

# A nem szteroid gyulladásgátló készítmények cardiovascularis mellékhatásai a legújabb ajánlások fényében

*Nem veszélyesebb a diclofenac*

Horváth Viktor József dr.<sup>1</sup> ■ Tabák Gy. Ádám dr.<sup>1</sup> ■ Szabó Gergely dr.<sup>1</sup>  
Putz Zsuzsanna dr.<sup>1</sup> ■ Koós Csaba Géza dr.<sup>2</sup> ■ Lakatos Péter dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Europ-Med Egészségügyi Központ, Budaörs

A nem szteroid gyulladásgátló készítmények jótékony hatásai mellett számos, az alkalmazott gyógyszer típusától és dózisától is függő mellékhatással rendelkeznek. A leggyakoribb gastrointestinalis mellékhatások a terápia megkezdését követően már rövid időn belül jelentkezhetnek, de más nem kívánt hatások, mint a cardiovascularis események kockázatának fokozódása (amelyek a gastrointestinalis mellékhatásokhoz képest lényegesen ritkábbak) is előfordulhatnak a gyógyszerek alkalmazásának megkezdését követően, latenciaperiódus nélkül. Fontos megemlíteni, hogy fájdalomcsillapítás céljából nem szteroid gyulladásgátló kezelést leggyakrabban az idősebb, cardiovascularis szempontból fokozott kockázatú populáción alkalmaznak hosszabb ideig, ahol más gyógyszerek – például a kis dózisu acetilszalicilsav – kölcsönhatásba léphetnek az alkalmazott fájdalomcsillapító készítményekkel; ebben a tekintetben a diclofenac alkalmazása kevesebb kockázatot rejthet magában. Összefoglaló közleményükben a szerzők a nem szteroid gyulladásgátlók cardiovascularis mellékhatásainak előfordulását, azok kialakulását befolyásoló tényezőket és terápiás konzekvenciáit, valamint e készítmények acetilszalicilsavval történő interakcióit elemzik. Orv. Hetil., 2015, 156(13), 516–520.

**Kulcsszavak:** nem szteroid gyulladásgátló, acetilszalicilsav, cardiovascularis mellékhatás, diclofenac

## Cardiovascular side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the light of recent recommendations

### *Diclofenac is not more dangerous*

Among their beneficial effects, non-steroidal anti-inflammatory drugs may also exert several side effects which depend on the dosage and the type of these medications. The most frequent gastrointestinal side effects usually develop shortly after the beginning of their administration, but others such as cardiovascular interactions (which are present much less frequently than gastrointestinal side effects) can also occur after the beginning of drug administration without a latency period. For a long-term treatment, non-steroidal anti-inflammatory drugs are most frequently used in the elderly population where patients typically have high cardiovascular risk and take other medicines, e.g. low dose acetylsalicylic acid that can interact with non-steroidal anti-inflammatory drugs; in this aspect diclofenac may cause less side effects. In this review, the authors briefly review cardiovascular side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs, the processes which potentially influence them, therapeutic consequences and their interaction with acetylsalicylic acid.

**Keywords:** non-steroidal anti-inflammatory agents, acetylsalicylic acid, cardiovascular side effects, diclofenac

Horváth, V. J., Tabák, Gy. Á., Szabó, G., Putz, Zs., Koós, Cs. G., Lakatos, P. [Cardiovascular side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the light of recent recommendations. Diclofenac is not more dangerous]. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(13), 516–520.

(Beérkezett: 2015. január 15.; elfogadva: 2015. február 12.)

## Rövidítések

ASA = acetilszalicilsav; NSAID = nem szteroid gyulladásgátló

A nem szteroid gyulladásgátlók az egyik leggyakrabban és legrégebb óta használt gyógyszercsoportot jelölik. Az Egyesült Királyságban legtöbbször felírt készítmény a diclofenac, illetve az ibuprofen, azonban az utóbbi években a naproxen használata is egyértelmű emelkedést mutat [1]. A szelektív COX-2 inhibitorok értékesítési számaiban a nem kívánt cardiovascularis mellékhatásokról szóló adatok első megjelenését [2] követően nem sokkal, 2004–2005 közt következett be jelentős csökkenés, azóta ezen gyógyszercsoport felhasználása stagnál. Az OEP honlapján szabadon elérhető magyarországi gyógyszerforgalmi adatok ([http://www.oep.hu/letoltheto/ATFO\\_dok/gyogyszer/forg](http://www.oep.hu/letoltheto/ATFO_dok/gyogyszer/forg)) alapján az NSAID-ok egészségügyi hatóság által regisztrált forgalma 2010-től kezdődően csökken. A helyi kezelés formájában alkalmazott NSAID-készítmények (túlnyomórészt diclofenac alapanyagú), illetve a COX-2 inhibitorok felhasználásában is megfigyelhető némi csökkenés, de ennek mértéke lényegesen kisebb (1. ábra). Ennek hátterében valószínűleg az áll, hogy az utóbbi években egyre nagyobb nyomatókat kaptak az egyes szakmai ajánlásokban azoknak a vizsgálatoknak az eredményei, amelyek a

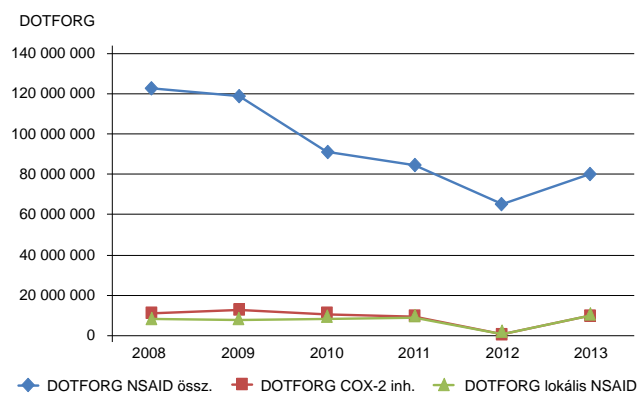
diclofenac naproxenhez képest fokozott cardiovascularis rizikót okozó hatását hangsúlyozták. Ugyanakkor még az Európai Gyógyszerügynökség javaslata alapján készült hazai ajánlásból is hiányzik annak hangsúlyozása, hogy a diclofenac ezen mellékhatásai alapvetően dózisfüggőek, és napi 150 mg dózis alatt kialakulásuk kockázata minimális. Ráadásul valamennyi jelenleg rendelkezésre álló eredményt is figyelembe véve az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerbiztonsági Felügyelete (Food and Drug Administration – FDA) nemrégiben állásfoglalást is adott ki, miszerint az egyes NSAID-ok közt nem állapítható meg cardiovascularis mellékhatások tekintetében egyértelmű különbség. Cikkünkben ezen ellentmondásos ajánlások hátterével foglalkozunk.

## Az NSAID-ok hatásmechanizmusa, mellékhatásai

Valamennyi NSAID elsődleges hatása a ciklooxygenáz (COX; egyes nomenklaturákban prosztaglandin G/H szintáz) enzim reverzibilis gátlása (2. ábra). Az NSAID-készítmények közé tartozik az acetilszalicilsav (ASA) is, azonban az inhibíció időtartamában ez kivételt képez, hatására ugyanis az enzim működésének irreverzibilis gátlása alakul ki. (Ezért alkalmazhatjuk az acetilszalicilsavat a trombocitaaggregáció biztonságos gátlására, hiszen hatása, a többi NSAID-dal ellentétben, a gyógyszer esetleges kihagyása esetén is néhány napig folyamatosan fennáll, míg a többi NSAID-készítmény esetében a hatás a plazmaszintek függvényében változik, így tartós aggregációgátlás kialakulására nem számíthatunk.)

A ciklooxygenáz enzimnek, jelen ismereteink szerint, kétféle izomformája létezik, amelyeket 1-es és 2-es jelöléssel különböztetünk meg. A COX-1 enzim valamennyi humán sejttípusban konstitutívan expresszálódik, és számos fiziológiai folyamat, így például a gyomormucosa védelmének szabályozásában fontos szerepet játszik. Ezzel szemben a COX-2 enzim megfelelő stimulusok hatására számos gyulladásos sejtben expresszálódik és bár a COX-1 enzimmel megegyező produktumok termelődését szabályozza, azt csupán a gyulladás helyén, lokálisan végzi. Ebből adódóan ezen enzim gátlása felelős elsősorban az NSAID-készítmények gyulladásgátló hatásainak kialakulásáért.

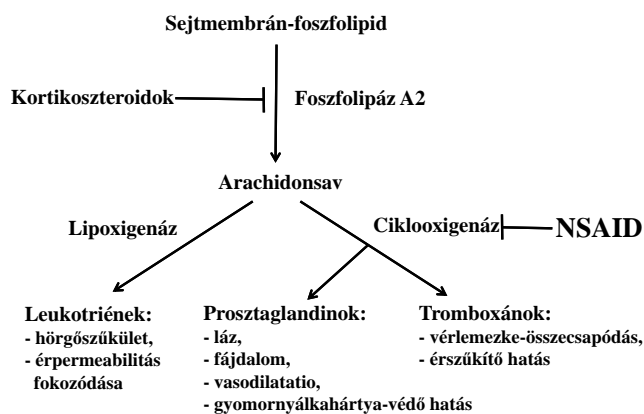
Az NSAID-készítmények hatásainak és mellékhatásainak kialakulásáért egyaránt a COX enzimeken keresztül megvalósuló prosztaglandinszintézis gátlása a felelős. Különböző betegcsoportokban eltérő mellékhatások kialakulását várjuk, például glomerularis betegség, hypercalcaemia, folyadékhiány vagy más folyadékgyensúly-



1. ábra

Az NSAID-ok, a COX-2 inhibitorok és a lokális NSAID-készítmények forgalmának alakulása hazánkban 2008–2013 között. A táblázatban szereplő számok az OEP honlapjáról letölthetőek. A forgalmi adatok az adott időszak gyógyszerforgalma mennyiségének és annak az időtartamnak a szorzatából adódnak, hogy az adott kiszárlás hány napi terápiára elegendő. (Az OEP honlapján a DOTFORG oszlopban szereplő adatok az alábbi képlet alapján számíthatódnak: DOTFORG: adott időszak dobozforgalmának mennyisége × DOT)

DOT = (days of therapy) a kiszárlás hány napra elegendő a WHO szerint



2. ábra

Az NSAID-ok hatásának kialakulása

A ciklooxygenáz enzim gátlásával valamennyi NSAID-készítmény mérsékli a thrombocytáaggregációt, illetve gátolja a láz és a gyulladásos eredetű fájdalom kialakulását. A ciklooxygenáz enzimnek két izoformája van; bővebben lásd a szövegben. Az NSAID-ok mellékhatásként csökkentik a gyomornyálkahártya-protektívot, illetve az arachidonsav-kaszád leukotriének irányába történő áttolásával hörgőszűkületet okozhatnak. Az ASA irreverzibilisen, az egyéb NSAID-ok reverzibilisen gátolják a ciklooxygenáz enzimet, így míg az ASA kiürülése után is (az enzim újratermelődéséig) csökkent ciklooxygenáz-aktivitás mérhető, addig az egyéb NSAID-ok farmakokinetikai tulajdonságaiknak megfelelően különböző időtartamig gátolják csak az enzimet; ennek megfelelően tartós thrombocytáaggregáció-gátlás, így cardiovascularis prevenció kialakítására nem alkalmasak

zavar esetén az NSAID-ok veseelégtelenség kialakulásának abszolút kockázata a legnagyobb, míg korábbi fekélybetegség, idősebb életkor (60 év felett), együttes glükokortikoid- vagy véráldagsgátló-használat esetén a gastrointestinalis mellékhatások abszolút kockázata a legkifejezettebb.

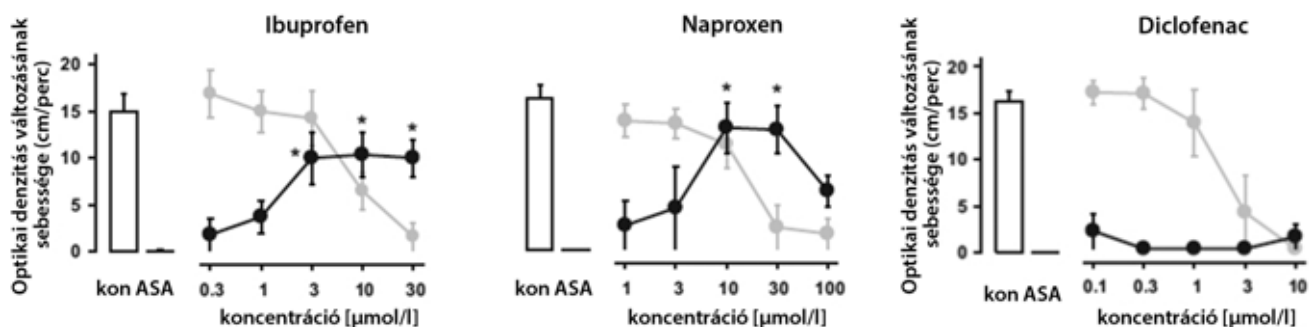
Ezzel szemben az előzetes cardiovascularis rizikó hatása NSAID-kezelés kimenetelére nem egyértelmű. Egy nemrégiben megjelent metaanalízis [3] eredményei alapján a major coronariaeseményekre vonatkozóan coxibok és diclofenac alkalmazása esetén 3 esemény/1000 betegév többletkockázat kialakulása várható (≥150 mg/nap napi összdózis esetén, amelyből 1 halálos). A coronariaesemények számarányának kisebb mértékű, de szignifikáns növekedése figyelhető meg nagy dózisú ibuprofen alkalmazása esetén is, míg a növekedés nem volt szignifikáns naproxen használatára. Ezzel szemben, a tanulmány megállapításai alapján, a stroke kialakulásának kockázatát az NSAID-kezelés egyik formája sem növeli, ugyanakkor valamennyi NSAID-készítmény mintegy megduplázza a szívelégtelenség miatt szükséges hospitalizációk számát. Per os alkalmazás esetén az első hat hónapra vonatkozóan valószínűleg szintén nincs vascularis kockázatnövekedés. Az adatok értelmezésekor figyelembe kell azonban venni azt a tény is, hogy a metaanalízisben feldolgozott vizsgálatok során az átlagos követési idő csupán 1 év volt, ami miatt a hosszabb ideig történő kezelések rizikónövekedésére vonatkozóan számszerű következtetés nem vonható le. Ugyancsak érdemes megjegyezni, hogy a metaanalízisben szereplő betegek többségének nem volt atheroscle-

rosisra utaló eltérése, ennek megfelelően a közleményben differenciált adatok a különböző szív-ér rendszeri rizikójú betegek NSAID-kezelés miatt bekövetkező cardiovascularis kockázatnövekedésére nem adhatók meg. Ugyanakkor a szerzők által javasolt csoportosítás szerint amennyiben a számított cardiovascularis rizikó magas, azonos dózisú coxib- és diclofenackezelés mellett 7–8 major coronariaesemény kialakulására lehet számítani betegévenként (amelyek közül 2 halálos), szemben az alacsony kockázatúaknak becsült 3 eseménnyel (1 letális).

## Az NSAID-ok és az aszpirin együttes használata

Az NSAID-készítményeket, a CNT Collaboration vizsgálataiban részt vevő betegekkel ellentétben, a klinikai gyakorlatban általában már életkoruk alapján is magasabb cardiovascularis kockázatú csoportban alkalmazzuk. A rizikó megítélésében igen hasznos a SCORE-táblázat [4], azonban ez is csak 65 éves korig ad információt. Egyes validált rizikóbecslő módszerek idősebb életkorban is alkalmazhatóak (például QRISK-score) [5], azonban ezek használata a hazai gyakorlatban egyelőre nem terjedt el. Cukorbetegben primer prevencióban is javasolt lehet az ASA használata (elsősorban 50 év feletti férfiak és 60 év feletti nők esetén, ha legalább még egy cardiovascularis kockázati tényező fennáll), azonban az ASA primer cardiovascularis prevencióban történő ajánlása az évek során sokat változott [6]. A jelenleg érvényben lévő hazai ajánlások alapján a magas cardiovascularis rizikócsoporthoz (5–10% közötti SCORE-rizikó) tartozó tünetmentes férfi betegekben még nem javasolt az ASA primer prevencióban történő alkalmazása. (A primer prevenció fogalmának megítélése külön dolgozat témáját képviseli.) Ugyanakkor az irodalomban fellelhető adatokhoz [7] hasonlóan a napi rutinban gyakran tapasztaljuk, hogy korábbi cardiovascularis eseményen át nem esett betegek is kapnak ASA-készítményt. Mivel az ilyen készítményekkel kezelt betegek zömében az idősebb, mozgásszervi betegségekben is szenvedő betegek közül kerülnek ki, az acetilszalicilsav-alapú terápiát igen gyakran egyéb NSAID-készítményekkel együtt alkalmazzuk.

Mint korábban említettük, az ASA és az egyéb NSAID-készítmények hatásának alapja a COX-1 enzim irreverzibilis (ASA) vagy reverzibilis (egyéb NSAID-ok) gátlása. Irodalmi adatok alapján a két gyógyszer-csoport együttes adásakor az ASA hatásának csökkenésére lehet számítani, így az atherothromboticus események kockázatának növekedése várható [8, 9]. Az acetilszalicilsavval történő farmakodinámiás interferencia mértéke azonban az egyes NSAID-készítményeket összehasonlítva különböző mértékű. Egészséges önkéntesekben vizsgálva például az ibuprofennel ellentétben a diclofenac és az acetaminophen nem befolyásolta számottevően az ASA thrombocytáaggregációt gátló hatását [10]. Egy közel-múltban publikált vizsgálatban [11] pedig *in vitro* kö-



3. ábra

Az ASA thrombocytáaggregáció-mértékének változása különböző NSAID-készítmények mellett. Az ábra elemei engedéllyel átvéve *Saxena és mtsai* közleményéből [11]. A fehér oszlopok a kontroll (NSAID nélkül) észlelt aggregációt mutatják, a fekete vonal a fehér oszlop mellett az aggregáció mértékét 30 µmol/l ASA jelenlétében reprezentálja (teljes thrombocytáaggregáció-gátlás). Különböző NSAID-ok alkalmazása mellett az ASA aggregációt gátló tulajdonsága (fekete vonal) eltérően változik, és ugyancsak másként hat az ASA is a különböző NSAID-készítmények (az ábrán az ibuprofen, naproxen és a diclofenac hatása látható) aggregációt befolyásoló képességére. Jól látható, hogy míg a diclofenac hatására az ASA thrombocytáaggregációt gátló tulajdonsága érdemben nem változik, addig az ibuprofen és a naproxen is szignifikáns mértékben befolyásolja azt.

rülmények közt részletesen elemezték a különböző NSAID-készítmények interakcióját mind az ASA thrombocytáaggregációt gátló, mind a tromboxánszintézist gátló funkciójával kapcsolatban. A vizsgálat megállapításai szerint többek közt például a naproxen jelentősen csökkentette az ASA legfontosabb farmakodinámiai hatásait (3. ábra). (Ugyanez volt megfigyelhető a nimesulid, oxaprozin, piroxicam, celecoxib esetében is.) Ezzel szemben az acetilszalicilsav–diclofenac, illetve az acetilszalicilsav–acetaminofen között érdemi farmakodinámiai jellegű interakció nem volt megfigyelhető. Ehhez hasonlóan egy harmadik, egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban *ex vivo* körülmények között az ibuprofen és a naproxen szignifikánsan csökkentette az ASA thrombocytáaggregációt gátló hatását [12].

Mindezek mellett az irodalomban bőségesen található adatok arra vonatkozóan is, hogy a nem szteroid gyulladásgátló készítmények és az acetilszalicilsav között klinikai relevanciával bíró érdemi kölcsönhatás nem figyelhető meg [13, 14]. Itt érdemes megjegyezni, hogy a szelektív COX-2-blokkoló készítmények alkalmazását jelentősen visszavetve, azok potenciális cardiovascularis mellékhatásaira a figyelmet elsőként felhívó közleményben [2] a szerzők a naproxen és a rofecoxib összehasonlítása kapcsán a rofecoxib relatíve rosszabb cardiovascularis eredményeit a naproxen úgymond másodlagos, thrombocytáaggregációt gátló, így a thromboticus események kialakulásának kockázatát csökkentő hatásának tulajdonították. A naproxen alkalmazásakor az atherothromboticus eredetű myocardialis események kockázatának csökkenését ugyanis azon magas cardiovascularis rizikójú betegeken tapasztalták, akik nem részesültek kis dózísú ASA-kezelésben. Azon betegeknél, akiknek a cardiovascularis rizikójuk nem volt fokozott, a két gyógyszercsoport között nem volt szignifikáns különbség. Utóbb természetesen számos helyen megerősítést nyert, hogy a rofecoxib igenis fokozza a thromboticus kockázatot, de ezt a rizikót elsősorban a magasabb dózisokban történő alkalmazás esetén tapasztaljuk – mint ahogy álta-

lában a mellékhatásokra ez valamennyi gyógyszer alkalmazása esetén igaz.

Az irodalomban fellelhető adatok közti ellentmondások, illetve többféle megközelítésben értelmezhető adatok miatt az FDA 2014-ben állásfoglalást adott ki az NSAID-készítmények cardiovascularis mellékhatásainak klinikai jelentőségére vonatkozóan [15]. A hatóság megállapításai szerint a jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján bár elfogadják, hogy bizonyos betegcsoportok között az atherothromboticus alapú cardiovascularis események kialakulásának kockázata különböző mértékű, nem állapítható meg egyértelműen, hogy a diclofenac cardiovascularis mellékhatásprofilja rosszabb lenne az egyéb NSAID-készítményekénél. A rendelkezésre álló adatok alapján nem mondható ki, hogy a naproxen alkalmazásával cardiovascularis előzmények esetén kisebb a thromboticus események kockázata, mint más NSAID esetén. Az adatok elemzése kapcsán ugyancsak rávilágítottak, hogy a mellékhatások jelentkezése a gyógyszeres kezelés megkezdését követően azonnal várható, azaz az egyes közleményekben említett latenciaperiódus bizonyára nem áll fenn.

A hazánkban jelenleg érvényben lévő előírások alapján az NSAID-készítmények ellenjavallottak NYHA II–IV. stádiumú szívelégtelenség fennállása esetén, típusától függetlenül. Fennálló egyéb cardiovascularis betegség esetén csak a kockázat és haszon gondos mérlegelésével javasolt használatuk. Saját gyakorlatunkban azon betegeknek, akiknek SCORE-rizikó alapján becsült cardiovascularis kockázatuk kisebb, mint 5%, előzetes kardiológiai konzílium nélkül is, érdemi korlátozásoktól mentesen alkalmazzuk az NSAID-készítményeket, természetesen figyelve arra, hogy a legkisebb effektív dózisban, illetve a legrövidebb ideig történjen alkalmazásuk. Ennél magasabb cardiovascularis rizikó vagy valamely kardiológiai panasz (elsősorban típusos mellkasi fájdalom, szabálytalan szívverés érzése, collaptiform rosszullét az anamnézisben, EKG-eltérés esetén) a gyógyszer tartós bevezetését megelőzően kardiológus

véleményét kérjük. Tapasztalataink szerint optimálisan beállított cardiovascularis protekció (kellően kontrollált tenzió- és vércukorértékek, antilipaemiás kezelés) mellett az effektív dózisban hosszú távon alkalmazott NSAID-kezelés sem jár számottevő cardiovascularis rizikónövekedéssel, de a betegek időszakos kardiológiai ellenőrzésére – különösen új keletű panaszok megjelenésekor – kiemelt figyelmet kell fordítanunk.

## Következtetések

Az NSAID-készítmények hatékony gyógyszerei a reumás eredetű gyulladásos folyamatok mérséklésének és az ebből eredő fájdalom csillapításának. Számos mellékhatásuk közül kiemelendő a myocardialis vascularis események kockázatának növekedése, amelynek azonban abszolút kockázata az egyéb, például gastrointestinalis mellékhatásokhoz képest nem számottevő, ugyanakkor potenciális súlyossága miatt figyelmet igényel. A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján a cardiovascularis mellékhatások tekintetében nem tehető egyértelmű különbség az egyes NSAID-készítmények közt, így amennyiben szükséges, bármelyik alkalmazható, ugyanakkor a cardiovascularis status felmérése, az előzetes rizikóbecslés a tartós NSAID-kezelés megindítása előtt feltétlenül indokolt.

*Anyagi támogatás:* A dolgozat elkészítése anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* H. V. J., T. Gy. Á., SZ. G., P. Zs., K. Cs. G.: A dolgozat végső formájának összeállítás, a táblázatok és ábrák elkészítése. L. P.: A kézirat tematikájának összeállításában, illetve a dolgozat végső formájának kialakításában vett részt. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekeltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

## Irodalom

- [1] McGettigan, P., Henry, D.: Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS Med.*, 2013, 10(2), e1001388. doi: 10.1371/journal.pmed.1001388.
- [2] 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(21), 1520–1528.
- [3] Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala, N., Emberson, J., Mehta, A., et al.: Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2013, 382(9894), 769–779.
- [4] Conroy, R. M., Pyörälä, K., Fitzgerald, A. P., et al.: Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J.*, 2003, 24(11), 987–1003.
- [5] Hippisley-Cox, J., Coupland, C., Robson, J., et al.: Derivation, validation, and evaluation of a new QRISK model to estimate lifetime risk of cardiovascular disease: cohort study using QR-research database. *BMJ*, 2010, 341, c6624.
- [6] Sirois, C., Couture, J., Grégoire, J. P.: Acetylsalicylic acid for primary prevention of cardiovascular diseases in older patients with diabetes: do the benefits overcome the risks? *Ther. Adv. Drug Saf.*, 2012, 3(5), 213–226.
- [7] Kolber, M., Sharif, N., Marceau R., et al.: Family practice patients' use of acetylsalicylic acid for cardiovascular disease prevention. *Can. Fam. Physician*, 2013, 59(1), 55–61.
- [8] Anzellotti, P., Capone, M. L., Jeyam, A., et al.: Low-dose naproxen interferes with the antiplatelet effects of aspirin in healthy subjects: recommendations to minimize the functional consequences. *Arthritis Rheum.*, 2011, 63(3), 850–859.
- [9] Biondi-Zoccai, G. G., Lotrionte, M., Agostoni, P., et al.: A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not-adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur. Heart J.*, 2006, 27(22), 2667–2674.
- [10] Catella-Lawson, F., Reilly, M. P., Kapoor, S. C., et al.: Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345(25), 1809–1817.
- [11] Saxena, A., Balaramnavar, V. M., Hohlfeld, T., et al.: Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets. *Eur. J. Pharmacol.*, 2013, 721(1–3), 215–224.
- [12] Meek, I. L., Vonkeman, H. E., Kasemier, J., et al.: Interference of NSAIDs with the thrombocyte inhibitory effect of aspirin: a placebo-controlled, ex vivo, serial placebo-controlled serial crossover study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2013, 69(3), 365–371.
- [13] Curtis, J. P., Wang, Y., Portnay, E. L., et al.: Aspirin, ibuprofen, and mortality after myocardial infarction: retrospective cohort study. *BMJ*, 2003, 327(7427), 1322–1323.
- [14] Patel, T. N., Goldberg, K. C.: Use of aspirin and ibuprofen compared with aspirin alone and the risk of myocardial infarction. *Arch. Intern. Med.*, 2004, 164(8), 852–856.
- [15] Bello, A. E., Holt, R. J.: Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: Clinical implications. *Drug Saf.*, 2014, 37(11), 897–902.

(Horváth Viktor József dr.,  
Budapest, Korányi S. u. 2/A, 1083  
e-mail: horvathviktor@gmail.com)