

Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite ohutu kasutamine

Alar Irs^{1,2}, Riina Salupere³, Väino Sinisalu⁴ –
¹TÜ kliinilise farmakoloogia õppetool,
²Ravimiamet, ³TÜ Kliinikumi sisekliinik,
⁴TÜ Kliinikumi närvikliinik

Võtmesõnad: mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, südamepuudulikkus, seedetrakti verejooks

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid on laialdaselt kasutatav ravimite rühm. Nad on tõhusad valuvaigistid, samuti palavikku alandava ja põletikuvastase toimega, samas ei ole nende kasutamine mitmesuguste sagedasti ette tulevate kõrvaltoimete tõttu alati ohutu.

Sagedamini esinevad seedetrakti- ja kardiovaskulaarkõrvaltoimed. Mittesteroidsed põletikuvastaseid ravimeid tuleb ordineerida kindlatel näidustustel, võimalikult väikestes annustes ja võimalikult lühikese aja jooksul. Regulaarselt tuleb hinnata nende jätkuva väljakirjutamise vajalikkust ja võimalust vähendada ravimi annust.

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVRid) on suur ja laialdaselt kasutatav valuvaigistavate, palavikku alandavate ja põletikuvastaste ainete rühm, millest osa on saadaval käsimüügiravimitena, teised nõuavad retsepti. Sünonüümidenä on kasutusel terminid mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA), mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVRid) ning inglise lühendina NSAID (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*). MSPVRid on kasutusel

nii süsteemselt (suu kaudu, rektaalselt või parenteraalselt) kui ka paiksel manustatuna. MSPVRid on tõhusad valuvaigistid, samas on nad iatogeense kahjustuse, sh kõrvaltoimete tõttu hospitaliseerimise ja surma üheks sagedasemaks põhjuseks (1). MSPVR-rühma piires ei ole kindlaks tehtud erinevusi toime efektiivsuses, ent ravimite ohutus, eelkõige seedetrakti- ja kardiovaskulaarkõrvaltoimete poolest võib varieeruda. Arvestades MSPV-ravimite laia kasutusvaldkonda ning märkimisväärset toksilisust, on nende õige kasutamine väga oluline. MSPV-ravimite sagedasemad kõrvaltoimed on toodud tabelis 1.

MSPVR-IDE TOIME JA JAOTUS

MSPVRid on keemiliselt heterogeenne rühm aineid, millel on sarnane toime väljund ja enamasti ka mehhanism. Enamik MSPVR-rühma ravimeid on orgaanilised happed, ent keemiline klassifikatsioon ei ole oluline nende kliinilise toime aspektist. Vaatamata pikaajalisele kasutamiskogemusele selgitati MSPVRide toimemehhanism alles 1971. a, kui John Vane ja kaastöötajad näitasid, et atsetüülsalitsüülhape ja indometatsiin pidurdasid prostaglandiinide ensümaatilist produktsiooni arahidoonhappest (2). Suuremas kontsentratsioonis mõjutavad need ravimid veel hulka põletikulise protsessi lülisid, ent ei ole selge, kas need toimed on saavutatavad terapeutiliste annustega (3). MSPVRid mõjutavad ensüüm tsüklooksügenaasi (COX) aktiivsust.

Eristatakse isovorme COX-1 ja COX-2 (ning COX-3, mis on COX-1 variant ning

Tabel 1. MSPV-ravimite ühised kõrvaltoimed (4, modifitseeritud)

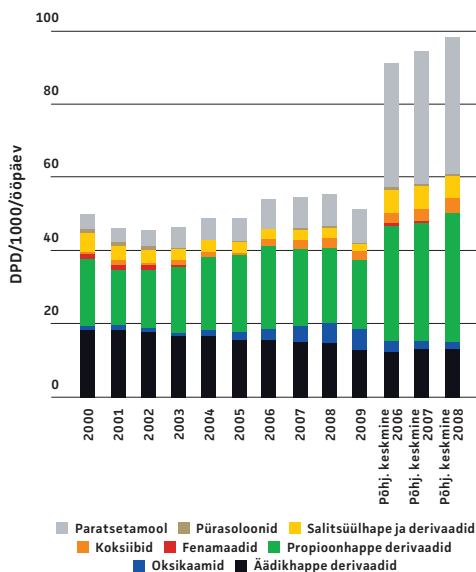
Seedetrakti-kõrvaltoimed (vähem avaldunud osa selektiivsete COX-2 MSPVRide puhul)	Kõhuvalu liveldus Isutus Mao limaskesta erosioonid, peptiline haavand Seedetrakti alaosa limaskesta kahjustus Aneemia Seedetrakti verejooks, perforatsioon Kõhulahtisus Aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) jaalaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse tõus
Neerukõrvaltoimed	Vedelikupeetus, tursed Hüpertensioon, vererõhku alandavate ravimite toime vähenemine Diureetikumide toime vähenemine Uraatide ekskretsiooni vähenemine Hüperkaleemia Neerupuudulikkus
Kesknärvisüsteemi-kõrvaltoimed	Peavalu Pearinglus Segasus seisund Depressioon Krambiläve alanemine Hüperventilatsioon (salitsülaatide puhul)
Toime trombotsüütide funktsioonile (vähem avaldunud selektiivsete COX-2 ravimite puhul)	Trombotsüütide aktivatsiooni pärssimine Verejooksu tõenäosuse suurenemine Kaldumus verevalumite tekkele
Ülitundlikkus	Vasomotoorne riniit Angioneurootiline turse Bronhospasm Urtikaaria Hüpotensioon, šokk
Nahakõrvaltoimed	Mitmesugused lööbed Eksfoliatiivne dermatiit Stevensi-Johnsoni sündroom Toksiline epidermolüüs
Toime veresoonkonnale	Tromboosirisk (v.a naprokseen) Arterioosjuha sulgus (kasutamisel raseduse lõpul)
Toimed raseduse puhul	Gestatsiooniaja pikenemine, sünnitegevuse aeglustumine

millega seostatakse paratsetamooli analgeetilist toimet). COX-1 esineb enamikus rakkudes ja kudedes, COX-2 indutseeritakse põletiku puhul, ent on peamiselt aktiivne neerukoos ning kesknärvisüsteemis. Mao limaskesta kaitsvate tsütoprotektiivsete prostaglandiinide sünteesis on oluline COX-1 ning selle inhibeerimist peetakse vastutavaks MSPVRist põhjus-

tatud seedetraktikõrvaltoimete eest. Ka trombotsüütide agregatsiooni pärssiv toime avaldub üle COX-1 ja sellest tulenevalt trombotsaani sünteesi inhibeerimise kaudu. Aspiriin inhibeerib COX ensüüme pöörduvalt, teiste MSPVRide toime on konkureeriv ja pöörduv. MSPV-ravimid kui orgaanilised happed imenduvad hästi, seonduvad ulatuslikult plasmavalkudega ning erituvad peamiselt neerudest glomerulaarfiltratsiooni või tubulaarsekretsiooni teel.

MSPV-ravimeid jaotatakse mitteselektiivseteks ning selektiivseteks (selektiivne COX-2), ent see jaotus ei vasta täpselt kliiniliste andmetele nende gastrointestinaalsest ohutusest. Selektiivsed COX-2 inhibiitorid on nn koksiibid (tselekoksiib, etorikoksiib), ent ka diklofenak, meloksikaam ja nimesuliid on *in vitro* tselekoksiibisarnase selektiivsusega.

MSPVRide sümptomaatiline toime ja märkimisväärsed kõrvaltoimed on tingitud üldlevinud soovitusel kasutada neid võimalikult väikeses annuses võimalikult lühikesest ajast jooksul ning regulaarselt hinnata nende jätkuva väljakirjutamise vajalikkust ning võimalust annust vähendada (5). Paikse



Joonis 1. Paratsetamooli ja MSPV-ravimite kasutamine Eestis võrreldes Põhjamaade keskmisega.

Tabel 2. Eestis kasutatavad MSPV-ravimid

Ravim	Manustamisviis	Tavaline annus süsteemsel manustamisel
Salitsüülhappe derivaadid		
atsetüülsalitsüülhape	suukaudne	325–1000 mg iga 4–6 tunni järel
Äädikhappe derivaadid		
indometasiin	suukaudne, paikne	50–150 mg ööpäevas
diklofenak	suukaudne, rektaalne, parenteraalne, paikne	75–150 mg ööpäevas
Oksikaamid		
piroksikaam	suukaudne, paikne	20 mg ööpäevas
lornoksikaam	suukaudne, parenteraalne	8–16 mg ööpäevas
meloksikaam	suukaudne, parenteraalne	7,5–15 mg ööpäevas
Proopioonhappe derivaadid		
ibuprofeen	suukaudne, paikne (levomentooliga)	valuvaigistina 200–400 mg iga 4–6 tunni järel, põletikuvastase ravina 400–600 mg iga 6–8 tunni järel

manustamise kliiniline efektiivsus on mõõdukas ning tõestatud vaid kuni 4nädalase kasutamise puhul (pikemaajalise kasutamise kohta efektiivsusandmed puuduvad), samas on kirjeldatud ka selle manustamisviisi puhul süsteemset toksilisust, sh koostoimet varfariiniga (6). Ketoprofeeni paikset manustamist seostatakse olulise fotosensibiliseeriva toimega (7). Kuna ohutusprofiil on MSPVRi lokaalse manustamise puhul siiski parem, soovitatakse seda teed võimaluse korral eelistada (8).

MSPVR-IDE KASUTAMINE EESTIS

Eestis on müügiluba suurel hulgal MSPV-ravimitel paljudes erinevates ravimivormides (vt tabel 2). Enim kasutatud MSPV-ravimid on ibuprofeen, diklofenak, meloksikaam ning etorikoksiib. Eestis kasutatakse valuvaigistina vähe paratsetamooli (vt joonis 1), mille ohutusprofiil on MSPV-ravimitega võrreldes soodsam. Proportsioonina kogukasutusest tarvitatakse Eestis Põhjamaadest enam äädikhappe derivaate (diklofenak), oksikaame ja koksiibe ning vähem salitsüülhappe derivaate ning paratsetamooli, mis kokku annab Eestis suurema seedetrakti- ja kardiovaskulaarkahjustuse ohuga ravimivaliku.

SEEDERAKTIKÕRVALTOIMED

Sageli esinevaks ja oluliseks probleemiks MSPVRi kasutamisel on seedetrakti kõrval-

toimed. Ülakõhuvaevused tekivad 10–30%-l MSPV-ravimi kasutajaist. Olulisimaks probleemiks on peptiline haavand ja verejooks peptilisest haavandist, kusjuures verejooks võib tekkida 2–4%-l MSPV-ravimi kasutajaist. MSPVRist põhjustatud haavand ei tekita sageli vaevusi ning esimeseks haigus-tunnuseks võibki olla haavandi verejooks. Üldtunnustatud on, et peptilise haavandi esinemissagedus väheneb eelkõige *Helicobacter pylori* infektsiooniga seotud peptilise haavandi arvel ning MSPVRist põhjustatud haavandi ja tema tüsistuste esinemissagedus on stabiilne või isegi kasvab (9).

MSPVRist põhjustatud maolimaskesta kahjustus erosioonist haavandini võib tekkida kõigil kasutajail. Haavandi tekkeriskiga peavad aga arvestama eelkõige patsiendid (10),

- kellel on olnud eelnevalt peptiline haavand või selle tüsistus,
- kes kasutavad glükokortikoide või anti-koagulante samal ajal MSPVRiga,
- kes kasutavad samal ajal mitut erinevat MSPVRi,
- kes kasutavad MSPVRi suures annuses,
- kes on üle 65aastased.

Eeltoodud riskitegurite alusel jaotatakse patsiendid kolme rühma: suure riskiga patsiendid (teada peptiline haavand või haavandi tüsistus või enam kui 2 riskite-

gurit), mõõduka riskiga patsiendid (1–2 riskitegurit) ja väikse riskiga ehk riskiteguriteta patsiendid (10).

Maolimaskesta kahjustuse teke ei tulene üksnes MSPVRi pikast kasutusajast, vaid võib ilmneda ka ravimi lühikese, vähem kui kuuajalise tarvitamise jooksul. Samuti ei vähenda MSPVRi manustamisviis näiteks süstina või suposiidina seedetrakti kõrvaltoime teket. Kui MSPVRi puhul peptilise haavandi verejooksu risk sõltub ka ravimi annusest, siis aspiriini puhul see ei kehti ning ka väike aspiriiniannus suurendab verejooksu riski (11).

Üldtunnustatud on, et agressiivne tromboosivastane ravi võib soodustada seedekanali ülaosa verejooksu teket. Kõnekalt näitab seda Taanis tehtud uuring, kus analüüsiti 40 812 müokardiinfarkti patsiendi andmeid (4). Seedekanali ülaosa verejooksu tõttu hospitaliseeriti 16 jälgimiskuu jooksul 4,6% patsientidest ja näiteks oli hospitaliseerimisrisk aastas 2,6% aspiriini kasutajatel ning 12,3% neil, kes kasutasid ühel ajal nii varfariini kui ka klopidooreeli (12).

MSPVR-haavandi vältimise põhimõtted on teada aastaid. Parimaks on valida mitte-MSPV-valuvaigisti (näiteks paratsetamool jt). Samuti on oluline eelistada väikseimat toimivat MSPVR-annust, lühikest kasutusaega ja ohutum MSPVRi. Suure või mõõduka riskiga rühma kuuluval patsiendil peaks vältima MSPVRi kasutamist.

Kui patsient kuulub MSPVR-haavandi suure või mõõduka riskiga rühma, siis ravi alustamisel või jätkumisel on samal ajal näidustatud prootonpumba inhibiitorite (PPI) pidev kasutamine (10, 13).

Võimaluse korral tuleks MSPVR-haavandi diagnoosimisel ravimi kasutamine lõpetada. Üldjuhul ei ole see aga võimalik ja samal ajal MSPVR-haavandi raviga jätkatakse ravi ka MSPVRiga. Sellisel juhul tuleb lähtuda põhimõttest, et PPIid on efektiivsemad maosoolhappe sekretsiooni pärssijad ning parim valik nii haavandi vältimises kui ka ravis (13). Aastatega on PPIid end tõestanud tõhusa ning ohutu väheste

koostimete ja kõrvaltoimetega ravimirühmana. Väidet, et MSPVR-haavandi ravis on PPIid efektiivsemad kui histamiin-2 retseptorite antagonistid, on kinnitanud mitmed uuringud.

Misoprostool, sünteetiline prostaglandiin E1 analoog, on tõhus nii MSPVR-haavandi vältimises kui ka ravis. Sageli esinevad kõrvaltoimed, eelkõige kõhulahutus, on piiranud selle ravimi kasutamist ning Eestis ei ole misoprostool laialt kasutatavaks osutunud.

Kindlasti peaks *Helicobacter pylori* infektsiooni suhtes uurima ja ravima neid MSPVRisid kasutavaid haigeid, kellel on varem diagnoositud peptiline haavand, mida infektsiooni olemasolu korral tuleks vastavalt ka ravida (11, 13). Kokkuvõtteks – otstarbekat ja tõhusat maokaitset ei tohi hetkekski unustada suure või mõõduka riskiga patsiendil, kes alustab MSPV-ravi või juba saab seda.

MSPVR-I KARDIOVASKULAARKÕRVALTOIMED

Kuna MSPVRid blokeerivad prostaglandiinide sünteesi, põhjustavad nad organismi vaskulaarse resistentsuse tõusu ja vähendavad neerude perfusiooni. Need toimed võivad olla kliiniliselt olulisel isikul, kel on varasem südame-veresoonkonnaelundite kahjustus, samuti vanemaealistel.

Uuringutes on näidatud, et MSPVRi kasutajatel on suurem südamepuudulikkuse tekke, samuti südamepuudulikkuse süvenemise risk (14, 15). Ei ole andmeid, et MSPVRid kutsuvad esile müokardi otsest kahjustust. Prostaglandiinide sünteesi pidurdajatena on nende toime hemodünaamikale lühiaegne (14).

Rohkete publikatsioonide metaanalüüs on näidanud, et MSPVRi kasutajatel suureneb trombembooliliste tüsistuste (südameinfarkt, insult, perifeerset vere-soonte trombemboolia) risk. Mõõdukat kardiovaskulaarsete tüsistuste suurenemise riski kirjeldatakse selektiivsete COX-2 MSPV-ravimite kasutajatel ning risk on samaväärne ka suurtes annustes mitteselektiivsete ravimite kasutamise korral (16, 17).

Kirjanduse andmeil on MSPVRide korral kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete esinemissagedus võrreldav nende ravimite seedetraktikõrvaltoimete esinemissagedusega (14). Kuna MSPV-ravimeid ordineeritakse sagedamini vanemaealistele patsientidele, võib nende preparaatide ebaõige kasutamine suurendada mitmesuguste kardiovaskulaarsete tüsistuste esinemissagedust populatsioonis (18). Arvestades seni publitseeritud andmeid, tuleb hoolikalt kaaluda koksiiibide (etorikoksiib ja tselekoksiib) kasutamise ohte haigetel, kel on koronaarhaigus, läbipõetud insult, südamepuudulikkus, perifeersete veresoonte kahjustus või ravile allumatu hüpertensioon. Tuleb silmas pidades, et kõik MSPVRid võivad soodustada südamepuudulikkuse kujunemist riskirühma kuuluvatel isikutel või raskendada südamepuudulikkuse kulgu (19).

TOIME NEERUFUNKTSIOONILE

MSPVRid võivad vähendada diureetikumide ja AKE inhibiitorite toimet (1). Riskirühma haigetel – eelnev neerukahjustus, raske südamepuudulikkus, dehüdratatsioon – võib MSPVRide toimel kujuneda äge neerupuudulikkus. See möödub ravi katkestamise järel. Neerupuudulikkusega haigetele ei ole MSPVRisid soovitatav määrata.

MITTESTEROIDSETE PÕLETIKUVASTASTE RAVIMITE ORDINEERIMISE ÜLDISED PÕHIMÕTTED

- Kui põletikuvastane toime ei ole vajalik, tuleks valuvaigistina MSPV-ravimitele eelistada paratsetamooli. Paratsetamooli tuleb kasutada adekvaatses annuses.
- Skeletisüsteemi ägeda valu korral on MSPVRid veidi efektiivsemad kui paratsetamool.
- Kroonilise nimmevalu korral on MSPVR tavaliselt oodatud mõjuta, ravitulemust võivad halvendada kujunevad kõrvaltoimed.

- Üle 65aastaste isikute puhul tuleb hoolikalt kaaluda MSPV-ravimistest loodetud efekti ning kardiovaskulaarsete ja seedetraktihäirete tekke riski.
- Määrates MSPVRi, tuleb regulaarselt jälgida ravi jätkamise põhjendust – kas jätkuv põletiku- ja valuravi on vajalik. Ainult valuravi eesmärgil ja MSPVRi kõrvaltoimete ilmnemisel tuleks ordneerida paratsetamooli või opioide.
- MSPVR tuleb ordneerida minimaalses toimivas annuses. Võimaluse korral tuleb eelistada lühikese toimeajaga ravimeid.
- MSPVRide kõrvaltoimete kujunemine ei sõltu manustamisviisist (suukaudne, parenteraalne või rektaalne). MSPVRi paiksel manustatavad ravimivormid põhjustavad oluliselt harvemini seedetraktis või kardiovaskulaarsüsteemis kõrvaltoimeid.
- Kardiovaskulaarse kõrvaltoime suure riskiga haigetele tuleb MSPVRi ordneerida minimaalses toimivas annuses ja lühiaegselt. Kõige väiksema kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete riskiga MSPVR on naprokseen.
- Seedetrakti kõrvaltoime mööduka või suure riskiga haigetel tuleks võimaluse korral vältida MSPVRi kasutamist. Kui neil patsientidel on siiski vaja kasutada MSPV-ravimit, on otstarbekas ordneerida MSPVRi alati koos maolimaskest kaitsva ravimiga (prootonpumba inhibiitor või misporostool).
- Ordineerides MSPVRi, on haiget vaja igakülgsest informeerida võimalikest kõrvaltoimetest ja nendega toimetulekust.

HUVIDE KONFLIKT

A. Irs on Ravimiameti müügilubade komisjoni ja Euroopa Ravimiameti inimravimite komitee liige. Need kogud on soovitanud anda artiklis kajastatud ravimitele müügiloa ning seega võib autori suhtumine neisse ravimitesse olla vähekriitiline. Artiklis avaldatud seisukohad on isiklikud ning ei kajasta Ravimiameti ega Euroopa Ravimiameti seisukohti.

eestiarst@eestiarst.ee

KIRJANDUS

1. Lanas A. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with non-steroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1685–93.
2. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol* 1971;231:232–5.
3. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998;104:2S–8S.
4. Burke A, Smyth E, FitzGerald GA. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents; Pharmacotherapy of gout. In: Brunton LL, editor. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th ed. New York: McGraw Hill; 2006. p. 671–716.
5. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, Commission on Human Medicines. Non steroidal anti inflammatory drugs: cardiovascular risk. *Drug Safety Update* 2009;2:3–4.
6. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, Commission on Human Medicines. Topical ketoprofen: reminder on risk of photosensitivity reactions. *Drug Safety Update* 2009;2:6.
7. Makris UE, Kohler MJ, Fraenkel L. Adverse effects of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in older adults with osteoarthritis: a systematic literature review. *J Rheumatol* 2010;37:1236–43.
8. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults. London: Royal College of Physicians; 2008.
9. Sung JY, Kuipers EJ, El-Serag HB, et al. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Alim Pharm Ther* 2009;29:938–46.
10. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104:728–38.
11. Nakayama M, Iwakiri R, Hara M et al. Low-dose aspirin is a prominent cause of bleeding ulcers in patients who underwent emergency endoscopy. *J Gastroenterol* 2009;44:912–8.
12. Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009;374:1967–74.
13. Maaros H-I, Peetsalu M, Labotkin K. Peptilise haavandi ravijuhend. *Eesti Arst* 2004;83:205–12.
14. Page J, Henry D. Consumption of NSAID-s and the development of congestive heart failure in elderly patients. *Arch Int Med* 2000;160:777–84.
15. Scott PA, Kinley GH, Scott DJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2008;10:1102–7.
16. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase 2 inhibitors and traditional non-steroidal anti inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Metaanalysis of randomised trials. *BMJ* 2006;332:1302–8.
17. Vonkeman HE, Bronwers JRB, van de Laar MAF. Understanding the NSAID related risk on vascular events. *BMJ* 2006;332:895–8.
18. Huerta C, Varas-Lorenzo C, Castellsagne J, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of first hospital admission for heart failure in the general population. *Heart* 2006;92:1610–5.
19. Mc Gettigan P, Henry D. Cardiovascular risks and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006;296:1633–44.

SUMMARY

Safe use of non-steroidal antiinflammatory drugs

Key words: non-steroidal antiinflammatory drugs, heart failure, gastrointestinal bleeding

The beneficial and harmful effects of non-steroid antiinflammatory drugs (NSAID) are related to their inhibition of prostaglandin synthesis. The most common adverse effects of NSAID are symptomatic gastric or duodenal ulcer and cardiovascular conditions.

Patients at higher risk of gastrointestinal side effects are those over 65 years of age with a history of peptic ulcer and gastrointestinal bleeding, who have used glucocorticoid therapy and large daily doses of NSAID. As protective medication, proton pump inhibitors should be prescribed, especially for patients at high risk.

Both COX-1 and COX-2 inhibitors have cardiovascular adverse effects which may exceed the risk of gastrointestinal side effects. NSAIDs increase the risk of cardiac failure and vascular events (myocardial infarction, stroke). Overall cardiovascular risks are relatively small. Preexisting cardiac failure increases the risk.

Prescribing NSAID the careful assessment of benefits and risks involving gastrointestinal tract and cardiovascular system is needed in every case, especially in patients aged 65 or more. NSAID should be used in minimal effective doses and the indications of treatment should be checked regularly.