki doz-bağımlıdır ve daha da önemlisi, maruz kalma süresi ile direkt ilişkilidir (Waddell ve Loughry, 1983; Giovannucci ve ark., 1995; Arber, 2000; Loren ve ark., 2002).

Bu araştırmaların moleküler dayanağını belirlemek için yapılan çalışmalar sonucu, normal mukozada düşük veya belirlenemeyen düzeylerde COX-2 bulunurken, insan ve hayvan kolorektal tümörlerinde yüksek seviyelerde COX-2 bulunduğu gösterilmiştir (Eberhart ve ark., 1994; Jargman ve ark., 1995; Sano ve ark., 1995; Kutchera ve ark., 1996). Buna ek olarak, tümör büyüklüğü ile COX-2 konsantrasyonu arasında doğrudan ilişki saptanmıştır (Fujita ve ark., 1998). İntestinal neoplazi gelişiminde COX-2'nin rolü olduğunu destekleyen genetik kanıtlar da mevcuttur. Oshima ve ark. (1996), COX-2'den arındırılmış farelerde, COX-2

yabani tipte farelere göre, polip sayı ve büyüklüğünün belirgin derecede azalmış olduğunu gözlemişlerdir. İntestinal tümorogenez oluşumunda COX-2'nin rolü, sıçan intestinal hücre dizisi kullanılarak yapılan in vitro deneylerle gösterilmiştir. COX-2'nin intestinal epitelyum hücrelerinde çok fazla bulunmasının, hem apoptoza olan rezistansın hem de invaziflikte artışın nedeni olduğu bulunmuştur (Taketo, 1998). Genel olarak, CRC hücre dizileri kullanılarak yapılan bu çalışmalar ve birçok diğer çalışma, selektif COX-2 inhibisyonunun, adenomanın erken tanımlanabilir fazında ortaya çıkan neoplastik büyümeyi baskıladığını doğrulamaktadır.

Kolorektal kanser dışında; gastrik, özofagal, hepatoselüler, pankreatik, akciğer, göğüs, deri ve prostat kanser hücrelerinde de COX-2 ekspresyonunun artmış olduğu ve COX-2 mRNA'nın upregüle olduğu gösterilmiştir (DuBois ve ark., 1994; Eberhart ve ark., 1994; Liu ve Rose, 1996; Ritsimaki ve ark., 1997; Buckman ve ark., 1998; Fujita ve ark., 1998; Hida ve ark., 1998; Wolff ve ark., 1998; Chan ve ark., 1999; Shiota ve ark., 1999; Tucker ve ark., 1999; Zimmermann ve ark., 1999; Yoshimura ve ark., 2000).

Bu sonuçlar, artmış COX-2 ekspresyonunun kanser patogenezinde rolü olabileceğini ve selektif COX-2 inhibitörlerinin kanser tedavisinde kullanılabileceklerini öne sürmektedir.

COX-2 izoformu varlığının kanserojen fenotip oluşumunun nedeni olduğunun anlaşılması ile birlikte, Gİ yan tesir insidensi düşük olan seçici COX-2 inhibitörlerinin antineoplastik etkinliklerini bulmaya yönelik araştırmalar hız kazanmıştır (Masferrer ve ark., 1994; DuBois, 2002; Crosby ve DuBois, 2003).

Selekoksinin birçok kanserli hücre dizisinin büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (Warner ve Mitchell, 2004). Selekoksin, değişime uğramış hücrelerin büyümesini, normal hücrelerin büyümesine göre 3 ila 4 kat daha fazla inhibe etmiştir (Kazanov ve ark., 2004). Büyümedeki bu inhibisyon, kaspaz (memeli proteazlarının bir ailesi, apoptozun morfolojik ve biyokimyasal özelliklerinin çoğundan sorumludur) yolağının aktivasyonu sonucu apoptozun indüklenmesi ile bağlantılıdır (Kazanov ve ark., 2004). Rofekoksib, in vitro ortamda kanser hücreleri üzerinde herhangi bir etki yapmamasına karşın, in vivo şartlarda farelerde tümör oluşumunun inhibisyonunda

etkili bulunmuştur (Dvory-Sobol ve ark., 2006). Bu bulgulara ek olarak, hayvan modellerinde, spesifik COX-2 inhibitörleriyle poliplerin sayı ve büyüklüğünde belirgin bir azalma gözlemlenmiştir (Reddy ve ark., 1992; Kelloff, 1996; Reddy ve ark., 1996).

Bozulmamış bir kolona sahip FAP hastalarında, selekoksible yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma, 2000 yılında tamamlanmıştır. Altı ay boyunca ilacın iki dozajını (400 veya 800 mg) almak üzere rastgele seçilmiş 81 hasta kullanılmıştır. Çalışmanın bitiminde, tedavi grubunda, plasebo gruba kıyasla tümör yüklemesi %30 azalmıştır (Steinbach ve ark., 2000). Açık etiketli başka bir çalışmada, FAP hastalarında kolonun polipsiz kalmasında rofekoksibin uzun dönemde etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. On FAP hastası günde 4 kez 25 mg ilaçla tedavi edilmiştir ve çalışma başlangıcında ve her 6ncı haftada sigmoidoskopi/endoskopi yapılmıştır. Her endoskopide poliplerin, sayı, büyüklük ve histolojik değerleri belirlenmiştir ve polipler alınmıştır. Otuz aya kadar tedavide polip oluşumunda belirgin derecede bir azalma (%70-100) görülmüştür (Steinbach ve ark., 2000).

Selekoksibin, hiçbir GI toksik etkiye neden olmadan, CRC karsinogenezinin tetiklenmesi ve gelişmesini inhibe ettiği gösterilmiştir (Eberhart ve ark., 1994). CRC'nin önlenmesinde klasik antineoplastik ilaçların dışında COX-2 inhibitörlerinin etkinliğinin, uluslararası, randomize, plasebo kontrollü ve çok merkezli çalışmalar (Selekoksible Adenoma Önlenmesi, APC çalışması; Aralıklı olarak gözlenen Adenomatöz Polip Önlenmesi, PreSAP çalışması; Solomon ve ark., 2005; Vioxx ile Adenomatöz Polip Önlenmesi, APPROVe çalışması; Bresalier ve ark., 2005) ile araştırılması planlanmış olmasına karşın, beklenmedik kardiyovasküler yan etkiler nedeniyle, yeterli veri elde edilmeden bu çalışmalar durdurulmuştur.

Selekoksibin diyetle beraber uygulanması kolon kanserinin hem insidansını hem de büyüklüğünü inhibe etmiştir. Ayrıca genel kolon tümörlerini %87 oranında baskılamıştır (Kawamori ve ark., 1998). Amerikan FDA, selekoksibi FAP'lı hastaların normal tedavisine ek olarak onaylamıştır. Bu karar, FAP'lı hastalarda polip yükünde ve bireylerdeki kolorektal poliplerin ortalama sayısında doz bağımlı ve belirgin bir azalma gösteren randomize, plasebo kontrollü bir çalışmanın sonuçlarına

dayandırılmıştır (Steinbach ve ark., 2000). Selekoksisib ayrıca sıçanlarda göğüs kanserinin kemoönlenmesinde kullanılmıştır. Selekoksisibin dietle uygulanması, meme kanseri, tümör yükü ve tümör hacmi insidansında dikkat çekici azalmalara yol açmıştır (Alshafie ve ark., 2000; Haris ve ark., 2000). Diğer iki çalışmada, selekoksisib, deri ve mesane kanserine karşı etkili bulunmuştur (Fischer ve ark., 1999; Pentland ve ark., 1999; Grubbs ve ark., 2000).

Selekoksisibin kemoönleyici etki mekanizması hakkında birçok teori vardır, ancak esas mekanizma halen belirsizdir. NSAİİ'lerin tümör büyümesi üzerine etkilerinin çok faktörlü olduğu düşünülmektedir (Masferrer ve ark., 2000; Brown ve ark., 2001; Grösch ve ark., 2001). COX-2'nin neoplasmadaki moleküler patolojisi de bilinmemektedir. Bu konu hakkında birçok teori vardır ve araştırmalar devam etmektedir.

Selekoksisib ve rofekoksisibin in vitro antikanserojenik etkileri, onların COX-2 inhibisyonu için gereken miktarlarından daha yüksek konsantrasyonlarda gözlenmiştir. Rofekoksisib, selekoksisibden daha potent bir COX-2 inhibitörü olmasına karşın, selekoksisibin antikarsinojenik potansi rofekoksibe göre daha belirgindir. Öteki COX-2 inhibitörleri (rofekoksisib, etorikoksisib, valdekoksisib ve lumirakoksisib), in vitro ve in vivo olarak çeşitli insan kolon karsinoma hücreleri üzerinde hiç ya da çok az antiproliferatif etki gösterirken; selekoksisib ve COX-2'yi inhibe etmeyen bir selekoksisib türevi olan metilselekoksisibin güçlü antikarsinojenik etkisi olduğu saptanmıştır (Grösch ve ark., 2006). Bu farklılıkların nedenleri, henüz yeterince anlaşılamamıştır. Tüm COX-2 inhibitörleri, COX-2'nin selektif inhibitörleridir, fakat bu bileşiklerin kimyasal yapıları farklıdır. Yani, selekoksisibin sülfonamid ve 4-metilfenil yapıları etki açısından önemli olabilir. Çünkü bu kimyasal yapıların, karbonik anhidrazlar veya protein-bağımlı kinaz-1 gibi başka proteinleri de etkilediği saptanmıştır (Grösch ve ark., 2006).

Gerçekten, selekoksisibin, kanser hücreleri üzerindeki etkisinin, protein-bağımlı kinaz-1 ve onun substratı olan protein kinaz B'nin inhibisyonu aracılığıyla, apoptozun indüklenmesi ve hücre siklusunun durdurulmasının, anjiyogenezin ve metastasin inhibe edilmesinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (Grösch ve ark., 2006). Rofekoksisib için böyle spesifik bir mekanizma henüz tanımlanmamış olmasına

karşın, selekoksib ve diğer selektif COX-2 inhibitörlerinin antikarsinojenik etkilerinde rolü olan COX-2'den bağımsız hedeflerin belirlenmesi, gastrointestinal ve kardiyovasküler yan etkiler olmadan bu hedeflere yönelik yeni ilaçların geliştirilebilmesi için birçok araştırmacıyı bu aktivitenin yapısal temelini araştırmaya yöneltmiştir (Zhu ve ark., 2002; Kulp ve ark., 2004; Zhu ve ark., 2004; Ding ve ark., 2005). Günümüzde, protein kinaz B'yi inhibe etmek veya mitokondriyal membran potansiyelini yıkmak ve siklooksijenazları inhibe etmeden antikarsinojenik etki elde etmek için, selekoksib türevleri geliştirilmiştir (Zhu ve ark., 2004; Ding ve ark., 2005). Bu türevler analiz edilerek, selekoksibin antikarsinojenik etkisi için gereken kimyasal yapıların tanımlanması ve bu kimyasal yapıların modifikasyonu ile daha potent antikarsinojenik ilaçların elde edilip edilemeyeceğinin belirlenmesi mümkün olabilir.

4.TARTIŞMA

NSAİİ'ler, günümüzde analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkiye sahip olan ve özellikle RA ve OA gibi genellikle inflamasyon sonucu meydana gelen hastalıklarda tercih edilen ve uzun süre kullanım gerektiren ilaç grubudur. NSAİİ'ler; söz konusu etkilerini PG sentezinde rol oynayan COX enzimini inhibe ederek göstermektedirler.

Prostanoidler çok sayıda fizyolojik fonksiyonun (Gİ sistemin korunması, böbreklerde idrar oluşumu, trombosit agregasyonu, uterus düz kasının kasılması gibi) düzenlenmesinin yanında, inflamasyon ve kanser gibi patolojik durumlarda da önemli ölçüde rol oynayan endojen maddelerdir.

Gelişen moleküler biyoloji teknikleri sonucu 1990'ların başında farklı genler tarafından sentez edilen iki COX izoformunun olduğu kanıtlanmış ve bu izoformlar COX-1 (yapısal, konstitütif) ve COX-2 (uyarılabilen COX) olarak tanımlanmıştır.

COX-1 ve COX-2 arasındaki en önemli fark COX-1'in esas olarak normal hücreler ve dokularda sürekli sentez edilmesi nedeniyle her zaman var olmasıdır. COX-1, mide-barsak kanalının epitel hücrelerinde, damar endotelinde, trombositlerde, böbrek gomerül ve tubulus hücrelerinde ve vezikula seminaliste daha fazla miktarda bulunmaktadır. COX-1'in aktivasyonu damar endotelinde antitrombojenik, gastrik mukozada ise sitoprotektif olan PG'lerin sentezine neden olur. COX-2 ise indüklenebilir (uyarılabilen) bir enzimdir. Endotoksin (bakteriyal lipopolisakkarid), IL-1, IL-6 ve TNF gibi inflamasyon yapan etkenler, çeşitli büyüme faktörleri, endotelin, serotonin ve mekanik bir uyarı olan sürtünme stresi tarafından indüklenir. Bütün bu faktörler COX-2 geninin transkripsiyonu üzerinde artırıcı etki yaparlar. İltihap dokusunda COX-2 ekspresyonunun artması nedeniyle bol miktarda prostanoid oluşur. Sistemik infeksiyon halinde ise bunların plazma düzeyi daha da artar. Romatoid artrit gibi kas iskelet hastalığında inflamasyon alanında, kolorektal kanser ve diğer bazı kanser türlerinde ve Alzheimer hastalığında beyindeki plaklarda COX-2 düzeyinin önemli ölçüde arttığı saptanmıştır. Bu nedenle, yakın zamana kadar COX-1'in organizma için yararlı, COX-2'nin ise sadece patolojik olaylara katkısı olan ve ilaçlarla inhibe edilmesi gereken siklooksijenaz izoformu olduğu düşünülmüştür.

Pekçok faktör COX-2'yi indüklediği halde, sadece kortizol ve glukokortikoid ilaçlar bu enzimin transkripsiyonunu inhibe ederler. Bununla birlikte, COX-2'nin beyin, over, vas deferens, böbrek, GI kanal mukozası ve damar çeperinde fizyolojik fonksiyona katkıda bulunduğu, konstitütif olarak meydana geldiği ve duruma göre indüklendiği saptanmıştır.

COX-1 ve COX-2 arasında çeşitli farklılıklar gösterildikten sonra NSAİİ'lerin her iki izoformu inhibe etme potansiyelleri arasında bir fark olup olmadığı da araştırılmıştır. Bu araştırmaların klinik uygulama ile ilgili önemli bir nedeni, COX-2 enziminin inflamasyon sırasında indüklendiğinin anlaşılmasına bağlı olarak, NSAİİ'lerin anti-inflamatuvar etkilerinin COX-2 inhibisyonuna, mide kanalındaki irritasyon ve böbrek üzerindeki zararlı etkilerinin ise COX-1'in inhibisyonuna bağlı olduğunun ve bu nedenle COX-2'yi selektif olarak inhibe eden bir ilacın selektif olmayan NSAİİ'lerden daha güvenli olacağının düşünülmesidir.

Yapılan incelemeler sonucu COX enzimini inhibe eden ilaçlar, bu enzimin iki izoformu üzerindeki etki güçlerine (IC_{50}) göre (1) selektif COX-1 inhibitörleri; (2) selektif olmayan NSAİİ'ler; (3) selektif COX-2 inhibitörleri olarak üç alt grup şeklinde incelenmektedir.

Kardiyovasküler profilakside kullanılan düşük doz aspirin dışında klinikte kullanılan COX-1'e selektif inhibitör bulunmamaktadır. Bunun dışında halen kullanılan selektif olmayan NSAİİ'lerin çoğu iki enzim arasında belirgin bir seçicilik göstermezler. Bir başka ifadeyle seçici olmayan NSAİİ'ler, terapötik dozlarda, hem COX-1 hem de COX-2'yi inhibe ederler.

Seçici COX-2 inhibisyonu sağlamak için geliştirilmiş olan koksibler, klinikte kullanıldıkları maksimum dozlarda bile COX-1'i inhibe etmedikleri düşünülen ilaçlardır. Bu nedenle GI yan tesirler oluşturmaksızın selektif olmayan NSAİİ'lere benzer terapötik yararlar gösterebilecekleri düşünülmüştür. Ancak, yapılan klinik çalışmalar selektif COX-2 inhibitörlerinin de klasik NSAİİ'ler kadar sık olmasa da GI yan tesir yaptıklarını ortaya koymaktadır.

Selektif COX-2 inhibitörlerinden ilki 1999 yılında piyasaya çıkarılan rofekoksibtir. Daha sonra selekoksib, valdekoksib, etorikoksib, lumirakoksib ve parekoksib geliştirilmiştir. İlk piyasaya çıktıklarında seçici olmayan NSAİİ'ler ile karşılaştırıldığında düşük GI yan tesir riski nedeniyle sıkça reçete edilen bu grup ilaçların, daha sonra myokard infarktüsü yapma riski olduğu belirlenmiştir. Bunun sonucu olarak üretici firma 2004 yılında rofekoksibin piyasadan çekilmesi gerektiğini duyurmuştur. Bu olay tüm dünyada büyük yankı uyandırmıştır. Farklı COX-2 inhibitörleri ile yapılan diğer çalışmalardan da kardiyovasküler yan etkilerle ilgili veriler elde edilmiştir. Öte yandan, geleneksel NSAİİ'ler ile gözlenen kardiyovasküler olaylar üzerine yapılan plasebo kontrollü randomize çalışmalardan elde edilen veriler yetersizdir. Yani, rofekoksib, selekoksib ve valdekoksib için küçük ama mutlak kardiyovasküler olay riski açıklanmışken, geleneksel NSAİİ'ler için yeterli kanıt bulunmamaktadır.

İn vitro olarak statik durumda endotel hücrelerde sadece COX-1 bulunmasına karşın, insanlarda fizyolojik durumda endotelden yüksek miktarda salgılanan ve damar tonüsünün ve platelet fonksiyonunun düzenlenmesinde rol oynayan PGI₂'nin sentezinde COX-2 enzimi rol oynadığı bilinmektedir. PGI₂, bu fizyolojik etkisi içerisinde damarları genişletmekte ve trombosit agregasyonunu inhibe etmektedir. Elde edilen sonuçlar, COX-2 aracılı PGI₂ sentezi inhibisyonunun, hem trombotik ve hipertansif uyarılara yanıtı artırdığını, hem de aterogenezi başlattığını ve hızlandırdığını ortaya koymaktadır.

Seçici olmayan NSAİİ'ler ex vivo ortamda, maksimum etki gösterdikleri zaman noktasında geçici olarak platelet agregasyonunu inhibe etmelerine karşın, incelenen koksibler böyle bir etki göstermemişlerdir. Bu nedenle, kardiyovasküler sistem üzerinde TxA₂'nin etkinliğinin artması beklenebilir. Bu durum, selekoksib ve rofekoksibin etki mekanizmasının PGI₂ ve TxA₂ arasındaki dengenin bozulmasıyla ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Hem selekoksib hem de rofekoksible benzer sonuçlar elde edildiğinden, bu etkinin tek bir bileşiğe bağlı değil, mekanizma bazlı olduğu görülmüştür.

Yapılan çalışmalar, COX-2'nin renal fonksiyon düzenlenmesinde önemli bir rolü olduğunu göstermiştir. Sağlıklı bireylerde; COX-2 sodyum ve su dengesini

düzenlerken, GFR kontrolü daha çok COX-1 enzimi tarafından sağlanmaktadır. Buna ek olarak, COX-1 inhibisyonu Ang II'nin fizyolojik etkisini değiştirmezken, COX-2 inhibisyonu Ang II'nin vazopressör etkinliğini artırmakta ve uzatmaktadır. Buna dayanarak, NSAİİ kullanımından kaynaklanan hipertansiyon, tuz retansiyonu ve ödemin gelişmesinde COX-1 inhibisyonunun değil, COX-2 inhibisyonunun rolü olduğu düşünülmektedir.

Yakın zamandaki bulgular, selektif COX-2 inhibitörlerinin kanser tedavisinde yararlı olabileceği konusunda bir tartışma başlatmıştır. Kolorektal, gastrik, özofagal, hepatoselüler, pankreatik, akciğer, göğüs, deri ve prostat kanser hücrelerinde COX-2 ekspresyonunun artmış olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, COX-2 ekspresyonunun kanser patogeneğinde rolü olabileceğini ve selektif COX-2 inhibitörlerinin kanser tedavisinde kullanılabileceklerini ortaya koymaktadır.

COX-2 inhibitörlerinin antikanserojenik etkilerinin, COX enziminden bağımsız mekanizmalarla da ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizmalardan protein-bağımlı kinaz-1 ve onun substratı olan protein kinaz B'nin inhibisyonunun, apoptozun indüklenmesinde; hücre siklusunun durdurulması, anjiyogenez ve metastasın inhibe edilmesinde önemli bir rol oynadığı tahmin edilmektedir. Ancak COX-bağımsız mekanizmaların COX-2 inhibitörünün kimyasal yapısıyla ilişkili olduğu ve selekoksibin, diğer COX-2 inhibitörlerine göre daha etkili olduğu ileri sürülmektedir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Dünyada en çok kullanılan ilaçlar arasında yer alan NSAİİ'ler bugün Gİ hasarın en önemli nedenini oluşturmaktadır. Amerika'da her yıl 16.000 insanın NSAİİ kullanımını sonucu öldüğü tahmin edilmektedir. Seçici olmayan NSAİİ'ler COX-2 enzimini inhibe ederek terapötik etkilerini gösterirken, COX-1 enziminin inhibisyonu sonucu istenmeyen Gİ yan etkilere neden olmaktadır. Bu nedenle, sadece COX-2 enzimini inhibe ederek, Gİ yan etki riskini azalttıkları düşünülerek geliştirilen seçici COX-2 inhibitörleri, OA ve RA gibi inflamasyon gözlenen hastalıkların tedavisi için büyük umutlarla piyasaya çıkarılmış ve kısa zamanda sık kullanılan ilaçlar haline gelmişlerdir. Ancak, sürdürülen klinik çalışmalar sonucu beklenmeyen kardiyovasküler olayların görülmesi, bu gruptaki bazı ilaçların birçok ülkede piyasadan çekilmesine, bazılarının ise kullanımının sınırlandırılmasına neden olmuştur. Bununla birlikte, COX-2 inhibitörlerinin yüksek risk grubunda yer alan hastalarda düşük doz aspirin ile birlikte kullanımı kardiyovasküler yan etkilerin önlenmesi açısından düşünülebilir. Bu ilaçların ayrıca renovasküler yan tesirler gösterdikleri bilinmektedir. İlk piyasaya çıkarılan rofekoksib ve selekoksibden sonra geliştirilen ikinci grup COX-2 inhibitörleri (valdekoksib, parekoksib, etorikoksib, lumirakoksib) ile terapötik etki ve güvenilirlik açısından daha üstün ilaçlar elde edilmesi hedeflenmiştir.

Çeşitli kanser türlerinde COX-2 ekspresyonunda önemli bir artış olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, kanser tedavisinde COX-2 inhibitörlerinin kullanılabilecekleri düşünülmektedir. Bu alanda özellikle selekoksib ile elde edilen sonuçlar ümit vericidir.

Yayımlanmış bilimsel veriler göz önüne alındığında, seçici COX-2 inhibitörlerinin klinik açıdan güvenilir bir şekilde kullanılabilmesi için, uzun dönemli daha fazla sayıda çalışmanın yapılması ve bunların sonuçlarının değerlendirilmesi gerekmektedir.

ÖZET

COX-2 İnhibitörlerinin Klinik Farmakolojisi

NSAİİ'ler, günümüzde analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkiye sahip olan ve özellikle RA ve OA gibi genellikle inflamasyon sonucu meydana gelen hastalıklarda tercih edilen ve uzun süre kullanım gerektiren ilaç grubudur. Seçici olmayan NSAİİ'ler, etkilerini PG'leri sentezleyen COX-1 ve COX-2 enzimlerinin her ikisini de inhibe ederek gösterirler. Bu ilaçların antiinflamatuvar yararları birincil olarak COX-2 inhibisyonundan kaynaklanırken, fizyolojik olayların dengeli sürmesini sağlayan PG'lerin sentezinde rol alan COX-1 inhibisyonu çoğunlukla GI toksisiteye neden olur. Seçici COX-2 inhibisyonu sağlamak için geliştirilmiş olan koksibler, klinikte kullanıldıkları maksimum dozlarda bile COX-1'i inhibe etmedikleri düşünülen ilaçlardır. Bu nedenle GI yan tesirler oluşturmaksızın selektif olmayan NSAİİ'lere benzer terapötik yararlar gösterebilecekleri düşünülmüştür. Ancak COX-2 inhibitörleri ile yapılan klinik çalışmalar sırasında beklenmedik kardiyovasküler kaynaklı ölüm vakalarının bildirilmesi sonucu bazı COX-2 inhibitörleri pazardan çekilmiş; devam eden çalışmalar durdurulmuştur. COX-2 inhibisyonuna bağlı kardiyovasküler yan etkilerin görülmesinin; seçici COX-2 inhibitörlerinin COX-1 bağımlı TxA_2 'yi etkilemezken, COX-2 bağımlı PGI_2 'yi inhibe etmelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Öte yandan; çeşitli kanser türlerinde COX-2 ekspresyonunda önemli bir artış olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, kanser tedavisinde COX-2 inhibitörlerinin kullanılabilecekleri düşünülmektedir. Bu alanda özellikle selekoksib ile elde edilen sonuçlar ümit vericidir. Sonuç olarak; yayımlanmış bilimsel veriler göz önüne alındığında, seçici COX-2 inhibitörlerinin klinik açıdan güvenilir bir şekilde kullanılabilmesi için, uzun dönemli daha fazla sayıda çalışmanın yapılması ve bunların sonuçlarının değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Gastrointestinal bozukluklar, kanser, kardiyovasküler bozukluklar, NSAİİ, selektif COX-2 inhibitörleri.

SUMMARY

Clinical Pharmacology of COX-2 Inhibitors

NSAIDs, with analgesic, antipyretic and antiinflammatory effects, are used specifically in diseases resulting from inflammation like OA and RA; and require long-term administration. Activity of nonselective NSAIDs are through inhibition of both COX-1 and COX-2 enzymes which control synthesis of PGs. While antiinflammatory benefits of these drugs are primarily due to inhibition of COX-2; inhibition of COX-1 which acts in the synthesis of PGs providing moderation of physiologic processes, commonly causes GI toxicity. Selective COX-2 inhibitors are defined as drugs without any inhibitory activity on COX-1 even at maximum doses used in clinic. For this reason, they are thought to have therapeutic activity without GI side effects. However, clinical studies on COX-2 inhibitors mentioned unexpected deaths due to cardiovascular events. As a result, some COX-2 inhibitors were withdrawn from the market and ongoing studies were halted. Cardiovascular risks of selective COX-2 inhibitors are associated with inhibition of COX-2-induced PGI_2 while COX-1-induced TxA_2 inhibition is unopposed. In addition; it is known that COX-2 expression is significantly increased in various cancers. For this reason, COX-2 inhibitors are thought to have a beneficial role in cancer therapy. In this area, results of clinical trials especially on celecoxib are promising. Consequently, when published scientific data is taken in consideration, safe clinical usage of selective COX-2 inhibitors requires conduction of more long-term studies and assessment of their results.

Key Words: Cancer, cardiovascular events, gastrointestinal events, NSAIDs, selective COX-2 inhibitors.

KAYNAKLAR

- ADAPT RESEARCH GROUP. (2006). Cardiovascular and Cerebrovascular Events in the Randomized, Controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT) www.plosclinicaltrials.org *PLoS Clin Trials* 1(7): e33. doi:10.
- AISEN, PS. (2002). Evaluation of selective COX-2 inhibitors for the treatment of Alzheimer's Disease. *J Pain Symptom Manage*, 23(4 Suppl):S35-40
- AKASEREENONT, P., MITCHELL, J.A., THIMERMAN, C., VANE, J.R. (1994). Relative potency of nonsteroid antiinflammatory drugs as inhibitors of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Br J Pharmacol*, 112 (Supl.): 183P.
- ALSHAFIE, GA., ABOU-ISSA, H., SEIBERT, K. (2000). Chemotherapeutic evaluation of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in a rat mammary tumor model. *Oncol Rep*, 7: 1377-81
- AKAY, M.T., KISMET, K., ABBASOĞLU, O., ERCAN, A. (2004). Celecoxib: a potent cyclooxygenase-2 inhibitor in cancer prevention. *Cancer Detect Prev*. 28(2):127-42.
- ARBER, N. (2000). Do NSAIDs prevent colorectal cancer? *Can J Gastroenterol*, 14: 299-307
- AW, T.J., HAAS, S.J., LIEW, D., AND KRUM, H. (2005). Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch. Intern. Med*. 165:490–496.
- BAIGENT, C., PATRONO, C. (2003). Selective cyclooxygenase 2 inhibitors, aspirin, and cardiovascular disease: a reappraisal. *Arthritis Rheum*; 48:12-20.
- BARTON, SF., LANGE LAND, FF., SNABES, MC., LECOMTE, D., KUSS, ME., DHADDA, SS. (2002) Efficacy and safety of intravenous parecoxib sodium in relieving acute postoperative pain following gynecologic laparotomy surgery. *Anesthesiology*; 97: 306-14.
- BENSEN, WG., FIECHTNER, JJ., MCMILLEN, JI. (1999). Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomised controlled trial. *Mayo Clin Proc*; 74: 1095-105
- BENSEN, W., WEAVER, A., ESPINOZA, L., ZHAO, WW., RILEY, W., PAPERIELLO, B. (2002). Efficacy and safety of valdecoxib in treating the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: a randomized, controlled comparison with placebo and naproxen. *Rheumatology*; 41: 1008-16.
- BERRY, P.A., COLLIER, H.O.J. (1964). Bronchoconstrictor action and antagonism of a small reacting substance from anaphylaxis of guinea-pig isolated lung. *Br J Pharmacol.*, 23:201-16
- BOMBARDIER, C., LAINE, L., REICIN, A., SHAPIRO, D., BURGOS-VARGAS, R., DAVIS, B. (2000). A double-blind comparison of rofecoxib and naproxen on the incidence of clinically important upper gastrointestinal events: The VIGOR Trial. *New Engl J Med*; 343: 1520-28.

- BONNER, J., BRANSON, J., MILOSAVLJEV, S. (2003). Co-administration of lumiracoxib and warfarin does not alter the pharmacokinetic profile of R- or S-warfarin [abstract FRI0225]. *Ann Rheum Dis*; 62 Suppl. I: 264
- BRATER, DC., HARRIS, C., REDFERN, JS., GERTZ, BJ. (2001). Renal effects of COX-2-selective inhibitors. *Am. J Nephrol*; 21: 1-15.
- BRESALIER, RS., SANDLER, RS., QUAN, H. (2005). Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *New Eng J Med*, 352: 1092-1102
- BREYER, MD. (1999). COX-2 selective NSAIDs and renal function: gain without pain? *Kidney Int*, 55: 738-9
- BROCHIER, ML. (1993). 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*; 14:951-7.
- BROWN, WA., SKINNER, SA., MALCONTENTI-WILSON, C. (2001). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs with activity against either cyclooxygenase-1 or cyclooxygenase-2 inhibit colorectal cancer in a DMH rodent model by inducing apoptosis and inhibiting cell proliferation. *Gut*, 48: 660-6
- BROWNER, M.F., (1998). Selective COX-2 inhibitors. Pharmacology, Clinical Effects and Therapeutic Potential. J. Vane and Botting, Eds; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, pp 19-26
- BUCMAN, SY., GRESHAM, A., HALE, P. (1998). COX-2 expression is induced by UVB exposure in human skin: Implications for the development of skin cancer. *Carcinogenesis*, 19: 723-9
- BRUNE, K., NEUBERT, A. (2001). Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of the ideal COX-2 inhibitor: a pharmacologist's perspective. *Clin Exp Rheumatol*; 19: S51-7.
- BRUNE, K., AND HINZ, B. (2004). Selective cyclooxygenase- 2 inhibitors: similarities and differences. *Scand. J. Rheumatol*. 33:1–6.
- BURKE, A., SMYTH, E., FITZGERALD, GA. (2006). Analgesic-Antipyretic Agents; Pharmacotherapy Of Gout. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. BRUNTON, LL., LAZO, JS., PARKER, KL. Chapter 26. 11th edition. McGraw-Hill, New York. 51:1315-1404
- CANNON, C., CURTIS, S., BOLOGNESE, J.A., LAINE, L. (2005). Cardiovascular outcomes with a COX-2 selective inhibitor vs. a traditional NSAID in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis: clinical trial design and patient demographics of the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) Study Program. *Am. J. Cardiol*.
- CAMU, F., BEECHER, T., RECKER, DP., VERBURG, KM. (2002). Valdecoxib, a COX-2-specific inhibitor, is an efficacious, opioid-sparing analgesic in patients undergoing hip arthroplasty. *Am J Ther*; 9: 43-51.

- CAPONE, ML., SCIULLI, MG., TACCONELLI, S., GRANA, M., RICCIOTTI, E., RENDA, G., DI GREGORIO, P., MERCIARO, G., PATRIGNANI, P. (2005). Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J. Am. Coll. Cardiol.* 45:1295–1301.
- CATELLA-LAWSON, F., MCADAM, B., MORRISON, BW., KAPOOR, S., KUJUBU, D., ANTES, L. (1999). Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids. *J Pharmacol Exp Ther*; 289: 735-41.
- CATELLA-LAWSON, F., REILLY, MP., KAPOOR, SC., CUCCHIARA, AJ., DEMARCO, S., TOURNIE, B. (2001). Cyclooxygenase inhibitors and platelet effects of aspirin. *New Engl J Med*; 345: 1809-17.
- CELEBREX® [prescribing information]. (2006). In: Physicians' desk reference. Montvale, NJ: Medical Economics Company, Inc.
- CHAN, C-C., BOYCE, S., BRIDEAU, C. (1995). Pharmacology of selective cyclooxygenase-2 inhibitor, L-745,337: a novel nonsteroidal anti-inflammatory agent with an ulcerogenic sparing effect in rat and nonhuman primate stomach. *J Pharmacol Exp Ther.* 274: 1531-7
- CHAN, G., BOYLE, JO., YANG, EK. (1999). Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res*, 59: 991-4
- CHEER, SM., GOA, KL. (2001). Parecoxib (parecoxib sodium). *Drugs*; 61: 1133-43.
- CHENG, H-F., WANG, J-L., ZHANG, M-Z. (1999). Angiotensin II attenuates renal cortical cyclooxygenase-2 expression. *J Clin Invest*, 103:953-61
- CHENG, Y., AUSTIN, SC., ROCCA, B., KOLLER, BH., COFFMAN, TM., GROSSER, T. (2002). Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A₂. *Science*; 296: 539-41.
- CHESNE, C., GUYOMARD, C., GUILLOUZO, A., SCHMID, J., LUDGWIG, E., SAUTER, T. (1998). Metabolism of meloxicam in human liver involves cythocromes P450C9 and 3A4. *Xenobiotics*; 28: 1-13.
- CHURCHILL, L., GRAHAM, A., SHIH, C-K., PAULETTI, D., FARINA, P.R., GROB, P.M. (1996). Selective inhibition of human cyclooxygenase-2 by meloxicam. *Inflammopharmacology*, 4: 125-35
- CIPOLLONE, F., PATRIGNANI, P., GRECO, A., PANARA, MR., PADOVANO, R., CUCCURULLO, F. (1997). Differential suppression of thromboxane biosynthesis by indobufen and aspirin in patients with unstable angina. *Circulation*; 96: 1109-16.
- CIPOLLONE, F., CIABATTONI, G., PATRIGNANI, P., PASQUALE, M., DI GREGORIO, D., BUCCIARELLI, T. (2000). Oxidant stress and aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in severe unstable angina. *Circulation*; 102: 1007-13.
- CIPOLLONE F, PRONTERA C, PINI B, MARINI M, FAZIA M, DE CESARE D. (2001). Overexpression of functionally coupled cyclooxygenase-2 and prostaglandin E synthase in symptomatic atherosclerotic plaques as a basis of prostaglandin E₂-dependent plaque instability. *Circulation*; 104: 921-7.

- CLISSOLD, S.P. (1986). Paracetamol and phenacetin. *Drugs*, (Suppl. 4): 46-59
- COCHRANE, DJ., JARVIS, B., KEATING, GM. (2002). Etoricoxib. *Drugs*; 62: 2637-53.
- COLLANTES, E., CURTIS, SP., LEE, KW., CASAS, N., MCCARTHY, T., MELIAN, A. (2002). A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *BMC Fam Prac*; 3: 10-20.
- COLLIER, H.O.J. (1963). Aspirin. *Sci Am.*, 209: 27-108
- COLLIER, H.O.J. (1960). A pharmacological analysis of aspirin. *Adv Pharmacol. Chemoter.*, 7: 333-405
- COLLIER, H.O.J., SHORLEY, P.G. (1960). Analgesic antipyretic drugs as antagonists of bradykinin. *Br J Pharmacol*, 15: 601-10
- COLLIER, H.O.J., JAMES, G.W.L., SCHENIDER, C. (1966). Antagonism by aspirin and fenamates of bronchoconstriction and nociception induced by adenosine-5'-triphosphate. *Nature.*, 212: 411-12
- COLLIER, H.O.J., SWEATMAN, W.J.F. (1968). Antagonism by fenamates of prostaglandin F₂ α and of slow reactive substance on human bronchial muscle. *Nature*, 219:864-5
- CREMINON, C., HABIB, A., MACLOUF, J., PRADELLES, P., GRASSI, J., FROBERT, Y. (1995). Differential measurement of constitutive (COX-1) and inducible (COX-2) cyclooxygenase expression in human umbilical vein endothelial cells using specific immunometric enzyme immunoassays. *Biochim. Biophys. Acta*, 1254:341–348.
- CROFFORD, LG. (1997). COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions. *J Rheumatol*; 24: 15-9.
- CROSBY, GG., DUBOIS, RN. (2003). The cyclooxygenase-2 pathway as a target for treatment or prevention of cancer. *Expert Opin Emerg Drugs*, 8: 1-7
- CURTIS, J.P., AND KRUMHOLZ, H. (2004). The case for an adverse interaction between aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs: is it time to believe the hype? *J. Am. Coll. Cardiol.* 43:991–993.
- DALLOB, A., HAWKEY, CJ., GREENBERG, H., WIGHT, N., DE SCHEPPER, P., WALDMAN, S. (2003). Characterization of etoricoxib, a novel, selective COX-2 inhibitor. *J Clin Pharmacol*; 43: 573-85.
- DANIELS, B, SEIDENBERG B. (1999). Cardiovascular safety profile of rofecoxib in controlled clinical trials. *Arthritis Rheum*; 42:Suppl:S143.
- DANIELS, SE., GROSSMAN, EH., KUSS, ME., TALWALKER, S., HUBBARD, RC.. (2001). A double-blind, randomized comparison of intramuscularly and intravenously administered parecoxib sodium versus ketorolac and placebo in a post-oral surgery pain model. *Clin Ther*; 23: 1018-31.

- DANIELS, SE., TALWALKER, S., TORRI, S., SNABES, MC., RECKER, DP., VERBURG, KM. (2002a). Valdecoxib, a cyclooxygenase-2-specific inhibitor, is effective in treating primary dysmenorrhea. *Obstet Gynecol*; 100: 350-8
- DANIELS, SE., DESJARDINS, PJ., TALWALKER, S., RECKER, DP., VERBURG, KM. (2002b). The analgesic efficacy of valdecoxib vs. oxycodone/acetaminophen after oral surgery. *J Am Dent Assoc*; 133: 611-21.
- DAVIES, NM., ANDERSON, KE., (1997). Clinical pharmacokinetics of naproxen. *Clin Pharmacokinet*, 32: 268-93
- DENNIS, EA. (2000). Phospholipase A2 in eicosanoid generation. *Am J Respir Crit Care Med*; 161: S32-5.
- DESJARDINS, PJ., GROSSMAN, EH., KUSS, ME., TALWALKER, S., DHADDA, S., BAUM, D. (2001). The injectable cyclooxygenase-2-specific inhibitor parecoxib sodium has analgesic efficacy when administered preoperatively. *Anesth Analg*; 93: 721-7.
- DESJARDINS, PJ., SHU, VS., RECKER, DP., VERBURG, KM., WOOLF, CJ. (2002). A single preoperative oral dose of valdecoxib, a new cyclooxygenase-2 specific inhibitor, relieves post-oral surgery or bunionectomy pain. *Anesthesiology*; 97: 565-73.
- DEVCHAND, P.L., WALLACE, J. (2005). Emerging roles for cyclooxygenase-2 in gastrointestinal mucosal defense. *Br. J. Pharmacol*, 145:275–282.
- DING, H., HAN, C., ZHU, J., CHEN, CS., D'AMBROSIO, SM. (2005). Celecoxib derivatives induce apoptosis via the disruption of mitochondrial membrane potential and activation of caspase 9. *Int J Cancer*, 113: 803-10
- DUBOIS, RN., ABRANSON, SB., CROFFORD, L., GUPTA, RA., SIMON, LS., VAN DE PUTTE, LB. (1998). Cyclooxygenase in biology and disease. *Faseb J*; 12: 1063-73.
- DUBOIS, RN., TSUJII, M., BISHOP, P. (1994). Cloning and characterisation of a growth factor-insucible cyclooxygenase gene from rat intestinal epithelial cells. *Am j phiol*, 266: G822-7
- DUBOIS, RN. (2002). New agents for cancer prevention. *J Natl Cancer Inst*, 94: 1732-1733
- DVORY-SOBOL, H., KAZANOV, D., LIBERMAN, E. (2006). MF tricyclic and sulindac retard tumor formation in an animal model. *Int J Cancer*, 118: 11-16
- EBERHART, C.E., COFFEY, R.J., RADHIKA, A., GIARDIELLO, F.M., FERRENBACH, S., DUBOIS, R.N. (1994). Up-regulation of cyclooxygenase-2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology*, 104: 1183-8
- EDLUND, A., BERGLUND, B., VAN DORNE, D., KAIJSER, L., NOWAK, J., PATRONO, C., SOLLEVI, A., WENNMALM, A. (1985). Coronary flow regulation in patients with ischemic heart disease: release of purines and prostacyclin and the effect of inhibitors of prostaglandin formation. *Circulation*. 71:1113–1120.

- EHRICH, EW., DALLOB, A., DE LEPELEIRE, I., VAN HECKEN, A., RIENDEAU, D., YUAN, W. (1999). Characterization of rofecoxib as a cyclooxygenase-2 isoform inhibitor and demonstration of analgesia in the dental pain model. *Clin Pharmacol Ther*; 65: 336-47.
- EIKELBOOM, JW., HIRSH, J., WEITZ, JI., JOHNSTON, M., YI, Q., YUSUF, S. (2002). Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation*; 105: 1650-5.
- EMERY, P., ZEIDLER, H., KVIEN, TK. (1999). Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet*, 354: 2106-11
- FARKOUH, M.E., KIRSHNER, H., HARRINGTON, R.A., RULAND, S., VERHEUGT, F.W., SCHNITZER, T.J., BURMESTER, G.R., MYSLER, E., HOCHBERG, M.C., DOHERTY, M., EHRSAM, E., GITTON, X., KRAMMER, G., MELLEIN, B., GIMONA, A., MATCHABA, P., HAWKEY, C.J., CHESEBRO, J.H.; TARGET STUDY GROUP. (2004). Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet*, 364 (9435): 639-40.
- FERRERI, NR., AN, SJ., MCGIFF, JC. (1999). Cyclooxygenase-2 expression and function in the medullary thick ascending limb. *Am J Physiol*; 277: F360-8.
- FISHER, C., CURTIS, SP., RESNICK, H., RIPLEY, P., LAUNG, AT., KO, AT. (2001). Results of a one-year study of etoricoxib in patients with osteoarthritis of the knee or hip. 65th Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology.
- FISCHER, SM., LO, HH., GORDON, GB. (1999). Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, and indomethacin against ultraviolet light-induced skin carcinogenesis. *Mol Carcinogen*, 28: 231-40
- FITZGERALD, GA., SMITH, B., PEDERSEN, AK., BRASH, AR. (1984). Increased prostacyclin biosynthesis in patients with severe atherosclerosis and platelet activation. *New Engl J Med*; 310: 1065-8.
- FITZGERALD, GA, PATRONO, C. (2001). The Coxibs, selective inhibitors of Cyclooxygenase-2. *New Engl J Med*; 345: 433-42.
- FITZPATRICK, F.A., SOBERMAN, R. (2001). Regulated formation of eicosanoids. *J Clin Invest*. 107: 1347-51.
- FLOWER, R.J., VANE, J.R. (1972). Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the antipyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature*, 240:410-11
- FRICKE, J., VARKALIS, J., ZWILLICH, S., ADLER, R., FORESTER, E., RECKER, DP. (2002). Valdecoxib is more efficacious than rofecoxib in relieving pain associated with oral surgery. *Am J Ther*; 9: 89-97.

- FRIES, JF., MURTAGH, KN., BENNETT, M., ZATARAIN, E., LINGALA, B., BRUCE, B. (2004). The rise and decline of nonsteroidal antiinflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 50:2433–2440.
- FRIES, S., GROSSER, T., AND FITZGERALD, G.A. (2005). Cyclooxygenase inhibition and blood pressure regulation. In *Hypertension*. E. Mohler, editor. BC Decker. Hamilton, Ontario, Canada.
- FRIES, S., GROSSER, T., LAWSON, J., DEMARCO, S., AND FITZGERALD, G.A. (2005). Marked interindividual variability in the response to selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *Gastroenterology*. 2006 Jan;130(1):55-64.
- FU, J-Y., MANSFERRER, J.L., SEIBERT, K., RAZ, A., NEEDLEMAN, P., (1990). The induction and suppression of prostaglandin H2 synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J Biol Chem.*, 265: 16737-40
- FUJITA, T., MATSUI, M., TAKAKU, K. (1998). Size- and invasion- dependent increase in cyclooxygenase-2 levels in human colorectal carcinomas. *Cancer Res*, 58:4823-4826
- GARCIA RODRIGUEZ, L.A., JICK, H. (1994). Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*, 343: 769-72
- GARCIA RODRIGUEZ, LA., VARAS, C., PATRONO, C. (2000). Differential effects of aspirin and non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the primary prevention of myocardial infarction in postmenopausal women. *Epidemiology*; 11: 382-7.
- GARCIA RODRIGUEZ, LA., VARAS-LORENZO, C., MAGUIRE, A., GONZALEZ-PEREZ, A. (2004). Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *Circulation*. 109:3000–3006.
- GEBA, G., PUOPOLO, A., BIRBARA, C., JACKSON, R., BOHIDAR, N., O'BRIEN, K. (2002a). Treatment of chronic low back pain (lbp) with etoricoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: a three-month placebo controlled trial. American Pain Society Annual Meeting. Baltimore USA; 647.
- GEBA, GP., WEAVER, AL., POLIS, AB., DIXON, ME., SCHNITZER, TJ., Vioxx, Acetaminophen, Celecoxib Trial (VACT) Group. (2002b) Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee: a randomized trial. *JAMA*; 287: 64-71.
- GEIS, GS., HUBBART, R., CALLISON, D., YU, S., ZHAO, W. (1998). Safety and efficacy of celecoxib, a specific COX-2 inhibitor in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 41 (suppl. 9): S364
- GEIS, GS., HUBBART, RC., YU, S., ZHAO, W. (1999). Efficacy and tolerability of celecoxib: a comparison of once daily vs. twice daily dosing. *Arthritis Rheum* 42(suppl.): 144
- GIOVANNUCCI, E., EGAN, KM., HUNTER, DJ. (1995). Aspirin and the risk of CRC in women. *N Eng J Med*, 333: 609-614

- GOULD, B.J., SMITH M.J.H. (1965a). Salicylate and aminotransferases. *J Pharm Pharmacol*, 17: 83-8
- GOULD, B.J., SMITH, M.J.H. (1965b). Inhibition of rat brain glutamate decarboxylase activity by salicylate in vitro. *J Pharm Pharmacol*, 17: 15-18
- GRÖSCH, S., TEGEDER, I., NEIDERBERGER, E. (2001). COX-2 independent induction of cell cycle arrest and apoptosis in colon cancer cells by selective COX-2 inhibitor celecoxib. *FASEB J*, 15: 2742-4
- GROSSER, T., FRIES, S., FITZGERALD, G.A. (2006). Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities *J. Clin. Invest.* 116:4–15
- GRUBBS, C.J., LUBET, R.A., KOKI, A.T. (2000). Celecoxib inhibits N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine-induced urinary bladder cancers in male B6D2F1 mice and female Fischer-344 rats. *Cancer Res*, 60: 5599-602
- HARRIS, R.C., MCKANNA, J.A., AKAI, Y., JACOBSON, H.R., DUBOIS, R.N., BREYER, M.D. (1994). Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. *J Clin Invest*, 94: 2504-10.
- HARRIS, R.E., ALSHAFIE, G.A., ABOU-ISSA, H. (2000). Chemoprevention of breast cancer in rats by celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor. *Cancer Res*, 60:2101-3
- HARTMANN, S., SCOTT, G., RORDORF, C. (2003). Lumiracoxib does not affect the pharmacokinetics of methotrexate in patients with stable rheumatoid arthritis [abstract P-193]. In: Tulunay FC, Orme M, editors. *European collaboration: towards drug development and rational drug therapy*. Sixth Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics; Jun 24-28; Istanbul. Berlin: Springer-Verlag, 2003: 123
- HAWKEY, C., LAINE, L., SIMON, T. (2000). Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodena mucosa of patients with osteoarthritis: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*;43:370-7.
- HEDNER, T., SAMULESSON, O., WAHRBORG, P., WADENVIK, H., UNG, K.A., EKBOM, A. (2004). Nabumetone: therapeutic use and safety profile in the management of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Drugs*. 64:2315–2343.
- HEERDING, E.R., LEUFKENS, H.G., HERINGS, R.M.C., OTTERVANGER, J.P., STRICKER, B.H.C., BAKKER, A. (1998). NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med*, 158: 1108-12
- HEMLER, M., LANDS, W.E.M., SMITH, W.L. (1976). Purification of cyclooxygenase that forms prostaglandins. Demonstration of the two forms of iron in the holoenzyme. *J Biol Chem.*, 251:5575-9
- HIDA, T., YATABE, Y., ACHIWA, H. (1998). Increased expression of cyclooxygenase-2 occurs frequently in human lung cancers, especially in adenocarcinomas. *Cancer Res*, 58: 3761-4

- HINES, W.J.W., SMITH M.J.H. (1964). Inhibition of dehydrogenases by salicylate. *Nature*, 201:192
- HUBBARD, R.C., MEHLISCH, D.R., JASPER, D.R., NUGENT, MJ., YU, S., ISAKSON, P.C., (1996). SC-58635, a highly selective inhibitor of COX-2, is an effective analgesic in acute post-surgical pain model. *J Invest Med.*, 44: 293A
- HUDSON, M., BARON, M., RAHME, E., PILOTE, L. (2005). Ibuprofen may abrogate the benefits of aspirin when used for secondary prevention of myocardial infarction. *J. Rheumatol.* 32:1589–1593.
- HUNT, RH., HARPER, S., CALLEGARI, P., YU, C., QUAN, H., EVANS, J. (2003). Complementary studies of the gastrointestinal safety of the Cyclooxygenase-2-selective inhibitor etoricoxib. *Aliment Pharmacol Ther*; 17: 201-10.
- IBRAHIM, AE., FELDMAN, J., KARIM, A., KHARASCH, ED. (2003). Simultaneous assessment of drug interactions with low- and high-extraction opioids: application to parecoxib effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. *Anesthesiology*; 98: 853-61.
- IBRAHIM, A., PARK, S., FELDMAN, J., KARIM, A., KHARASCH, ED. (2002a). Effects of parecoxib, a parenteral COX-2-specific inhibitor, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. *Anesthesiology*; 96: 88-95.
- IBRAHIM, A., KARIM, A., FELDMAN, J., KHARASCH, E. (2002b). The influence of parecoxib, a parenteral cyclooxygenase-2 specific inhibitor, on the pharmacokinetics and clinical effects of midazolam. *Anesth Analg*; 95: 667-73.
- ISAKSON, P., SIEBERT, K., MASFERRER, J., SALVEMINI, D., LEE, L., NEEDLEMAN, P. (1994). Discovery of a better aspirin. Presented at the *Ninth International Conference on Prostaglandins and Related Compounds*. Florence, Italy, June.
- JACKSON, LM., WU, KC., MAHIDA, YR., JENKINS, D., HAWKEY, CJ. (2000). Cyclooxygenase (COX) 1 and 2 in normal, inflamed, and ulcerated human gastric mucosa. *Gut*; 47(6): 762-70.
- JENNINGS-PETERSON, D. (2005). Citizen's Petition to Remove the COX-2 Inhibitors Celecoxib (Celebrex[®]) and Valdecoxib (Bextra[®]) from The Market. www.citizen.org
- JERMANY, J., BRANSON, J., SCHMOUDER, R. (2005). Lumiracoxib does not affect the ex vivo antiplatelet aggregation of low-dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*; 45: 1172-8
- JOANNE, V. R., GNINTER, T., MICHAEL P. (2000). COX-2 Selectivity and Antiinflammatory Processes. *Current Medical Chemistry*. 7:1145-1161
- JOHNSON, AG. (1997). NSAIDs and increased blood pressure. What is the clinical significance? *Drug Safety*, 17: 277-89
- JUNI, P., RUTJES, AWS., DIEPPE, PA. (2002). Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ*; 324: 1287-8.

- KALBAG, J., ELDER, C., SCOTT, G. (2004). Concomitant administration of lumiracoxib and a triphasic oral contraceptive does not affect contraceptive activity or pharmacokinetic profile. *J Clin Pharmacol*; 44: 646-54
- KARIM, A., TOLBERT, DS., PIERGIES, A., BRADFORD, D., SLATER, M., PAULSON, S. (1998). Celecoxib biotransformation: fluconazole but not ketoconazole substantially increases celecoxib exposure in man. *Pharm Res*, 1 (suppl.): S626
- KARIM, A., TOLBERT, DS., HUNT, TL., HUBBART, RC., HARPER, KM., GEIS, GS. (1999). Celecoxib, a specific COX-2 inhibitor, has no significant effect on metotrexate pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 26: 2539-43
- KARIM, A., TOLBERT, D., PIERGIES, A. (2000) Celecoxib does not significantly alter the pharmacokinetics of hypoprothrombinemic effect of warfarin in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*, 40: 655-63
- KARIM, A., LAURENT, A., SLATER, ME., KUSS, ME., QIAN, J., CROSBY- SESSOMS, SL. (2001). A pharmacokinetic study of intramuscular (i.m.) parecoxib sodium in normal subjects. *J Clin Pharmacol*; 41:1111-9.
- KARGMAN, S., O'NEILL, G., VICKERS, P. (1995). Expression of prostaglandin G/H synthase-1 and -2 in human colorectal cancer. *Cancer Res*, 55: 2556-2559
- KASSAHUN, K., MCINTOSH, IS., SHOU, M., WALSH, D., RODEHEFFER, C., SLAUGHTER DE. (2001). Role of human liver cytochrome p4503a in the metabolism of etoricoxib, a novel cyclooxygenase-2 selective inhibitor. *Drug Met Disp*; 29: 813-20.
- KATZ, WA. (2002). Cyclooxygenase-2-selective inhibitors in the management of acute and perioperative pain. *Cleve Clin J Med*; 69: S165-75.
- KAWAMORI, T., RAO, CV., SEIBERT, K. (1998) Chemopreventive activity of celecoxib : a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, against colon carcinogenesis. *Cancer Res*, 58:109-12
- KAZANOV, D., DVORY-SOBOL, H., PICK, M. (2004). Celecoxib but not rofecoxib inhibits the growth of transformed cells in vitro. *Clin Cancer Res*, 10: 267-271
- KELLOFF, G. (1996). Chemoprevention of colorectal cancer. In: Young, G., Rozen, P., Levin, B., eds. Prevention and early detection of CRC. *Philadelphia: Saunders*: 116-139
- KIVITZ, A., EISEN, G., ZHAO, WW., BEVIRT, T., RECKER, DP. (2002). Randomized placebo-controlled trial comparing efficacy and safety of valdecoxib with naproxen in patients with osteoarthritis. *J Fam Pract*; 51: 530-7.
- KNISS, DA. (1999). Cyclooxygenases in reproductive medicine and biology. *J Soc Gynecol Investig*; 6: 285-92.
- KUJUBU, DA., FLETCHER, BS., VARNUM, BC., LIM, RW., HERSCHAM, HR. (1991). TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. *J Biol Chem*; 266: 12866-72.

- KULB, SK., YANG, YT., HUNG, CC., CHEN, KF., LAI, JP., TSENG, PH. (2004). 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1/Akt signaling represents a major cyclooxygenase-2-independent target for celecoxib in prostate cancer cells. *Cancer Res*, 64: 1444-51
- KURTH, T., GLYNN, RJ., WALKER, AM., CHAN, KA., BURING, JE., HENNEKENS, CH., GAZIANO, JM.(2003). Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Circulation*. 108:1191–1195.
- KURUMBAIL, RG., STEVENS, AM., GIERSE, JK., MCDONALD, JJ., STEGEMAN, RA., PAK, JY. (1996). Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature*; 384: 644-8.
- KUTCHERA, W., JONES, DA., MATSUNAMI, N. (1996). Prostaglandin H synthase-2 is expressed abnormally in human colon cancer: evidence for a transcriptional effect. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93: 4816-4820
- LAINE, L. (2001). Approaches to NSAID use in the high risk patient. *Gastroenterology*., 120: 594-206
- LAINE, L., HARPER, S., SIMON, T. (1999). A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Gastroenterology*;117:776-83.
- LANAS, A., HIRSVHOWITZ, B.I. (1999). Toxicity of NSAIDs in the stomach and duodenum. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 11: 375-81
- LANGMAN, MJ., JENSEN, DM., WATSON, DJ. (1999). Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA*;282:1929-33.
- LANZA, F.L. (1989). A review of gastric ulcer and gastroduodenal injury in normal volunteers receiving aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol*, 24 (Suppl. 163): 24-31
- LANZA, FL., RACK, MF., SIMON, TJ., QUAN, H., BOLOGNESE, JA., HOOVER, ME., WILSON, FR., HARPER, SE. (1999). Specific inhibition of cyclooxygenase-2 with MK-0966 is associated with less gastroduodenal damage than either aspirin or ibuprofen. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 13:761–767.
- LARKAI, EN., SMITH, JL., LIDSKY, MD., GRAHAM, DY. (1987). Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol*, 82: 1153-8
- LEESE, D., RECKER, ME., KUSS, A. (2000). The novel COX-2 specific inhibitor, valdecoxib, does not affect platelet function in healthy adults. *Anesthesiology*; 93: 228.
- LEESE, D., RECKER, ME., KENT, JD. (2003). The COX-2 selective inhibitor, valdecoxib, does not impair platelet functions in the elderly: results of a randomized controlled trials. *J Clin Pharmacol*; 43: 504-13.

- LEUNG, AT., MALMSTROM, K., GALLACHER, AE., SAREMBOCK, B., POOR, G., BEAULIEU, A. (2002). Efficacy and tolerability profile of etoricoxib in patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo and active-comparator controlled 12-week efficacy trial. *Curr Med Res & Op*; 18: 49-58.
- LIU, X-H., ROSE, DP. (1996). Differential expression and regulation of cyclooxygenase-1 and -2 in two human breast cancer cell lines. *Cancer Res*, 56: 5125-7
- LOREN, D., LEWIS, J., KOCHMAN, M. (2002). CRC: Detection and prevention. *Gastroenterol Clin North Am*, 31:565- 586
- LUONG, C., MILLER, A., BARNETT, J., CHOW, J., RAMESHA, C., BROWNER, MF. (1996). Flexibility of the NSAID binding site in the structure of human cyclooxygenase-2. *Nat Struct Biol*; 3: 927-33.
- LUIK, G., FRÖLICH, JC., TÜRCK, D. (1998). Steady-state pharmacokinetics of lithium in healthy volunteers receiving concomitant meloxicam. *Rheumatol Eur*, 27(suppl 2): 116
- MAKAROWSKI, W., ZHAO, WW., BEVIRT, T., RECKER, DP. (2002). Efficacy and safety of the COX-2 specific inhibitor valdecoxib in the management of osteoarthritis of the hip: a randomized, doubleblind, placebo-controlled comparison with naproxen. *Osteoarthritis Cartilage*; 10: 290-6.
- MALAN, TP JR., MARSH, G., HAKKI, SI., GROSSMAN, E., TRAYLOR, L., HUBBARD, RC. (2003). Parecoxib sodium, a parenteral cyclooxygenase 2 selective inhibitor, improves morphine analgesia and is opioid-sparing following total hip arthroplasty. *Anesthesiology*; 98: 950-6.
- MALMSTROM, K., COUGHLIN, H., SAPRE, A., KOTEY, P., DESJARDINS, P., FRICKE, J. (2002). Etoricoxib, a selective COX-2 inhibitor, has rapid onset and long duration of analgesic affect in dental impaction pain. *Ann Rheum Dis*; 61(1): 316.
- MALMSTROM, K., KOTEY, P., CICHANOWITZ, N., DANIELS, S., DESJARDIN, P. (2003). Analgesic Efficacy of Etoricoxib in Primary Dysmenorrhea: Results of a Randomized, Controlled Trial. *Gynecol Obstet Invest* 2003; *Gynecol Obstet Invest*;56(2):65-9. Epub Aug 4..
- MASFERRER, J.L., ZWEIFEL, B.S., SIEBERT, K., NEEDLEMAN, P. (1990). Selective Regulation by cellular cyclooxygenase by dexamethazone and endotoxin in mice. *J Clin Invest.*, 86: 1375-9
- MASFERRER, JL., REDDY, ST., ZWEIFEL, BS., SEIBERT, K., NEEDLEMAN, P., GILBERT, RS. (1994). In vivo glucocorticoids regulate cyclooxygenase-2 but not cyclooxygenase-1 in peritoneal macrophages. *J Pharmacol Exp Ther*; 270: 1340-4.
- MASFERRER, JL., ZWEIFEL, BS., MANNING, PT. (1994). Selective inhibition of inducible cyclooxygenase 2 in vivo is anti inflammatory and nonulcerogenic. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91: 3228-3232
- MASFERRER, JL., LEAHY, KM., KOKI, AT. (2000). Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res*, 60: 1306-11

- MATSUMOTO, AK., MELIAN, A., MANDEL, DR., MCILWAIN, HH., BORENSTEIN, D., ZHAO, PL. (2002). A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumat*; 29: 1623-30.
- MCADAM, BF., CATELLA-LAWSON, F., MARDINI, IA., KAPOOR, S., LAWSON, JA., FITZGERALD, GA. (1999). Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci USA*; 96: 272-7.
- MCADAM, BF., MARDINI, IA., HABIB, A., BURKE, A., LAWSON, JA., KAPOOR, S. (2000). Effect of regulated expression of human cyclooxygenase isoforms on eicosanoid and iso-eicosanoid production in inflammation. *J Clin Invest*; 105: 1473-82.
- MACDONALD, T.M., AND WEI, L. (2003). Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet*. 361:573–574.
- MEADE, E.A., SMITH, W.L., DEWITT, D.L. (1993). Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem*, 268: 6610-14
- MERCK & Co., (2005). Vioxx®, Rofecoxib tablets. *Physicians Desk Reference*. Product information. [issued 2004 March].
- MERCK & Co., (2006) Vioxx®, *Rx Media Pharma*. Rofekoksib tablet. Prospektüsü.
- MICKLEWRIGHT, R., LANE, S., LINLEY, W., MCQUADE, C., THOMPSON, F., MASKREY, N. (2003). Review article: NSAIDs, gastroprotection and cyclo-oxygenase-II-selective inhibitors. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 17:321–332.
- MITCHELL, J.A., AKARASEREENONT, P., THIEMERMANN, C., FLOWER, R.J., VANE, J.R., (1993). Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 90: 11693-7
- MONCADA, S., GRYGLEWSKI, R., BUNTING, S., VANE, J.R. (1976). An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature*, 263: 663-5
- MONCADA, S., HIGGS, J., AND VANE, J.R. (1977). Human arterial and venous tissues generate prostacyclin (prostaglandin I₂), a potent inhibitor of platelet aggregation. *Lancet*. 1:18–20.
- MOORE, A., DELLA CASA ALBERIGHI, O., GITTON, X., SLOAN, V., GIMONA, A. (2002). Responder rate of COX1 in osteoarthritis: a multi-national study. *Ann Rheum Dis*; 61(1): 137.
- MOORGHEN, M., INCE, P., FINNEY, KJ. (1988). A protective effect of sulindilac against chemically induced primary colonic tumors in mice. *J Pathol*, 156: 341-347
- MUKHERJEE, D., NISSEN, SE., TOPOL, EJ. (2001). Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA*, 286: 954-959

- MUKHERJEE, D., NISSEN, SE., TOPOL, EJ. (2002). Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *Can Fam Physician*. Sep;48:1449-51. Ormrod D, Wellington K, Wagstaff AJ. Valdecoxib. *Drugs* 2002; 62: 2059-73.
- OSHIMA, M., DINCHUK, JE., KARGMAN, SE. (1996). Suppression of intestinal polyposis in *Apc* Δ 716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell*, 87: 803-9
- PAGE, J., HENRY, D. (2000). Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. *Arch Intern Med*, 160: 777-84
- PANARA, MR., PADOVANO, R., SCIULLI, MG., SANTINI, G., RENDA, G., ROTONDO, MT., PACE, A., PATRONO, C., PATRIGNANI, P. (1998). Effects of nimesulide on constitutive and inducible prostanoid biosynthesis in human beings. *Clin. Pharmacol. Ther.* 63:672–681.
- PATRIGNANI, P., PANARA, MR., GRECO, A., FUSCO, O., NATOLI, C., IACOBELLI, S. (1994). Biochemical and pharmacological characterization of the cyclooxygenase activity of human blood prostaglandin endoperoxide synthases. *J Pharmacol Exp Ther*, 271: 1705-12.
- PATRIGNANI, P., SCIULLI, MG., MANARINI, S., SANTINI, G., CERLETTI, C., EVANGELISTA, V. (1999). COX-2 is not involved in thromboxane biosynthesis by activated human platelets. *J Physiol Pharmacol* ; 50(4) : 661-7.
- PATRIGNANI, P., CAPONE, ML., TACCONELLI, S. (2003). Clinical pharmacology of etoricoxib: a novel selective COX2 inhibitor. *Expert Opin Pharmacother*, 4: 265-84.
- PATRIGNANI, P., CAPONE, M.L., TACCONELLI, S. (2004). Clinical Pharmacology of Novel Selective COX-2 Inhibitors. *Current Pharmaceutical Design*, 10: 589-601.
- PATRONO, C., PATRIGNANI, P., GARCIA RODRIGUEZ, L.A. (2001). Cyclooxygenase selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical read-outs. *J Clin Invest*. 108: 7-13.
- PAULSON, S.K., HRIBAR, J.D., LIU, NWK. (2000). Metabolism and excretion of [14 C]celecoxib in healthy male volunteers. *Drug Metab Dispos*, 28: 308-14.
- PENTLAND, AP., SCHOGGINS, LW., SCOTT, GA. (1999). Reduction of UV-induced skin tumors in hairless mice by selective COX-2 inhibition. *Carcinogenesis*, 20: 1939-44
- PFIZER (2006) Celebrex® Kapsül. *Rx Media Pharma*. Prospektüsü
- PHAMACIA CORPORATION. (2002) Bextra, valdecoxib tablets. Product information [online]. Available from URL: <http://www.pnu.com>. [accessed 2002 Aug 12].
- PHARMAPROJECTS. (2006). Celecoxib Monograph.
- PICOT, D., LOLL, PJ., GARAVITO, RM. (1994). The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H2 synthase-1. *Nature*; 367: 243-9.

- QI, Z., HAO, CM., LANGENBACH, RI., BREYER, RM., REDHA, R., MORROW, JD. (2002). Opposite effects of cyclooxygenase-1 and -2 activity on the pressor response to angiotensin II. *J Clin Invest*; 110: 61-69.
- RAHME, E., PILOTE, L., LELORIER, J. (2002). Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*; 162: 1111-5.
- RAMSOEKH, D., VAN LEERDAM, M.E., RAUWS, E.A., TYTGAT, G.N. (2005). Outcome of peptic ulcer bleeding, nonsteroidal antiinflammatory drug use, and Helicobacter Pylori Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 3: 859-64
- RAO, CV., RIVENSON, A., SIMI, B. (1995). Chemoprevention of colon carcinogenesis by sulindilac, a nonsteroidal anti-inflammatory agent. *Cancer Res*, 55:1464-1472
- RAY, WA., STEIN, CM., HALL, K., DAUGHERTY, JR., GRIFFIN, MR. (2002). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet*; 359: 118-23.
- REDDY, BS., TOKUMO, K., KULKARNI, N. (1992). Inhibition of colon carcinogenesis by prostaglandin synthesis inhibitors and related compounds. *Carcinogenesis*, 13: 1019-1023
- REDDY, BS., RAO, CV., SEIBERT, K. (1996). Evaluation of cyclooxygenase-2 inhibitor for potential chemopreventive properties in colon carcinogenesis. *Cancer Res*, 56: 4566-4571
- REYNOLDS, LW., HOO, RK., BRILL, RJ., NORTH, J., RECKER, DP., WERBURG, KM. (2003). The COX-2 specific inhibitor, valdecoxib, is an effective opioid sparing analgesic in patients undergoing total knee arthroplasty. *J Pain Symp Man*; 5: 133-41.
- RIENDEAU, D., PERCIVAL, MD., BRIDEAU, C., CHARLESON, S., DUBE, D., ETHIER, D. (2001). Etoricoxib (MK-0663): preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. *J Pharmacol Exp Ther*; 296: 558-66.
- RITSIMAKI, A., HONKAMEN, N., JANKALA, H. (1997) Expression of cyclooxygenase-2 in human gastric carcinoma. *Cancer Res*, 57: 1276-80
- ROCCA, B., SPAIN, LM., PURE, E., LANGENBACH, R., PATRONO, C., FITZGERALD, GA. (1999). Distinct roles of prostaglandin H synthases 1 and 2 in T-cell development. *J Clin Invest*; 103: 1469-77.
- ROSSAT, J., MAILLARD, M., NUSSBERGER, J., BRUNNER, HR., BURNIER, M. (1999). Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects. *Clin Pharmacol Ther*; 66: 76-84.
- RUOFF, GE. (1998). The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on hypertension: alternative analgesics for patients at risk. *Clin Ther*, 20: 376-87
- SANDBERG, M., YASAR, U., STROMBERG, P., HOOG, JO., ELIASSON, E. (2002). Oxidation of celecoxib by polymorphic cytochrome P450 2C9 and alcohol dehydrogenase. *Br J Clin Pharmacol*; 54: 423-9.

- SANO, H., KAWAHITO, Y., WILDER, RL. (1995). Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in human colorectal cancer. *Cancer Res*, 55: 3785-3789
- SCHNITZER, TJ., BURMESTER, GR., MYSLER, E., HOCHBERG, MC., DOHERTY, M., EHRSAM, E., GITTON, X., KRAMMER, G., MELLEIN, B., MATCHABA, P., GIMONA, A., HAWKEY, CJ.; TARGET STUDY GROUP. (2004). Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet*. 364:665–674.
- SCHUMACHER, HR JR., BOICE, JA., DAIKH, DI., MUKHOPADHYAY, S., MALMSTROM, K., NG, J. (2002). Randomised double blind trial of etoricoxib and indomethacin in treatment of acute gouty arthritis. *Biol Med J*; 321: 1488-92.
- SCOTT, D., SOLOMON, M.D., JOHN J.V., MCMURRAY, M.D., MARC, A., PFEFFER, M.D., PH.D., JANET WITTES, PH.D., ROBERT FOWLER, M.S., PETER FINN, M.D., WILLIAM F. ANDERSON, M.D., M.P.H., ANN ZAUBER, PH.D., ERNEST HAWK, M.D., M.P.H., MONICA BERTAGNOLLI, M.D., for the Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigator. (2005). Cardiovascular Risk Associated with Celecoxib in a Clinical Trial for Colorectal Adenoma Prevention. *N Engl J Med*. 2005 Mar 17;352(11):1071-80.
- SCOTT, G., YIH, L., YEH, CM. (2004). Lumiracoxib: pharmacokinetic and pharmacodynamic profile when coadministered with fluconazole in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*; 44: 193-9
- SEARLE LTD. (2005). Celebrex[®] capsule *Physicians Desk Reference*. Revised: January 2004
- SHIOTA, G., OKUBO, M., NOUMI, T. (1999). Cyclooxygenase-2 expression in hepatic carcinoma. *Hepato-gastroenterology*, 46: 407-12
- SIEBERT, K., MASFERRER, J., ZHANG, Y., GREGORY, S., OLSON, G., HAUSER, S., PERKINS, W., ISAKSON, P. (1995). Mediation of inflammation by cyclooxygenase-2. *Agents Actions*. 46:41–50.
- SIKES, DH., AGRAWAL, NM., ZHAO, WW., KENT, JD., RECKER, DP., VERBURG, KM. (2002). Incidence of gastroduodenal ulcers associated with valdecoxib compared with that of ibuprofen and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; 14: 1101-11.
- SILVERSTEIN, F.E., FAICH, G., GOLDSTEIN, J.L., SIMON, L.S., PINCUS, T., WHELTON, A., MAKUCH, R., EISEN, G., AGRAWAL, N.M., STENSON, W.F., BURR, A.M., ZHAO, W.W., KENT, J.D., LEFKOWITH, J.B., VERBURG, K.M., GEIS, G.S. (2000). Gastrointestinal Toxicity with celecoxib vs nonsteroidal antiinflammatory drugs and arthritis: the CLASS study: A randomised controlled trial Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*, 284(10):1247-55
- SILVERSTEIN, FE., GRAHAM, DY., SENIOR, JR. (1995). Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*;123:241-9.
- SILVERSTEIN, FE., FAICH, G., GOLDSTEIN, JL., SIMON, LS., PINCUS, T., WHELTON, A. (2000). Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs non steroidal anti-inflammatory drugs for

- osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS Study: a randomized controlled trial. *JAMA*; 284: 1247-55.
- SIMON, LS., WEAVER, AL., GRAHAM, DY., KIVITZ, AJ., LIPSKY, PE., HUBBARD, RC., ISAKSON, PC., VERBURG, KM., YU, SS., ZHAO, WW., GEIS, GS. (1999). Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 282:1921–1928.
- SINGH, G., RAMEY, DR., MORFELD, D., SHI, H., HATOUM, HT., FRIES, JF. (1996). Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med*, 156: 1530-6
- SINGH, G., RAMEY, DR., TRIADAFILOPOULOS, G. (1999). Early experience with selective COX-2 inhibitors: safety profile in over 340000 patient years of use. *Arthritis Rheum* 42 (suppl.): 296
- SINGH, G., LANES, S., AND TRIADAFILOPOULOS, G. (2004)). Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am. J. Med.* 117:100–106.
- SIROIS, J., RICHARDS, J.S. (1992). Purification and characterisation of a novel distinct isoform of prostaglandin endoperoxide synthase induced by human chorionic gonadotropin granulosa cells of rat preovulatory follicles. *J Biol Chem*. 267: 6382-8
- SMITH, W.L., (1986). Prostaglandin biosynthesis and its compartmentation in vascular smooth muscle and endothelial cells. *Annu Rev Physiol.*, 48: 251-62
- SMITH WL, LANGENBACH R. (2001) Why there are two cyclooxygenase isozymes. *J Clin Invest*; 12: 1491-5.
- SMITH, M.J.H., BRYNANT, C., HINES W.J.W. (1964). Reversal by nicotinamide adenine dinucleotide of the inhibitory action of salicylate on mitochondrial malate dehydrogenase. *Nature*, 202: 96-7
- SMYTH, EM., BURKE, A., FITZGERALD, GA. (2006). Lipid-Derived Autacoids: Eicosanoids And Platelet-Activating Factor. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. BRUNTON, LL., LAZO, JS., PARKER, KL. Chapter 25. 11th edition. McGraw-Hill, New York. 51:1315-1404
- SOLOMON, DH., GLYNN, RJ., LEVIN, R., AVORN, J. (2002). Nonsteroidal antiinflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*; 162: 1099-104.
- SOLOMON, SD., MCMURRAY, JJ., PFEFFER, MA. (2005). Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med*, 352: 1071-1080
- STEINBACH, G., LYNCH, PM., PHILLIPS, RKS., et al (2000). The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*, 342: 1946-52
- STICHTENOTH DO, FROLICH JC. (2003). The second generation of COX-2 inhibitors: what advantages do the newest offer? *Drugs*; 63: 33-45.

- STOLTZ, RR., HARRIS, SI., KUSS, ME., LECOMTE, D., TALWALKER, S., DHADDA, S. (2002). Upper GI mucosal effects of parecoxib sodium in healthy elderly subjects. *Am J Gastroenterol*; 97: 65-71.
- SWAN, SK., RUDY, DW., LASSETER, KC., RYAN, CF., BUECHEL, KL., LAMBRECHT, LJ. (2000). Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*; 133: 1-9.
- TACCONELLI, S., CAPONE, ML., SCIULLI, MG., RICCIOTTI, E., PATRIGNANI, P. (2002) The selectivity of novel COX-2 inhibitors in human whole blood assays of COX-isozyme activity. *Curr Med Res & Op*; 18(8): 503-11.
- TAKETO, MM. (1998). Cyclooxygenase-2 inhibitors in tumorigenesis. *J Natl Cancer Inst*, 90:1529-1536
- TALLEY, JJ., BROWN, DL., CARTER, JS., GRANETO, MJ., KOBOLDT, CM., MASFERRER, JL. (2000a). 4-[5-Methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]-benzenesulfonamide, valdecoxib: a potent and selective inhibitor of COX-2. *J Med Chem*; 43: 775-7.
- TALLEY, JJ., BERTENSHAW, SR., BROWN, DL., CARTER, JS., GRANETO, MJ., KELLOGG, MS. (2000b) N-[[[(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)-phenyl] sulfonyl]propanamide, sodium salt, parecoxib sodium: A potent and selective inhibitor of COX-2 for parenteral administration. *J Med Chem*; 43: 1661-3.
- TANG, C., SHOU, M., MEI, Q., RUSHMORE, TH., RODRIGUEZ, AD. (2000). Major role of human liver microsomal cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) in the oxidative metabolism of celecoxib, a novel cyclooxygenase-II inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther*; 298: 453-9.
- TANIOKA, T., NAKATANI, Y., SEMMYO, N., MURAKAMI, M., KUDO, I. (2000). Molecular identification of cytosolic prostaglandin E2 synthase that is functionally coupled with cyclooxygenase-1 in immediate prostaglandin E2 biosynthesis. *J Biol Chem*; 275: 32775-82.
- TANNENBAUM, H., BERENBAUM, F., REGINSTER, J-Y., ZACHER, J., ROBINSON, J., POOR, G. (2002). Lumiracoxib (Prexige TM) is effective in the treatment of osteoarthritis of the knee: a 13-week, placebocontrolled, active-comparator, double-blind study. *66th Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology*; 487.
- THUN, M.J., NAMBOORIDI, M.M. (1991). Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med.*, 325: 1593-6
- TIVE, L. (2000). Celecoxib Clinical Profile. *Rheumatology*, 39 (suppl. 2): 21-28
- TUCKER, ON., DANNENBERG, AJ., YANG, EK. (1999). Cyclooxygenase-2 expression is upregulated in human pancreatic cancer. *Cancer Res*, 59: 987-90
- YOSHIMURA, R., SANO, H., MASUDA, C. (2000). Expression of cyclooxygenase-2 in prostate carcinoma. *Cancer*, 89: 589-96
- XIE, W., CHIPMAN, J.G., ROBERTSON, D.L., ERIKSON, R.L., SIMMONS, D.L. (1991). Expression of a mitogen responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 88: 2692-6

- VANE, J.R. (1971). Inhibition of prostaglandin biosynthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol.*, 231: 232-5
- VANE, J.R. (1994). Towards a better aspirin. *Nature*. 367: 215-6.
- VANE, J.R., BOTTING, R.M. (1995). New sights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res*, 44: 1-10
- VANE, J.R., BOTTING, R.M. (1996). The history of anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *New Targets in Inflammation, Inhibitors of COX-2 or Adhesion Molecules*.p.1: 1-12. Proceedings of a conference held on April 15-16, 1996, in New Orleans, USA, supported by an educational grant from Boehringer Ingelheim, 1st edition.
- VANHECKEN, A., SCHWARTZ, JI., DEPRÉ, M. (2000). Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*;40: 1109-20.
- WADDEL, WR., LOUGHRY, RW. (1983). Sulindilac for polyposis of the colon. *J Surg Oncol*, 24:83-87
- WALKER, AM., CHAN, K-WA., YOOD, RA., (1992). Patterns of interchange in the dispensing of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Epidemiol*, 45: 187-95
- WARNER, TD., MITCHELL, JA. (2004). Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors and lessons from the clinic. *FASEB J*, 18: 790-804
- WATSON, DJ., RHODES, T., CAI, B., UESS, HA. (2002). Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med*; 162: 1105-10.
- WEISS, W.P., CAMPBELL, P.L., DIEBLER, G.E., SOKOLLOF, L. (1962). Effects of salicylate on amino acid incorporation into protein. *J Pharmacol Exp Ther*, 136: 366-71
- WEISSMANN, G. (1991). Aspirin. *Sci Am.*, January: 84-90.
- WEISSMANN, G. (1993). Prostaglandins as modulators rather than mediators of inflammation. *J Lipid Med.*, 6:275-86
- WHELTON, A., SCHULMAN, G., WALLEMARK, C., DROWER, EJ., ISAKSON, PC., VERBURG, KM. (2000). Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch Intern Med*; 160: 1465-70.
- WHELTON, A., WHITE, WB., BELLO, AE., PUMA, JA., FORT, JG., SUCCESSVII INVESTIGATORS. (2002a). Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients > 65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol*; 90: 959-63.
- WHELTON, A., KENT, JD., RECKER, DP. (2002b). No difference in thrombotic events in rheumatoid arthritis patients: valdecoxib vs naproxen and placebo. 66th Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology.

- WHITHOUSE, M.W. (1965). Some biochemical and pharmacological properties of antiinflammatory drugs. *Prog Drug Res.*, 8: 321-429
- WHITHOUSE, M.W., HALSAN, J.M. (1992). Ability of some antirheumatic drugs to uncouple oxidative phosphorylation. *Nature*, 196:1323-4
- WHITTLE, B.J.R., HIGGS, G.A. EAKINS, K.E., MONCADA, S., VANE, J.R., (1980). Selective inhibition of prostaglandin production in inflammatory exudates and gastric mucosa. *Nature*, 284: 271-3
- WILLIAMS, CS., SMALLEY, W., DUBOIS, RN. (1997). Aspirin use and potential mechanisms for CRC prevention. *J Clin Invest*, 100: 1325-1329
- WILNER, KD., RUSHING, M., WALDEN, C., ADLER, R., ESKRA, J., NOVECK, R., VARGAS, R.(2002). Celecoxib does not affect the antiplatelet activity of aspirin in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 42:1027–1030.
- WOLFF, H., SAUKKONEN, K., ANTTILA, S. (1998). Expression of cyclooxygenase-2 in human lung carcinoma. *Cancer Res*, 58: 4997-5001
- WU, K.K., SANDUJA, R., TSAI, A.L., FERHANOĞLU, B., LOOSE-MITCHELL, D.S. (1991). Aspirin inhibits interleukin-1-induced prostaglandinH synthase expression in cultured endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 88: 2384-7
- YAMAGATA, K., ANDREASSON, KI., KAUFMANN, WE., BARNES, CA., WORLEY, PF. (1993). Expression of a mitogen-inducible cyclooxygenase in brain neurons: regulation by synaptic activity and glucocorticoids. *Neuron*; 11: 371-86.
- YUANM, JJ., YANG, C., ZHANG, JY., BIBLE, R. JR., KARIM, A., FINDLAY, JW. (2002). Disposition of a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, valdecoxib, in human. *Drug Metab Dispos*; 30: 1013-21.
- ZAHER, A.R., NASIR, K.K. (2006). Effects of cyclooxygenase Inhibition on the gastrointestinal tract. *Experimental and Toxicologic Pathology*
- ZHAO, SZ., MCMILLEN, JI., MARKENSON, JA. (1999). Evaluation of the functional status aspects of health-related quality of life of patients with osteoarthritis treated with celecoxib. *Pharmacotherapy*, 19: 1269-78
- ZHU, J., SONG, X., LIN, HP., YOUNG, DC., YAN, S., MARQUEZ, VE. (2002). Using cyclooxygenase-2 inhibitors as molecular platforms to develop a new class of apoptosis-inducing agents. *J Natl Cancer*, 94: 1745-57
- ZHU, J., HUANG, JW., TSENG, PH., YANG, YT., FOWBLE, J., SHIAU, CW. (2004). From the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib to a novel class of 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 inhibitors. *Cancer Res*, 64: 4309-18
- ZIMMERMANN, KC., SARBIA, M., WEBER, AA. (1999). Cyclooxygenase-2 expression in human esophageal carcinoma. *Cancer Res*, 59: 198-204

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı: R. Nergiz ÖZŞAHİN

Doğum Tarihi ve yeri: 24 Temmuz 1981 / Samsun

Uyruğu: T.C

Medeni Durumu: Bekar

İletişim adresi: 41. Cadde, 24/4, Çukurambar- Balgat/Ankara
0 535 617 32 44

Eğitimi: 1999/2003 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
1996/1999 Mehmet Emin Resulzade Anadolu Lisesi

Mesleki Deneyimi Aralık 2005-Ocak 2007, Teknik Uzman, Nobel İlaç
Nisan-Aralık 2005, Fikri Haklar Uzmanı (Patent ve marka vekili), Sanovel

Yabancı Dili: İngilizce