

TALLINNA TERVISHOIU KÕRGKOOL



Meditsiinitehnilise hariduse keskus

Farmatseudi õppekava

Laura-Kristiina Valdson

**MITTESTEROIDSETE PÕLETIKUVASTASTE AINETE KÕRVALTOIMED
JA KOOSTOIMED SÜDAME-VERESONKONNA RAVIMITEGA**

Lõputöö

Juhendaja: Ülle Tamming

Tallinn 2021

Olen koostanud lõputöö iseseisvalt. Kõik töö koostamisel kasutatud teiste autorite töödest, kirjandusallikatest ja mujalt pärinevad andmed on viidatud. Luban Tallinna Tervishoiu Kõrgkoolil avalikustada oma lõputöö PDF-versiooni raamatukoguprogrammis.

Laura-Kristiina Valdson

/allkirjastatud digitaalselt/

/kuupäev digiallkirjas/

Lubatud kaitsmisele.

Juhendaja Ülle Tamming, MSc

/allkirjastatud digitaalselt/ /

kuupäev digitaalallkirjas/

KOKKUVÕTE

Laura-Kristiina Valdson (2021). Tallinna Tervishoiu Kõrgkool, Farmatseudi õppekava. Mittesteroidsete põletikuvastaste ainete kõrvaltoimed ja koostoimed südame-veresoonkonna ravimitega. Uurimistöös on 37 lehekülge, 49 kirjandusallikat, 11 ravimi SPC-lehte, 2 joonist, 1 tabel ja 1 lisa.

Töö eesmärgiks on välja selgitada mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (edaspidi MSPVA) kõrvaltoimed ja nende koostoimed südame-veresoonkonna ravimitega, leida ohutumad kombinatsioonid ning koostada üldine nõustamisjuhend apteekrile erinevate patsientide nõustamiseks, kellel on kaasuvad terviseprobleemid või haigused, nagu seedetrakti haavand, osteoartroos või kõrgvererõhutõbi.

Uurimistöö koostati teoreetilise uurimistööna, mille käigus analüüsiti teemakohast tõenduspõhist teaduskirjandust, erialaseid õpikuid ning käsiraamatuid. Konkreetsete haigustega patsientide nõustamise näidetes on kasutatud võimalusel ametlikke ravijuhiseid. Lisaks on töös kasutatud ravimi omaduste kokkuvõtteid (SPC-lehti) ja Ravimiameti statistikat. Kasutatud kirjanduse allikatest enamus on ilmunud vahemikus (2003–2019).

Eesti vananevas rahvastikus kasutatakse üha sagedamini erinevaid südame-veresoonkonna ravimeid. Ravimiameti statistika järgi on vererõhuravimid Eestis enam kasutatud ravimid. Samuti on erinevate MSPVA-de tarvitamine väga sage. Seetõttu on väga oluline uurida, millised on nende ravimite kõrval- ja koostoimed. Peamised MSPVA-de kõrvaltoimed on seedetraktipoolsed (veritsus, maohaavandid) ja Kardiovaskulaarsete riskide suurenemine (infarkt, insult, südamepuudulikkus, hüpertensioon). Südame-veresoonkonna ravimitest on neil kliiniliselt olulised koostoimed antikoagulantide, trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorite ehk antiagregantide (aspiriin), AKE-inhibiitorite, ARB-de ja diureetikumidega. Üldine valuravi skeem ütleb, et esimese valiku ravim on paratsetamool üksi või kombinatsioonis kodeiiniga eeldusel, et patsiendil pole vastunäidustusi. MSPVA-d sobivad inimesele eeldusel, et tal pole seedetrakti haavandit, südamepuudulikkust, neerupuudulikkust ega kõrgvererõhutõbe. Krooniliste haiguste korral peab ravikuur olema võimalikult lühiajaline ja madalaimas võimalikus annuses.

Võtmesõnad: MSPVAd, südame-veresoonkonna ravim, vererõhuravimid, kõrvaltoimed, koostoimed, valuravi

SUMMARY

Laura-Kristiina Valdson (2021). Tallinn Health Care College, Medical Technology Education Center, Curriculum of an Assistant Pharmacist. Side effects of NSAIDs and their interactions with cardiovascular and antihypertensive drugs. The thesis consists of 37 pages, 49 references, 11 SPC documents (summary of product characteristics), 2 figures, 1 table and 1 appendix.

The aim of this thesis was to examine the side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and their interactions with both cardiovascular and antihypertensive drugs in order to find safer combinations for over-the-counter pain management. Another aim was to create guidelines for pharmacy personnel, helping them choose a safer drug for patients with risk factors. Risk factors include pregnancy, current comorbidities (cardiovascular disease, high blood pressure, osteoarthritis) or other health problems (peptic ulcer). Thesis is based on current evidence-based literature on NSAIDs side-effects, drug-drug interactions with cardiovascular and antihypertensive drugs. Articles were searched using Sciencedirect and Pubmed databases. Estonian official therapeutic guidelines were also used in the pain management of osteoarthritis. Additionally pharmacy textbooks and State Agency of Medicines (SAM) documents were used for more information on specific drugs. Most articles were published between 2003-2019.

Usage of cardiovascular and antihypertensive drugs has risen in the aging population of Estonia. According to SAM's statistics antihypertensives are one of the most commonly prescribed drugs in Estonia. NSAID consumption in the management of chronic pain is also problematic, especially with concurrent usage of previously mentioned drugs. Consequently it's important to examine both side effects and possible drug interactions. Common side effects of NSAIDs are either gastrointestinal (increased bleeding or peptic ulcer risk) or cardiovascular (increased myocardial and cerebral infarction risk, hypertension and heart failure due to possible kidney damage). NSAIDs have clinically significant drug interactions with anticoagulants, antiplatelet drugs, ACE-inhibitors, ARBs and diuretics. Paracetamol alone or in combination with weak opioid codeine is currently seen as first-line choice for pain management unless there are specific contraindications. NSAIDs should not be used in the case of peptic ulcer, heart failure or kidney failure. With high blood pressure they should be avoided. In the case of current comorbidities lowest effective dose for the shortest period of time is recommended.

Keywords: NSAIDs, cardiovascular drug, antihypertensive drugs, side-effects, drug interactions, pain management

SISUKORD

KOKKUVÕTE.....	3
SUMMARY	4
SISSEJUHATUS.....	6
1. METOODIKA	9
1.1. Kirjandusallikate valiku kriteeriumid.....	9
1.2. Kirjandusallikate otsingustrateegia.....	10
1.3. Uurimistöö usaldusväärsus ja eetika.....	10
2. MSPVA-DE TOIMEMEHHANISM JA KÕRVALTOIMED	11
2.1. Toimemehhanismi seos kõrvaltoimetega	11
2.2. Kõrvaltoimed seedeelundkonnale ja kardiovaskulaarsüsteemile	12
2.3. Eakate füsioloogilised eripärad ja riskid	15
3. KÕRVALTOIMETE VÄLTIMINE OSTEOARTROOSI NÄITEL.....	16
3.1. Osteoartroosi näitel sobiva ravimi leidmine	16
3.2. Ravimvormi olulisus vältimaks kõrval- ja koostoimeid.....	16
3.3. Muud võimalused sümptomite leevendamisel	17
4. KOOSTOIMED SÜDAME-VERESOOKONNA RAVIMITEGA.....	19
4.1. Koostoimed vererõhku langetavate ravimitega	19
4.2. Koostoimed antiagregantide ja antikoagulantidega.....	21
5. NÕUSTAMISJUHEND APTEEKRILE	23
5.1. Nõustamise teoreetiline alus	23
5.2. Nõuanded seedetrakti veritsuse riski korral.....	24
5.3. Nõuanded vererõhuravimite tarvitamise korral	24
5.4. Nõuanded raseda ravimikasutuse korral.....	25
6. ARUTELU	27
JÄRELDUSED.....	29
KASUTATUD KIRJANDUS	32

LISAD:

LISA 1. MSPVA-de valuravi skeem kirjanduse ülevaate põhjal

SISSEJUHATUS

Eesti vananev rahvastik tähendab kasvavat südame-veresoonkonna haigustesse haigestumist. Ravimiameti statistika näitab SV ravimite tarvitamise kasvavat trendi. Samuti on aastatel 2008–2017 olnud MSPVA-de kasutamine kasvavas trendis. Kasutus on tõusnud peamiselt propioonhappe derivaatide ja koksiibide arvelt. Vahemikus 2015–2017 on kasutuse kasvu tõus peatunud. 20-st Eestis enim kasutatud toimeainest 12 on SV ravimid ning 6. kohal on MSPVA ibuprofeen. Nende ravimite kasutamise kasv on tulnud peamiselt statiinide arvelt ning arvestatav kasv on tulnud tromboosivastaste ainete kasutamisest (antikoagulandid jt). Enim kasutatav toimeaine 2017–2018 oli vererõhu langetaja AKE-inhibiitor ramipriil. Ravimiameti poolt avaldatud statistika tõendab MSPVA-de ja SV ravimite laia kasutust Eestis. (Ravimiameti statistika ..., 2018).

MSPVA-de enamlevinud näidustus, muskuloskeetaalne valu, mõjutab rahvastiku vananedes aina rohkem täiskasvanuid ja eakaid. Kroonilise liigesehaiguse, osteoartroosi ravis kasutatakse neid efektiivsuse tõttu regulaarselt, mis omakorda tõstab seedetrakti kahjustuse ja kardiovaskulaarset riski. Kardiovaskulaarse riski alla kuuluvad: infarkt, insult, südamepuudulikkus, kõrgvererõhutõbi. 2015-ndal aastal avaldatud uuringus leiti, et ravimi valik võiks sõltuda riski suuruselt ja tüübist. Kõrge seedetrakti riski korral soovitatakse võrdsele kas COX-2 selektiivset MSPVA-d või mitteselektiivset koos PPI-ga (gastroprotektiivse ravimiga). (Scarpignato jt, 2015).

2018. aastal avaldatud Taiwani populatsioonil põhinevas kohortuuringus vaadeldi erinevate MSPVA-de kardiovaskulaarset riski hüpertensiooniga patsientidel. Toimeainetest võrreldi tselekoksiibi diklofenaki, ibuprofeeni ja naprokseeniga. Tulemustest järelsus, et neil on sarnane kardiovaskulaarne ohutusprofiil, kui tegu on madala kuni keskmise päevadoosi ning lühema ravikuuriga. (Dong jt, 2018). Need uuringud näitavad päevadoosi, ravi pikkuse ja riski hindamise olulisust ravi üle otsustamisel.

Töö eesmärgiks on välja selgitada mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (edaspidi MSPVA) kõrvaltoimed ja nende koostoimed südame-veresoonkonna ravimitega, leida ohutumad kombinatsioonid ning koostada üldine nõustamisjuhend apteekrile erinevate patsientide nõustamiseks, kellel on kaasuvad terviseprobleemid või haigused, nagu seedetrakti haavand, osteoartroos või kõrgvererõhutõbi.

Uurimistöö probleem ja eesmärk:

Inimesed, kes kasutavad regulaarselt MSPVA-sid (näiteks kroonilise liigesevalu tõttu), kasutavad tihti ka SV ravimeid. Praegu puudub terviklik ülevaade nende ravimite omavahelistest koostoimetest ning sellest, millised kombinatsioonid on ohutumad. Samuti puudub terviklik valuravi ülevaade inimestele, kellel on anamneesis seedetrakti haavand. Seetõttu on oluline teostada kirjanduse ülevaade teadusartiklite ja erialakirjanduse põhjal. Uurimistöö eesmärgiks on kirjeldada MSPVA-de kõrvaltoimed ja nende koostoimed SV ravimitega ning koostada leitud materjali põhjal apteekrile nõustamisjuhend. Eesmärgist tulenevalt on püstitatud järgmised uurimistöö **ülesanded**:

1. Kirjeldada MSPVA-de kõrvaltoimed;
2. Kirjeldada MSPVA-de koostoimed SV ravimitega;
3. Koostada apteekrile nõuanded seedetrakti veritsusega patsiendi valuravis;
4. Koostada apteekrile nõuanded vererõhuravimeid tarvitava patsiendi valuravis;
5. Koostada apteekrile nõuanded raseda valuravis;
6. Koostada nõuanded osteoartroosiga patsiendi valuravis.

Mõisted ja lühendid:

MSPVA (*NSAID*) – mittesteroidne põletikuvastane aine (esindajad ibuprofeen, aspiriin, naprokseen, ketoprofeen, deksketoprofeen, diklofenak, COX-2 selektiivsetest meloksikaam, etorikoksiib, tselekoksiib). (Rang jt: 2016:318).

SV ravim (*cardiovascular drug*) – südame-veresoonkonna tegevust mõjutav ravim, ATC grupi järgi kuulub B või C gruppi (milles B veri- ja vereloomaorganid, C kardiovaskulaarsüsteem). (ATC puu...).

ATC grupp – ravimite anatoomilis-terapeutilis-keemiline klassifikatsioon, kus toimeained ja nende kombinatsioonid on jagatud erinevatesse rühmadesse vastavalt elundile või elundsüsteemile, millesse nad toimivad, ning nende farmakoloogilistele ja keemilistele omadustele'' (Ravimistatistika mõisted ..., 2016).

OA – osteoartroos, enam levinud liigesehaigus maailmas (Osteoartroosi ravijuhend ..., 2013:5). Inglise keeles kasutatakse sõna *osteoarthritis*, kuigi erinevalt reumast puudub põletik.

COX-1 – Ensüüm, mis füsioloogiliselt mõjutab prostaglandiinide (eelkõige PGE₁) ja tromboksaani (TXA₂) taset. PGE₂₋₁ on mao limaskesta kaitsev, neerude verevarustust parandav ja emaka kokkutõmbeid tekitav toime. Tromboksaanil on trombotsüütide agregatsiooni suurendav toime. (Rang jt: 2016).

COX-2 – Ensüüm, mille aktiveerivad inflammatoorsed tsütokiinid (IL-1). COX-2 põhjustab kehas põletikulise reaktsiooni ja prostaglandiini PGI₂ (prostatsükliin) kaudu vasodilatatsiooni. Vasodilatatsioon tõstab histamiini toimet, mis tekitab turse ja sügeluse. Kesknärvisüsteemis põhjustavad IL-1 aktiveeritud prostaglandiinid hüpotalamuses temperatuuri tõusu. Neerudes suurendab PGI₂ vasodilatatsiooni. (Rang jt: 2016). Prostatsükliinil on trombotsüütide agregatsiooni inhibeeriv toime, vastupidiselt tromboksaanile (Zhu jt, 2020).

Kardiovaskulaarne risk (*cardiovascular risk*) – ootamatu kardiovaskulaarne sündmus (müokardiinfarkt, insult, tromboos jm) või riski suurendav faktor (näiteks hüpertensioon). (Payne: 2012).

Veritsuse risk (*bleeding risk*) – Antikoagulantide või antiagregantide kasutusest tulenev seedetrakti veritsuse või muu organi veritsuse riski. Riski hindamiseks mõõdetakse INR näitu (protrombiini aega plasmas). (Whalen jt: 2015).

Seedetrakti kahjustus (*gastrointestinal complication*) – Seedetraktis (selle ülaosas) tekkinud kahjustus, milleks võib olla peptiline haavand, veritsus maos või kaksteistsõrmiksooles. (Rodriquez ja Toloza, 2007).

Peptiline haavand (*peptic ulcer*) – söögitorus-, maos- või kaksteistsõrmiksooles asuv haavand. (Rodriquez ja Toloza, 2007).

PPI (*proton pump inhibitor*) – prootonpumba inhibiitor, maohappe teket pärssiv ravim. Soodustab maohaavandite paranemist. (Rang jt: 2016:370).

1. METOODIKA

Lõputöö on koostatud teoreetilise uurimistööna, mis põhineb kirjanduse ülevaatel. Teoreetiline kirjanduse ülevaade on vajalik selleks, et kuigi eksisteerivad erinevad valuravi skeemid, siis need on enamasti ühe haiguse põhised. Puuduvad terviklikud ülevaated sellest, millised MSPVA-d on erinevate haiguste korral ohutumad ning kuidas mõjutab nende ohutust inimese kõrge vanus või olemasolev seedetrakti haavand. Senini puudub terviklik ülevaade sellest, mida peab jälgima MSPVA-de kasutamisel erinevate südame-veresoonkonna ravimitega ning mis on nende ravimite samaaegse tarvitamise ohud.

1.1. Kirjandusallikate valiku kriteeriumid

Kirjandusallikate valiku kriteeriumiks on tõenduspõhisus ja sobivus uurimistöö teemaga. Tõenduspõhisus tagati järgmiselt: kasutati uuemaid teadusartikleid ning kõik kirjandusallikad peale ühe 1993. aasta kliinilise uuringu ilmusid vahemikus (2003–2019). Teadusartiklid otsiti *Pubmed* või *Sciencedirect* andmebaasist, võimalusel eelistati kõrgeima tõenduspõhisusega allikaid ehk süstemaatilisi ülevaateid (*systematic review*) ja metaanalüüse (*meta-analysis*). Kui neid konkreetsel teemal ei leitud, siis kasutati ülevaateid (*review*) või uuringuid (*research*). Teistest kirjandusallikatest kasutati farmakoloogia õpikuid, kahte sotsiaalfarmaatsia õpikut, ravimi omaduste kokkuvõtteid, Ravimiameti statistikat ja Eesti ametlikku osteoartroosi ravijuhendit.

Teadusartiklites saadud tulemusi analüüsiti sotsiaalfarmaatsia õpikutes ja Eesti osteoartroosi ravijuhendis esitatud raviskeemidega. Nii saab vaadelda OA näitel võimalikku valuravi algoritmi. Võimalusel võrreldi kindlate toimeainete efektiivsust mõne konkreetse haiguse sümptomaatilise ravi näitel. Ravimite toimemehhanismide kirjeldamiseks kasutati ingliskeelset farmakoloogiaõpikut. Ravimite koostoimed ja vastunäidustused kontrolliti ravimi omaduste kokkuvõtetest (SPC) üle.

1.2. Kirjandusallikate otsingustrateegia

Uurimistöö kirjutamise materjali otsimisel kasutati järgmisi otsingusõnu: *NSAID* (MSPVA), *ibuprofen*, *paracetamol*, *anticoagulant* (antikoagulant), *antihypertensive* (vererõhku alandav), *over-the-counter* (käsimüügi-), *ddi* (ravimitevaheline koostoime), *interactions* (koostoimed), *mortality* (suremus), *risk* (risk), *coxibs* (koksiihid), *gastrointestinal bleeding* (seedetrakti veritsus), *cardiovascular* (kardiovaskulaarne), *thrombosis* (tromboos), *chronic heart failure* (krooniline südamepuudulikkus), *hyperkalemia* (hüperkaleemia), *kidney injury* (neerukahjustus), *thrombosis* (veresoonte ummistus), *elderly* (eakad), *drug metabolism* (ravimi metabolism), *pharmacokinetics* (farmakokineetika), *efficacy* (tõhusus), *safety* (turvalisus), *pregnancy* (rasedus), *second trimester* (teine trimester), *exposure* (kokkupuude), *pain management* (valuravi), *osteoarthritis* (osteoartroos eesti k.), *glucosamine* (glükoosamiin), *monitoring* (jälgimine), *community pharmacist* (jaemüügi proviisor), *topical* (paikne), *topical therapy* (paikne ravi) ja nendest koostatud sõnakombinatsioone. Osadel otsingutel seatud piiranguks „*review*“ või „*systematic review*“. Antud sõnakombinatsioonide ja piirangutega leiti 21 652 artiklit, millest lõputöös on kasutatud 37.

Teadusartiklid leiti nende otsingusõnadega *PubMed* või *Sciencedirect* andmebaasidest. Võimalusel eelistati süstemaatilisi ülevaateid (*systematic review*), ülevaateid (*review*), metaanalüüse (*meta-analysis*) või uuringuid (*research*). Kasutati kolme süstemaatilist ülevaadet ja kahte meta-analüüsi.

1.3. Uurimistöö usaldusväarsus ja eetika

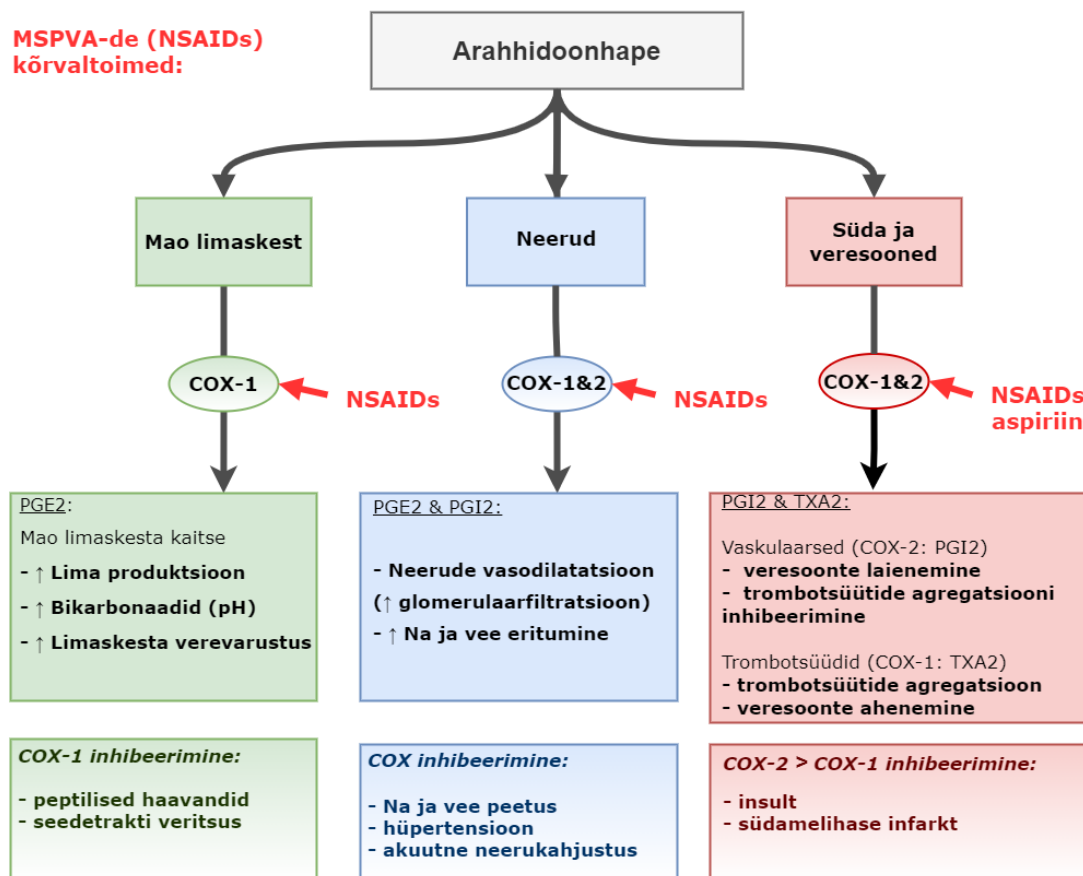
Teoreetilise uurimistöö usaldusväarsuse ja eetika tagamiseks on kasutatud ainult tõenduspõhiseid kirjandusallikaid, sh farmaatsiaalast kirjandust. Tõenduspõhisus tagati teadusartiklite, nende seas süstemaatiliste ülevaadete, ülevaateartiklite ja metaanalüüside eelistamisega ning kõik peale ühe kirjandusallikate ilmusid vahemikus (2003–2019).

Lisaks on eetika tagamiseks kõik kasutatud kirjandusallikaid korrektselt refereeritud ja tsiteeritud ning uurimistöö ei sisalda plagiaati. Autor koostas töö iseseisvalt kehtiva Tallinna Tervishoiu Kõrgkooli üliõpilastööde koostamise ja vormistamise juhendi järgi.

2. MSPVA-DE TOIMEMECHANISM JA KÕRVALTOIMED

2.1. Toimemehhanismi seos kõrvaltoimetega

Toimemehhanismi alusel jaotatakse MSPVA-d mitteselektiivseteks ja COX-2 selektiivseteks. Mitteselektiivsed toimivad ensüümi kahe vormi, COX-1 ja COX-2 aktiivsuse pärssimise kaudu. Nende ensüümide kaudu toimub prostaglandiinide süntees. Prostaglandiinid mõjutavad kehas paljusid füsioloogilisi mehhanisme: mao limaskesta limakihi paksust, limaskesta verevarustust, neerude verevarustust, maohappe hulka, emaka kokkutõmbeid, trombotsüütide agregatsiooni, põletikulisi protsesse jne. Uurimistöös vaadeldakse prostaglandiinide rolli eelkõige põletikulises reaktsioonis. Prostaglandiinide sünteesi vähendamisega pärssitakse põletikulisi reaktsioone, alandatakse valu ja palavikku. (Rang jt: 2016). MSPVA-de toimemehhanismi ja kõrvaltoimete omavahelist seost illustreerib Joonis 1.



Joonis 1. MSPVA-de kõrvaltoimed. (Major side effects..., 2017, kohandatud)

MSPVA-de erineva spektriga kõrvaltoimed tulenevad COX-ensüümide talitluslikust erinevusest. COX-1 ensüümi leidub enamus rakkudes kus need reguleerivad prostaglandiinide hulka, mis omakorda reguleerivad tromboksaan A₂ (TXA₂) sünteesi ehk trombotsüütide agregatsiooni. Näide trombotsüütide kokkukleepumist pärssivast ravimist on aspiriini kui COX-1 inhibeerija toime. Samuti on sellel ensüümil on tsütoprotektiivne (mao limaskesta kaitsev) roll. Seega peamised ebasoovitud kõrvaltoimed mitteselektiivsetel MSPVA-del on seotud mao limaskesta kaitsva toime inhibeerimisega – suureneb kõrvetiste, seedetrakti haavandite ja verejooksude risk. Võrdluseks COX-2 ensüüm esineb kehas inaktiveeritud vormis enamus ajast, kuid selle hulk tõuseb põletikuliste protsesside korral.(Whalen jt: 2015).

Algselt loodeti COX-2 selektiivseid MSPVA-sid välja töötades vähem kõrvaltoimeid, kuid see saavutati osaliselt. COX-2 selektiivse profiiliga toimeained põhjustavad küll vähem kõrvaltoimeid seedetraktile, kuid võivad tõsta vererõhku ja omavad kõrgemat riski südame-veresoonkonnale. (Ng: 2015). Euroopa raviamet uuendas 2013. aastal diklofenaki ohutusalast teavet, sest uuringud viitasid mõõdukale kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete riski suurenemisele (Ohutusalane teave... 2013). Risk südame-veresoonkonnale tuleneb COX-2 ensüümi erinevusest, sest selle ensüümi poolt sünteesitaval prostatsükliinil (PGI₂) on oluline roll trombotsüütide agregatsiooni pärssimisel (vt Joonis 1). Seega on erinevatel prostaglandiinidel trombite teket soodustav (tromboksaan) või pärssiv (prostatsükliin) toime. Kui PGI₂ inhibeeritakse COX-2 selektiivse MSPVA poolt, siis suureneb trombotsüütide agregatsioon ning seega ka trombi risk. (Zhu jt, 2020).

2.2. Kõrvaltoimed seedeelundkonnale ja kardiovaskulaarsüsteemile

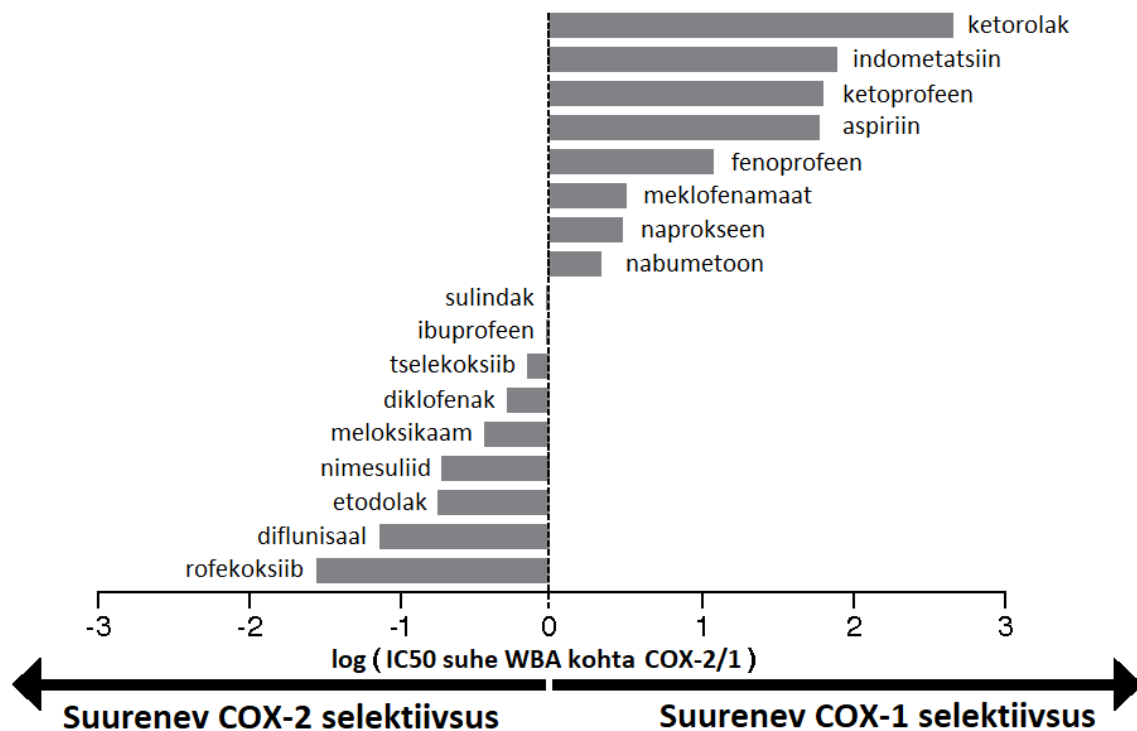
MSPVA-de peamised kõrvaltoimed on seotud seedeelundkonnaga. Üks retrospektiivne juhtkontrolluuring vaatles aastatel 2000–2005 *The Health Improvement Network* andmebaasi sisestatud 1561 seedetrakti ülaosa haigusjuhtumit. Statistilise analüüsi käigus kontrollgrupiga selgus, et MSPVA-de kasutus tõstab 3 kuni 4-kordselt seedetrakti kahjustuse riski. Nendest raskemal juhul tekib kaksteissõrmiku- või maohaavand, kuid peamiselt oli tegu vigastustega (veritsusega) peensoole ülaosas ehk kaksteistsõrmiksooles. Kõigist 1561-st juhtumist 86%-l oli veritsus kas maos või kaksteistsõrmiksooles, 12,4% juhtumitest olid mõlemad seedetrakti osad kahjustatud ning ülejäänutel esines peptilisi haavandeid (söögitoru-, mao-, või kaksteistsõrmiksooles asuv haavand). Koksiibidel arvatati väiksem risk kui mitteselektiivsetel MSPVA-del. Samaaegne aspiriini kasutus koksiibidega tõstis veritsuse riski, mis omakorda

minimaliseeris COX-2 selektiivsete MSPVA-de suhtelise eelise. Kasutust analüüsiti erinevate perioodide lõikes (”alla 1 kuu”, ”kuni 1 aasta”, ”kuni 2 aastat”, ”üle 2 aasta”) ning leiti, et mitteselektiivsete MSPVA-de risk püsis ühtlasel tasemel sõltumata sellest, kas neid kasutati lühiajaliselt või mitme kuu vältel kroonilise haiguse ravis. Erinevate toimeainete võrdluses leiti, et ibuprofeen on mitteselektiivsetest üks väikseima riskiga toimeaineid. Tõenäoliselt seetõttu, et ibuprofeeni kasutati kuni 1200 mg terapeutilises annuses, mis on tavapärane analgeetiline annus. Võrdluseks teisi mitteselektiivseid MSPVA-sid kasutati põletikuvastase toime saamiseks suuremates annustes, mis põhjustas kõrgema seedetrakti kahjustuse riski. Uuringus järelitati, et risk sõltub eelkõige MSPVA päevadoosist ning mõnevõrra vähem ravipikkusest. (Rodriguez ja Toloza, 2007).

Teine tõsine kõrvaltoime on seotud kardiovaskulaarsüsteemiga, eelkõige puudub COX-2 selektiivseid MSPVA-sid. Nende kasutamine suurendab müokardiinfarkti, insuldi, südamepuudulikkuse ja kõrgvererõhutõve riski. 2006. aastal teostatud metaanalüüsis vaadeldi 1966.–2005. aastatel Medline ja Embase andmebaasis avaldatud uuringuid. (Kearney jt, 2006). Seejuures esimesed COX-2 selektiivsed toimeained (koksiiibid rofekoksiib, tselekoksiib ja valdekoksiib) tulid turule 1999. aastal (Cairns, 2007). Uuringute analüüsi kaasamise tingimuseks oli vähemalt ühe COX-2 selektiivse MSPVA võrdlus platseebo või mitteselektiivse MSPVA-ga ning tõsise kardiovaskulaarse kõrvalnähu (nt infarkt, insult) tuvastamine. Tulemusi analüüsid leiti, et COX-2 selektiivsete MSPVA-de kasutus tõstis 1,4-kordselt riski tõsiste kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete ilmnemiseks ning 2 korda suuremat riski müokardiinfarkti tekkeks. Metaanalüüsis rõhutati ravikuuri pikkust, sest nii kõrge risk ilmnis statistilisel analüüsil alles 12-18 kuulise kasutuse korral. Kuna ka mitteselektiivsed MSPVA-d inhibeerivad mõningal määral COX-2 ensüümi, tõstavad potentsiaalselt kõik MSPVA-d kardiovaskulaarseid riske (erandlik naprokseen). Kardiovaskulaarseid riske tõstis kõrge annus ibuprofeeni (800 mg 3 korda päevas) ja kõrge annus diklofenakki (75mg 2 korda päevas), kuid kõrge annuse naprokseeni (500 mg 2 korda päevas) risk oli neist oluliselt madalam. (Kearney jt, 2006).

Sarnased tulemused naprokseeni madalamast riskist leiti 2010. aasta kohortuuringus, kus analüüsiti 1997.–2005. aastate Taani populatsiooni terviseandmeid ning MSPVA-de samaaegset kasutust. Selles järelitati, et naprokseenil on oluliselt madalam kardiovaskulaarne risk võrreldes COX-2 selektiivsema diklofenakiga. Ühtlasi pole naprokseenil võrreldes ibuprofeeniga leitud kliiniliselt olulist koostoimet aspiriiniga, mistõttu arvatakse et see võib

olla parem variant samaaegseks kasutuseks südameaspiriiniga. Uuringus järeldatakse, et kõrge kardiovaskulaarse riski korral võib naprokseen olla turvalisem valik. (Fosbol jt, 2010). Konkreetsete toimeainete varieeruvat selektiivsust COX-ensüümidele illustreerib Joonis 2. (Atchison jt, 2013).



Joonis 2. Eri toimeainete selektiivsus IC50 suhtena COX-2/ COX-1 ensüümi inhibeerimise suhtes mõõdetuna veres (*WBA – whole blood assay*), näidud saadud toimeainete väljatöötamisel prekliinilistest uuringutest. Suurus 0 näitab mõlema ensüümi võrdset inhibeerimist, COX-2 inhibeerimine suureneb annuse kasvades. IC50 näitab kui suures koguses ravimit on vaja, et mõnda biokeemilist komponenti (antud juhul ensüümi) 50% võrra inhibeerida. (Atchison jt, 2013, kohandatud)

Mõnevõrra erineva toime- ja seega ka kõrvaltoimete spektriga on ravim paratsetamool (*acetaminophen*), mis ka ATC süsteemi järgi kuulub erinevalt MSPVA-dest N (Närvisüsteem-analgeetikumid) alla. Paratsetamool on toimelt valu vaigistav ja ka palavikku alandav, kuid põletikuvastane toime on vähene või puudub. Sellel on leitud vähene COX-inhibeeriv toime ja pigem selektiivsus kesknärvisüsteemis olevale COX-ensüümile, mis seletab palavikku ja peavalu alandavat toimet. Samuti oletatakse, et paratsetamool võib mõjuda mõnevõrra erinevale COX-3-nimelisele ensüümile. Seedetrakti veritsuse riski paratsetamooli kasutamine praktiliselt ei tõsta, kuid selle metaboliidid on hepatotoksilise toimega. (Rang jt: 2016). Seetõttu on oluline rõhutada patsiendile päevast maksimumannust (4000 mg ehk 4 g ööpäevas) ning

maksakahjustuse ohu korral soovitada muud alternatiivi. Maksa- või neerupuudulikkuse korral on paratsetamool vastunäidustatud. (Ravimiomaduste kokkuvõte: Pamol ..., 2019).

2.3. Eakate füsioloogilised eripärad ja riskid

Organismi vananemisega kaasnevad mõningad olulised füsioloogilised muutused, mis mõjutavad ravimite imendumist ja eritumist. Farmakokineetilisi näitajaid mõjutavad kehakompositsiooni muutused (kõrgem rasvaprotsent, väiksem lihasmass) ning elutähtsate organite (neerud, maks) talitluse langus. Kõrgem rasvaprotsent mõjutab ravimite imendumist lipofiilsete ravimite toime pikendamise kaudu (nende imendumise ruumala ja T_{1/2} suureneb). Samuti halveneb neerude vereringe ja aeglustub glomerulaarfiltratsioon, mis põhjustab ravimite vähenenud eritumise neerude kaudu. Maksa talitus halveneb vananedes, sest selle vereringe ja funktsionaalsete maksarakkude arv langevad. Need maksatalitluse muutused mõjutavad ravimite metabolismi, sest väheneb I-tüüpi faasi maksaensüümide aktiivsus (suurem oht kõrvaltoimeteks) ja maksa aeglasem vereringe aeglustab raviainete esmast maksapassaaži. Muudest ravimi metabolismi mõjutavatest faktoritest on oluline roll geneetikal, kaasuvatel haigustel ning teistel kasutatavatel ravimitel. Eakad kasutavad keskmiselt 2–5 erinevat retseptiravimit, mis suurendab omakorda kõrval- ja koostoimete riske. (Klotz 2009).

Eakatele põhjustab MSPVA-de kasutus halvenenud neerufunktsiooni tõttu oluliselt suuremat riski kui normaalse neerutalitlusega inimesele ning seda eriti kaasuvate haiguste või pikaajalise kasutuse korral. Vananedes neerude glomerulaarfiltratsioon aeglustub ning MSPVA-de prostaglandiini inhibeeriv toime aeglustab seda veelgi. Samuti halvendavad neerufunktsiooni mõned kaasuvad haigused nagu arteriaalne hüpertensioon ja südamepuudulikkus. Täiendavalt põhjustavad MSPVA-d (eriti COX-2 selektiivsed) naatriumi ja vee peetust organismis, mis tõstab kardiovaskulaarseid riske. Risk on annusest ja ravikuuri pikkusest sõltuv, seejuures eaka krooniline MSPVA-de kasutus tõstab kroonilise neerupuudulikkuse riski. Eaka kaasuv südamepuudulikkuse diagnoos tõstab hospitaliseerimist vajava akuutse neerukahjustuse riski, eriti kui kasutada kõrgemaid annuseid (ibuprofeen üle 1200 mg/ööpäevas). (Lucas jt: 2018).

3. KÕRVALTOIMETE VÄLTIMINE OSTEOARTROOSI NÄITEL

3.1. Osteoartroosi näitel sobiva ravimi leidmine

Võimalike kõrvaltoimete tõttu on sobiva ravimi valimine keerukas nii arstidele kui ka apteekritele, eriti nõustades eakaid kellel on mitu kaasuvat haigust. Üks näide on osteoartroos (OA). OA on enim levinud liigesahaigus nii Eestis kui ka mujal maailmas, seejuures Eestis on hinnanguliselt 200 000 OA-haiget. Eesti Reumatoloogia Selts andis 2013. aastal välja osteoartroosi ravijuhendi Eestis, milles on soovitusel nii mittemedikamentoosse ravi (sh erinevat tüüpi taastusravi) kui ka medikamentoosse ravi kohta. Medikamentoosse ravi märksõna on sümptomaatiline ravi ehk valu ja reaktiivse põletiku leevendamine. Juhendis on öeldud, et ühte spetsiifilist valuravi algoritmi ei eksisteeri, kuid esimene valik on paratsetamool kas kombinatsioonis kodeiiniga või üksi. Järgmine valik on MSPVA, kuid *”Seedetraktihaavandi, neerupuudulikkuse, kõrgvererõhutõve ja südamepuudulikkuse korral tuleks NSAIDidesse suhtuda suurema ettevaatusega.”* Alles tugevama valu korral kasutatakse nõrku opioide ja nende kombinatsioone MSPVA-dega. Viimane variant valuravis on tugevatoimelised opioidid. (Osteoartroosi ravijuhend ..., 2013:28).

Paratsetamooli efektiivsus OA valuravis on küsitav, eriti monoteerapias ilma kodeiiniga. Ühes 2015. aastal avaldatud meta-analüüsis juhuslikustatud platseebo-kontrollitud katsetega tuli välja, et paratsetamool pakub minimaalset lühiajalist leevendust OA-haigetel ning on ebaefektiivne alaseljavalu leevendamisel. (Machado jt, 2015). Teisest küljest pakub paratsetamooli ohutum kõrvaltoimete profiil head alternatiivi klassikalistele MSPVA-dele, sobib kasutamiseks lastele ja rasedatele ning valuravi skeemides paigutatakse see sageli esikohale. (Volmer jt: 2017).

3.2. Ravimvormi olulisus vältimaks kõrval- ja koostoimeid

Ravimvormidest enam levinud viis on kasutada süsteemse toime saavutamiseks tablette, kuid alternatiiviks on lokaalselt kasutatavad MSPVA-d. Kasutusel on ibuprofeeni, diklofenaki, naprokseeni ja sisaldusega kreemid ning geelid. (Blenkinsopp jt, 2009). Eestis on lisaks retseptiravimina müügil ketoprofeeni geel (Ravimiomaduste kokkuvõte: Fastum ... (2016). Eelnimetatud toimeainetest on Eestis hetkeseisuga käsimüügis enim diklofenaki sisaldusega lokaalseid ravimeid, neist suurima kontsentratsiooniga on Diclac 5% geel. Võrreldes

süsteemselt manustatava tabletiga jääb paiksel manustamisel diklofenaki maksimaalne plasmakontsentratsioon ligi 100 korda madalamaks. Lokaalsel manustamisel imendub ligikaudu 6% toimeainest ja jaotub plasmas, sünoviaalkoes- ja vedelikus. Seega imendub diklofenaki geel valutavas ja põletikulises koes, mis alandab patsiendi valu ja vähendab põletikku. (Ravimiomaduste kokkuvõte: Diclac ..., 2020). Uuringud on näidanud paiksete MSPVA-de efektiivsust valu vähendamisel erinevate vigastuste, nihestuste ja sarnaste akuutsete kahjustuste korral. Suurima efektiivsusega on sellise valu alandamisel 2015. aasta meta-analüüsi põhjal geelivormis diklofenaki, ibuprofeeni või ketoprofeeni sisaldusega lokaalsetel ravimitel. (Derry jt, 2015).

Sarnast efektiivsust omavad need lokaalselt kasutatavad ravimid kroonilise haiguse - OA näitel. Üle aastase ravi jooksul esines vähem kõrvaltoimeid võrreldes süsteemse raviga. See on seletatav paikse vormi madalama maksimaalse plasmakontsentratsiooniga (C_{max}). Diklofenaki puhul on täheldatud et see kumuleerub liigesevõidesse kui põletikulisse koesse. Seega on paiksel ravimvormil eelised süsteemse ees ning seda eriti riskirühmades, kelleks on üle 75-aastased, OA patsiendid, südame-veresoonkonna haigustega ja seedetrakti kahjustusega ning neerukahjustusega patsiendid. (Rannou jt, 2016).

3.3. Muud võimalused sümptomite leevendamisel

Lisaks lokaalsetele MSPVA-dele müüakse apteegis liigesevalu vastu erinevaid toidulisandeid ja taimse koostisega lokaalseid geele/kreeme, millest rohkem on uuritud glükoosamiini ja kondroitiini. 2018. aastal avaldatud meta-analüüsis uuriti 18 erineva randomiseeritud kontrollitud uuringu tulemusi glükoosamiini põlve osteoartriooni valu vastu kasutamisel. Selles leiti, et glükoosamiini kasutamine (1500 mg/päevas) vähendab patsiendi OA-st tingitud põlvevalu võrreldes platseeboga. Kasutust uuriti enam kui 3 kuu jooksul. (Ogata jt, 2018). Eestis on sellises annuses glükoosamiini tabletid ja suukaudse lahuse pulber saadaval retseptiravimina (Ravimiomaduste kokkuvõte: Glucosamine ..., 2015, Ravimiomaduste kokkuvõte: Arthryl ..., 2020). Teisalt leiti, et preparaatide varieeruvus on suur ning bioloogilist aktiivsust mõjutab ka soola vorm. Sulfaadil on kõrgem tõendus põhjus kui vesinikkloriidil. Metaanalüüsi peamiseks piiranguks oli uuringutes kasutatavate preparaatide varieeruvus soola vormi ja kombinatsiooni osas. Kuues uuringus oli tabletis ka kondroitiinsulfaat, mis omab tõenäoliselt liigesele sünergistlikku toimet ning nendes uuringutes oli mõju valu vähenemisele suurem kui uuringutes, kus kasutati ainult glükoosamiini. (Ogata jt, 2018). Sarnane tulemus

glükoosamiini ja kondroitiini sünergistlikust efektiivsusest saadi teises meta-analüüsis, kus hinnati 26 uuringus saadud tulemusi. Täiendavalt leiti, et kondroitiin on efektiivsem kui platseebo põlvevalu leevendamisel. (Zhu jt, 2018)

Lisaks glükoosamiinile müüakse apteegis liigesevalu vastu taimsete ekstraktidega lokaalselt kasutatavaid kuuma- ja külmageele, mis reeglina kas ergutavad vereringet või ahendavad perifeerseid veresooni. Uuritud on näiteks mägiarnika (*Arnica montana*), tšillipipra (*Capsicum annuum*) ja varemerohu (*Symphytum L.*) efektiivsust OA liigesevalu vähendamisel. 2013. aasta Cochrane'i süstemaatiline ülevaade analüüsis 7 erineva randomiseeritud kontrollitud uuringu tulemusi, milles osales kokku 785 inimest. Uuriti nii taimsete vahendite efektiivsust kui ka kõrvaltoimete profiili võrreldes platseeboga. Järeldati, et mägiarnika geel on sarnase efektiivsusega OA lokaalses valuravis nagu ibuprofeeni geelid, mõlemad on valu leevendava toimega. Ka kõrvaltoimete profiil oli neil sarnane. Tšillipipras sisalduva kapsaitsiini kohta (sisaldub pipraplaastris) järeldati, et sellel pole tõenäoliselt põlvevalu vähendavat toimet ning pigem põhjustas kõrvaltoimena nahaärritust või põletavat tunnet. Harilikku varemerohu kohta leiti, et selle geel leevendab põlvevalu, ilma et põhjustaks kõrvaltoimeid. Üheski uuringus ei esinenud tõsiseid kõrvaltoimeid. (Cameron ja Chrubasik, 2013).

2018. aastal avaldatud ülevaates leiti kapsaitsiinil OA valuravis paremad tulemused. Kahes eri platseebo-kontrollitud uuringus vähendas kapsaitsiin patsientide põlvevalu. Ühes uuringus kasutati 0,0125% kapsaitsiini geeli või platseebogeeli sajal patsiendil nelja nädala vältel. Kapsaitsiin vähendas 80% osalenutel valu, 45% teatasid täiendavalt kõrvaltoimena põletavast tundest. Teises uuringus kasutati 0,025% kapsaitsiini kreemi või platseebokreemi sama pika aja vältel. Ka selles leiti, et madala kuni keskmise OA põlvevalu korral on kapsaitsiin efektiivne ning vaatamata kõrvaltoimetele ei lõpetanud ükski osalenu uuringus osalemist. (Rodriguez-Merchan, 2018).

4. KOOSTOIMED SÜDAME-VERESOONKONNA RAVIMITEGA

4.1. Koostoimed vererõhku langetavate ravimitega

MSPVA-de ja vererõhuravimite koostoime üks võimalik tagajärg on akuutne ehk äge neerupuudulikkus. Tervetel inimestel MSPVA-de kasutus üldiselt neerude verevarustust ei mõjuta, eriti lühiajalise kasutuse korral. Halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel (kellel esineb renaalne vasokonstriksioon) on prostaglandiinide mõjutatud nefronite veresoonte vasodilatatsioon väga oluline neerufunktsiooni säilitamiseks. Kui inhibeerida COX-1 ensüümi läbi prostaglandiide teket ja neerude vasodilatatsiooni takistada, siis hüpolooveemiaga patsientidel võib see põhjustada akuutset neerupuudulikkust. (Ungprasert jt, 2015)

MSPVA-de koostoimete hindamiseks vererõhku langetavate ravimitega korraldati retrospektiivne kirjeldav uuring. Uuritavad olid *French Pharmacovigilance* andmebaasi sisestatud patsientide kõrvaltoime juhtumid (ADR – *adverse drug reaction*) ajavahemikus 2008-2010. Analüüsi hõlmati need patsiendid, kes kasutasid vähemalt ühte suukaudset vererõhku langetavat ravimit. Iga kõrvaltoime kohta analüüsiti demograafilist infot (sugu, vanus), teisi kasutatavaid ravimeid (kas kasutati lisaks verevedeldajaid) ja MSPVA samaaegset kasutust. Välistati aspiriin ja lokaalselt kasutatavad ravimvormid. Sellise meetodiga leiti, et 11 442 patsienti raviti vähemalt ühe vererõhku langetava ravimiga ning 517 neist võtsid lisaks vähemalt üht MSPVA-d. Kõikidest kõrvaltoimetest 24% olid otseselt seotud koostoimest nende kahe ravimrühma vahel. Nendest 91% olid tõsised, haiglaravi vajati 78%-l juhtumitest, 16% eluohtlikud ning 2 juhtumit lõppes surmaga. Akuutne neerupuudulikkus oli kõige sagedasem (84%), mida seostati hüperkaleemia tekkega (esines 30% neerupuudulikkusega juhtudest). Muudest MSPVA ja antihüpertensiivse ravimi koostoime tagajärgedest 50% esines kroonilist südamepuudulikkust, 16% kroonilist neeruhaigust, 15% vedelikupuudust. Neid esines enam noorematel naistel, kes ei kasutanud samal ajal verevedeldajaid. Eelnimetatud kõrvaltoime juhtumid on esitatud Tabelis 1 järgneval leheküljel. Ägeda neerupuudulikkuse juhtumite korral võeti vähemalt üht kolmest: AKEI-d, ARB-i ja/ või diureetikume. Seega on äge neerupuudulikkus ja hüperkaleemia tõsised tagajärjed nende ravimrühmade samaaegsel tarvitamisel, sest MSPVA-d takistavat normaalset neerufunktsiooni läbi neerude verevarustuse pärssimise. Seega soovitatakse lasta ravi ajal kontrollida kaaliumi ja kreatiniini sisaldust vereseerumis, eriti halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel. (Fournier jt, 2014).

Tabel 1. Potentsiaalsed kõrvaltoimed MSPVA-de samaaegsel kasutamisel vererõhuravimitega (AKEI/ARB ja/või diureetikumid). (Fourier jt, 2014, kohandatud)

Kõrvaltoime iseloomustus	Kõik kõrvaltoimed n = 116	Akuutne neerupuudulikkus n = 105	Hüperkaleemia n = 35	Hüponatreemia n = 11
Tõsine kõrvaltoime	106 (91,4%)	101 (94,4%)	34 (97,1%)	9 (81,8%)
Vajas hospitaliseerimist	91 (78,4%)	97 (83,2%)	29 (85,3%)	9 (100,0%)
Tekkis füüsiline puue	1 (0,8%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Eluohtlik seisund	18 (15,5%)	16 (15,8%)	9 (26,5%)	1 (11,1%)
Surm	2 (1,6%)	2 (2,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Pikemaajaline MSPVA kasutus koos vererõhuravimitega võib tõsta patsiendi vererõhku. Ühes kliinilises uuringus määrati AKEI rühma vererõhuravimit kasutavale patsiendile 4 nädalaks annuses 2400 mg/ päevas ibuprofeeni. Kuu aja pärast mõõdeti süstoolset ja diastoolset vererõhku (tõusid ravi ajal vastavalt 6,5 ning 3,5 mm/Hg). Järeldustes toodi välja, et keskmiselt tõuseb vererõhk nende ravimite koos tarvitamisel vaid 5 mm/Hg, kuid üksikutel inimestel võib vererõhk tõusta rohkem. See tuleneb individuaalsetest erinevustest vererõhku reguleerivas reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemis, näiteks madalast reniini tasemest. Selline vererõhutõus (5 mm/Hg) avaldub 1 nädala või pikema samaaegse ravi korral. (Palmer jt, 2003). Ühtlasi vähendavad MSPVA-d lingudiureetikumide (furosemiidi ja torasemiidi) efektiivsust umbes 20% võrra, mis on seletatav toime kaudu neerudele (Lucas jt, 2018). Vererõhuravimitest praktiliselt olematu koostoime MSPVA-dega on β -blokaatoritel ja Ca-antagonistidel (amlodipiin, verapamiil), mis ei tõsta kliiniliselt olulisel määral patsiendi vererõhku (Moore jt, 2015).

4.2. Koostoimed antiagregantide ja antikoagulantidega

Teine kliiniliselt oluline koostoime esineb MSPVA-del antiagregantidega (aspiriin) või antikoagulantidega (varfariin). Kõik verd vedeldavad ained suurendavad veritsuse riski ning nende samaaegset kasutust MSPVA-dega tuleks võimalusel vältida. Aspiriini kasutuse enamlevinud näidustused on stenokardia ja müokardiinfarkti ennetamine päevastes annustes 50–325 mg. See inhibeerib vereliistakute kokkukleepumist 7–10 päevaks ning korduval manustamisel efekt kumuleerub. Eestis kasutatakse sageli 75 või 150 mg annust, mida kutsutakse ka *südameaspiriiniks*. Koostoime tekib ibuprofeeni ja aspiriini samaaegsel manustamisel. Kui ibuprofeeni manustada 2 tundi enne aspiriini, siis see nõrgendab aspiriini antiagregantset toimet. Kuna aspiriin ja ibuprofeen mõlemad suurendavad seedetrakti veritsuse riski, siis tuleks seda kombinatsiooni vältida. Kui siiski südameaspiriini ja ibuprofeeni koos manustamine on vajalik (näiteks arsti soovitusel aspiriin südameinfarkti ennetuseks ning ibuprofeen valu vastu), siis peab aspiriini võtma vähemalt 1 tund enne või vähemalt 8 tundi peale ibuprofeeni võtmist. Vastasel juhul võib ibuprofeen vähendada südameaspiriini efektiivsust. Verd vedeldavatest ainetest on selline koostoime ainult südameaspiriinil, aga mitte näiteks varfariinil. (Whalen jt, 2015).

Madal aspiriini annus (50–325 mg) inhibeerib COX-1 ensüümi ja seeläbi pärsib trombotsüütide agregatsiooni. Teised MSPVA-d, näiteks ibuprofeen seonduvad oma farmakoloogilises toimemehhanismis samuti COX-1 ensüümiga. Erinevus on selles, et aspiriin seondub ensüümiga pöördumatult, teised MSPVA-d pöörduvalt. Oluline on, et aspiriin jõuaks seonduda COX-1 ensüümiga enne ibuprofeeni. Atsetüülsalitsüülhappe poolväärtusaeg vereplasmas on umbes 5–15 minutit, kuid selle metaboliidil salitsüülhappel 2–3 tundi. Toimemehhanism trombotsüütidele avaldub umbes 1 tunni jooksul. Seetõttu on väga oluline, et aspiriini manustataks vähemalt 1 tund enne ibuprofeeni võtmist. Kui ibuprofeeni on juba võetud, siis aspiriini peaks manustama vähemalt 6 tundi peale seda. Nii saab vältida koostoimet, kus üks toimeaine nõrgendab teise toimet, sest sellisel juhul jõuab aspiriin inhibeerida trombotsüütide agregatsiooni pöördumatult. (Shibata jt, 2017, Ravimiomaduste kokkuvõte: Hjertemagnyl ..., 2020).

MSPVA-de ja antiagregantide või antikoagulantide samaaegne kasutamine suurendab seedetrakti ülaosa veritsuse riski mitteselektiivsetega kuni 19 korda (Lanas jt, 2006) ning COX-2 selektiivsetega 4,6 korda (Delaney jt, 2007). Oluline on täheldada, et riski suurus erineb eri

teadusartiklites sõltuvalt sellest, et kas tegu on kokkuvõtva analüüsiga kliinilistest katsetest või arstide ravidokumentide väljavõtetest. Ühel või teisel juhul on seedetrakti veritsus nii MSPVA-de kui ka antikoagulantide võimalik kõrvaltoime ning selle tõttu on tugevalt soovitatav vältida seda ravikombinatsiooni. On leitud, et seedetrakti ülaosa veritsuse juhtumi risk MSPVA-dega on suurem üle 60-aastastel inimestel. Oletatakse, et riski põhjus seisneb selles, et eakatel COX-ensüümi selektiivsus muutub ning prostaglandiinide tase samuti langeb (Masclee jt, 2014:20). Verevedeldajatega on samas seedetrakti veritsuse risk eri vanusegruppides võrreldav. Riskide vähendamiseks kirjutatakse mõnikord raviskeemi gastroprotektiivseid ravimeid (PPI-sid). (Masclee jt, 2014). Eestis on üheks selliseks kombinatsiooniks toimeainet modifitseeritud vabastav preparaat Vimovo, mis sisaldab naprokseeni ja esomeprasooli kombinatsiooni. (Ravimiomaduste kokkuvõte: Vimovo ..., 2020).

Valuravis on aspiriinil teiste MSPVA-dega sarnased kõrvaltoimed (veritsuse risk), aga lisaks võimendab teiste antikoagulantide toimet. Eestis kasutatakse valuravis annuseid 324–500 mg (Ravimiomaduste kokkuvõte: Alka-Seltzer..., 2020, Ravimiomaduste kokkuvõte: Aspirin..., 2020). Kuna aspiriin pikendab veritsusaega, siis ei soovitata seda kasutada hamba eemaldamise järgselt valuravis. Samuti võib aspiriin tekitada ülitundlikkust (nahareaktsioonid, bronhospasm) hinnanguliselt 4% astmaga patsientidest. Nendel patsientidel võib esineda ka ristuvat ülitundlikkust nii MSPVA-de kui ka aspiriini kasutuse suhtes. Seetõttu peaks ristuva ülitundlikkuse korral vältima terve selle grupi ravimeid, välja arvatud paratsetamooli. (Blenkinsopp jt, 2009).

5. NÕUSTAMISJUHEND APTEEKRILE

5.1. Nõustamise teoreetiline alus

Enamasti lubatakse ravim käsimüüki alles siis, kui sellel on tõendatud efektiivsus ja turvalisus patsientidele kergema kättesaadavuse korral. Üks esimesi retseptiravimeid mis käsimüüki lubati oli 1984. aastal ibuprofeen. Sellest ajast saadik on apteegis inimestele vabalt kättesaadavate ravimite hulk oluliselt kasvanud. Lisaks vähendab käsimüügiravimite kasutamine kergemate tervisehäädade korral riikide haigekassade retseptiravimite hüvitamise kulusid. Samas põhjustab käsimüügiravimite parem kättesaadavus võimalikke kõrval- ja koostoimeid. Paljud koostoimed tekivad ka taimsete preparaatidega nagu liht-naistepuna. Patsiendid ei pöördu kõrvaltoimete tekkimisel alati tervishoiutöötajate poole, mis tähendab et neid ei registreerita vastavas andmebaasis. Puudub ülevaade kõrvaltoimetest ja sellest, milliseid käsimüügiravimeid patsient parasjagu kasutab ning kui ohutud need on. (Bond jt, 2003)

Nõustamise juures on väga oluline, et patsiendilt küsitaks infot teda vaevava terviseprobleemi osas. Valu näitel tuleb uurida selle asukohta, intensiivsuse, alguse, kestuse ja lisasümptomite kohta. Samuti peab kindlaks tegema eelnevalt kasutatud ravimid, sh igapäevaselt võetavad ravimid. Need annavad infot patsiendi kaasuvate haiguste kohta, mis aitavad apteekril otsustada parima ravi ja vastunäidustuste üle. Seda eeldusel, et patsiendi kaebusi saab käsimüügiravimitega ravida ega vaja kohest arstile pöördumist. Apteeker soovitab saadud info põhjal patsiendile parima ravimi. Ravimivalikule järgneb kokkuvõte, mis selgitab patsiendile konkreetse ravimi valikut, kuidas see toimib, millal sümptomid taanduma peaks. Samuti ravi kestus - kuidas ja kui kaua ravimit kasutada tuleb. (Volmer jt, 2017).

2019. aastal avaldatud uuringus, kus hinnati apteekri rolli patsientide valuravis käsimüügiravimitega iseravimisel järeldus, et käsimüügi valuvaigistite kasutamise kõrvaltoimete risk oli suurim eakatel ja rasedatel. Õige kasutuse korral on need reeglina patsientidele turvalised. Samas rõhutatakse apteekri olulisust näiteks kroonilise valuga inimeste ravimialases nõustamises, eriti kui neil on puudulik diagnoos ning kasutavad valuvaigisteid regulaarselt pikema aja jooksul. (Perrot jt, 2019).

5.2. Nõuanded seedetrakti veritsuse riski korral

MSPVA-de soovitamisel peab lähtuma ravimi sobivusest patsiendile, näiteks kas patsiendil on esinenud varem seedetrakti- või maohaavandeid. Kui maohaavandi anamneesiga patsient tarvitab kroonilise valu korral MSPVA-sid pikemaajaliselt kui 4 päeva, siis võib teda suunata arsti juurde, et talle kirjutataks välja kombinatsioonpreparaat prootonpumba inhibiitoriga. See vähendab edasise seedetrakti kahjustuse riski. Teine variant on kasutada COX-2 selektiivsemat MSPVA-d, näiteks diklofenaki või tselekoksiibi, eelkõige juhul kui patsiendil pole suurenenud kardiovaskulaarset riski (infarkt, südamepuudulikkus) (Maschlee jt, 2014).

Teine oluline küsimus seedetrakti veritsuse kohapealt on see, kas patsient tarvitab parasjagu antikoagulante (näiteks varfariini). MSPVA kasutus sellisele patsiendile pole küll täiesti vastu näidustatud, kuid suurenenud veritsuse riski tõttu mittesoovitav. Sellisel juhul tuleb eelistada valuravis paratsetamooli või opioide. Kui varfariini kasutaval patsiendil paratsetamool koos kodeiiniga valuravis ei aita, siis võib olla vajalik arstile suunamine. (Ravimiomaduste kokkuvõte: Marevan..., 2020). Sarnaselt ei ole soovitatav kasutada koos kahte verd vedeldavat ravimit (südameaspiriin ja varfariin), kui see pole arsti poolt näidustatud (Ravimiomaduste kokkuvõte: ASA ..., 2019).

5.3. Nõuanded vererõhuravimite tarvitamise korral

Kõik MSPVA-d peale aspiriini võivad tõsta müokardiinfarkti, südamepuudulikkuse, insuldi ja hüpertensiooni riski. Vererõhuravimeid tarvitaval inimesel võivad need ohud veelgi suurened, eriti kui kaasnevad teised südame-veresoonkonna haigused. Kardiovaskulaarne risk korreleerub otseselt COX-2 selektiivsusega, kuid kõik MSPVA-d inhibeerivad suuremal või vähemal määral seda ensüümi, millest ühtlasi tuleneb peamine põletikuvastane toime. Kui võrrelda konkreetsete toimeainete kardiovaskulaarset riski erinevates uuringutes, siis mõningane erinevus seisneb retseptiravimi või käsimüügiravimi tarvitamisel. Taani kohortuuringus ei leitud, et ibuprofeen käsimüügiravimi annustes suurendaks kardiovaskulaarset riski (Lipworth jt, 2004), kuid pikemaajalisel tarvitamisel risk suurenes. Teises kohortuuringus vaadeldi ibuprofeeni retseptiravimit (annuses üle 1200 mg/ päevas) kasutavate südamepuudulikkusega inimeste ravilugu. Uuringus suurenes südamepuudulikkuse või infarkti tõttu hospitaliseerumise või surma risk MSPVA annuse kasvades. Järeldati, et südamepuudulikkusega patsientide puhul peab vältima enamus MSPVA-de kasutust ning

eelistada COX-1 selektiivsemate ravimite (ibuprofeen, naprokseen, ketoprofeen) kasutamist võimalikult lühikest aega väikestes annustes. (Gislason jt, 2009).

Mõlemad ensüümid, nii COX-1 kui ka COX-2 mõjutavad neerude funktsiooni. Üks mõjutab neerude verevarustust läbi nefronite vasodilatatsiooni ja glomelulaarfiltratsiooni suurendamise ning COX-2 mõjutab neerudes vee ja mineraalainete eritumist (Kim jt, 2007). Glomelulaarfiltratsiooni kiirust mõõdetakse kreatiniini määramisega, mida kasutatakse neerufunktsiooni hindamisel. Seega läbi mõlema ensüümi inhibeerimise vähendatakse neerudes prostaglandiinide kaitsvat rolli. See halvendab vererõhuravimite (AKEI, ARB, diureetikumid) toimet, põhjustades võimalikku vererõhu tõusu, hüperkaleemiat, vähenenud naatriumi eritumist, perifeerset turset ja akuutset neerukahjustust. (Moore jt, 2015).

Kõrvaltoimete tekkimine sõltub ravi pikkusest ja päevastest annustest. 1993. aasta kliinilises uuringus analüüsiti 25 halvenenud neerufunktsiooni ja hüpertensiooniga eakat patsienti, kes kasutasid ühtlasi diureetikumi. Nad kasutasid 7 päeva tavaannuses kas ibuprofeeni, paratsetamooli või aspiriini ning hiljem võetud vererõhu- ja neerunäitajatel polnud kliiniliselt erinevat tulemust. (Furey jt, 1993).

5.4. Nõuanded raseda ravimikasutuse korral

Üldreegel on, et raseduse ajal tohib valu ja palaviku korral käsimüügist kasutada vaid paratsetamooli (Ravimiomaduste kokkuvõte: Pamol..., 2019). Ibuprofeeni võib äärmise vajaduse korral kasutada lühiajaliselt võimalikult väikeses annuses 1. ja 2. trimestril. Seejuures 3. trimestril on ibuprofeeni kasutus täielikult vastunäidustatud. (Ravimiomaduste kokkuvõte: Ibustar ..., 2018). Ka rasedate naiste kohortuuring toetab ravimi omaduste kokkuvõtetes avaldatud infot – paratsetamooli kasutus sõltumata ravipikkusest ei mõjutanud nurisünnituse riski üldse, aga MSPVA-de kasutamine, eelkõige pikemalt kui 7 päeva, tõstis nurisünnituse ja raseduse katkemise riski 1. trimestril oluliselt. Kõige suurem nurisünnituse oht oli siis, kui MSPVA-d kasutati lapse eostamise perioodil. Prostaglandiinid on olulised embrüo kinnitumisel emakale ning MSPVA-de põhjustatud prostaglandiinide inhibeerimine perifeersetes kudedes (võrdluseks paratsetamool inhibeerib neid kesknärvisüsteemis) kahjustab embrüot, põhjustades võimalikku raseduse katkemist. Seetõttu peaks ibuprofeeni ja sarnase toimemehhanismiga (ka COX-2 selektiivsete) ravimite kasutamist rangelt vältima ning

kasutama valu ja palaviku korral paratsetamooli. Ühtlasi peaks rasedumist üritav naine kasutama pigem paratsetamooli, et vähendada raseduse katkemise ohtu. (Li jt, 2003).

2019. aastal avaldatud ülevaateartikkel analüüsis seniste uuringute põhjal rasedate valuravi algoritmi. See kattub soovitusetega, mis on Eesti SPC-lehtedel kirjas. Üldine skeem on, et esimene variant on paratsetamool lootele turvalise ohutusprofili ja pikaajalise kogemuse tõttu. Kuigi kirjanduse järgi võib MSPVA-sid 1. ja eriti 2. trimestri ajal kasutada, siis peaks vältima kasutust raseduse katkemise riski tõttu eelkõige 1. trimestril. MSPVA-de ning aspiriini kasutamine 3. trimestri ajal on vastunäidustatud, kuna võib ühtlasi sulgeda loote vereringe (ehk arterioosjuha) enneaegselt. Prostaglandiinid põhjustavad ka emaka kokkutõmbeid ning nende inhibeerimine lükkab edasi sünnituse algust, ohustades rasedust (Ritter jt, 2019). Seega on raseduse 2. trimester ainus periood, mil lühiajaline MSPVA kasutus on paratsetamooli ebaefektiivsuse korral lubatud. (Black jt, 2019). 2019. aastal avaldatud süstemaatilises ülevaates ei leitud MSPVA-de lühiajalise kasutuse korral lootele ohtlikke kõrvaltoimeid (Dathe jt, 2019).

Opioide (sh kodeiini) tohib kasutada ideaalse ravimikasutuse korral vaid lühikest aega väikestes annustes, välja arvatud 3. trimestril. Lühikeste ravikuuride ajal on nende risk lootele vähene või puudulik. Opioidide peamine risk on kiire sõltuvuse teke ja pikaajalise kasutuse korral loote ja hiljem vastsündinu füüsiline sõltuvus, sest need ravimid läbivad platsentabarjääri. Samuti on keelatud opioidide kasutus imetamise ajal. Suure sõltuvuse riski tõttu peaks opioidide kasutust nii rase kui ka rinnapiimaga imetav naine vältima. Sarnaselt MSPVA-dele on opioidide kasutus vastunäidustatud 3. trimestri ajal. Täiendava opioidide või MSPVA-de kasutuse (sh aspiriini) määrab siiski ämmaemand või arst, kontrollides pidevalt raseda ravimikasutust. Apteeker peab rasedat võimalikest riskidest informeerima juhul, kui too siiski ostab MSPVA või opioidi sisaldava käsimüügiravimi. (Black jt, 2019).

6. ARUTELU

MSPVA-de peamised kõrvaltoimed on seotud seedetrakti ülaosaga (mao- ja kaksteistsõrmiksoole veritsus ning haavandi teke) ja kardiovaskulaarsete (infarkti, insuldi, südamepuudulikkuse ja kõrgvererõhutõve) riskide suurenemisega. Erandlik on paratsetamool, millel puudub põletikuvastane toime ega põhjusta maohaavandeid, kuid suuremates annustes põhjustab maksakahjustust.

Lisaks erineb kõrvaltoimete profiil sõltuvalt toimeainest. Konkreetne erinevus sõltub sellest, kumba ensüümi toimeaine rohkem inhibeerib, kas COX-1 või COX-2. Näiteks on naprokseenil madalam kardiovaskulaarne risk kui ibuprofeenil, sest see on rohkem COX-1 selektiivne. Seega peab ravimi valikul kaaluma inimese kaasuvaid haiguseid, eeldusel et apteeker selle info inimeselt saab. Apteekri tööd lihtsustab ka retseptuur, kus on näha konkreetne diagnoos. Samas peab arvestama, et rühmaspetsiifilised kõrvaltoimed kehtivad kõikidele MSPVA-dele (v.a. paratsetamool), sest kõik MSPVA-d inhibeerivad mingil määral COX-2 ensüümi, millest tuleneb nende farmakoloogiline toime.

Konkreetsed südame-veresoonkonna ravimid, mille vahelisi koostoimeid MSPVA-dega kirjeldati on antikoagulandid, trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid (aspiriin) ja erinevad vererõhuravimid (AKEI-d, ARB-id, diureetikumid). Olulisemad koostoimed on veritsuse riski suurenemine (antiagregantide, antikoagulantidega) ja vererõhuravimitega (AKE-inhibiitorid, ARB-id, diureetikumid) tekkiv akuutne neerupuudulikkus, hüperkaleemia, tursete teke, osaline vererõhutõus. Samuti kirjeldati MSPVA-dega seotud vastunäidustusi, milleks on näiteks olemasolev seedetrakti kahjustus või kaasuvad haigused (raske südamepuudulikkus või neerupuudulikkus).

Mainitud riske saab apteeker vähendada läbi nõustamise. Seedetraktiga seotud riske vähendatakse, kui patsiendile soovitada valu vastu paratsetamooli eraldi või kombinatsioonis kodeiiniga. Kui inimesel on krooniline valu ja anamneesis seedetrakti haavand, siis saab apteeker informeerida teda Vimovo retseptiravimi olemasolust, mis sisaldab temale magu kaitsvat ja valu leevendavat toimeainet prolungeeritult vabanevas tablettis. Kui patsient saab valuleevendust ainult MSPVA kasutamisest, siis peab rõhutama võimalikult lühiajalise ravikuuri olulisust, ennetamaks haavandi või seedetrakti veritsuse teket. Vältima peab sellisele patsiendile valuvaigistina aspiriini soovimisest, sest see tõstab veritsuse riski. Samuti kaaluda ettevaatlikkusega MSPVA-de soovitamist juhul, kui patsient kasutab antikoagulante või

antiagregante. Kui näidustus seda lubab ja patsiendil on suure tõenäosusega olemasolev seedetrakti haavand, siis võib apteeker soovitada sellisele patsiendile käsimüügist kahenädalast PPI ravi, kuid kindlasti peab rõhutama arstile minemise olulisust.

Apteeker saab kardiovaskulaarseid riske vähendada, rõhutades nõustamisel vererõhuravimeid tarvitavale patsiendile võimalikult lühiajalise MSPVA kuuri olulisust, sest pikem kasutus võib halvasti mõjutada tema mineraalainete taset ja neerude tööd. Kui tegu on patsiendiga, kes on juba pikaajaliselt MSPVA-sid kasutanud, siis võib nõustamise käigus lisada, et igaks juhuks tasub regulaarselt arsti juures neerunäitajaid ja mineraalainete sisaldust kontrollida lasta. Seda eriti juhul, kui vererõhuravimeid tarvitav patsient kasutab täiendavalt südamepuudulikkuse ravis beetablokaatoreid ning lingudiureetikume, sest hüpertensiooni ja südamepuudulikkusega patsiendil on koostoime risk MSPVA-dega kõige suurem. Võimalusel saab apteeker soovitada patsiendile lokaalset valuravi, eriti kui inimesel on palju kaasuvaid haigusi.

Uurimisprobleemid lahendati ning selle kasu eriala praktikale avaldub teadmistes patsiendi parema nõustamise osas. Kirjanduse ülevaate põhjal koostati autori poolt MSPVA-de valuravi nõustamise tabel (vt Lisa 1). Edaspidi vajab uurimist küsimus, et milline valuravi skeem on lisaks ohutusele kõige tõhusam inimese valu leevendamisel. Osteoartroosi ravis kasutatav paratsetamool pole eraldi kasutatuna kuigi efektiivne valu leevendamisel, kuid efektiivsust lisab kombinatsioon kodeiiniga. Teisalt ohutuse ja kõrvaltoimete vähendamise vaatepunktist sobivad hästi lokaalsed MSPVA-d. Nende kasutamine vähendab süsteemsete kõrvaltoimete ohtu, sest need kumuleeruvad peamiselt põletikulises liigesevõides ega põhjusta nii kõrget plasmakontsentratsiooni veres nagu suukaudsed MSPVA-d.

Patsiendi nõustamisel tuleb arvestada samaaegselt valuravi efektiivsust ja turvalisust, kaaludes hoolikalt mõlemat. Näiteks seatakse paratsetamool turvalisuse tõttu valuravi skeemides esikohale, kuid see ei leevenda põletikku, mis mängib vähemalt osalist rolli valu tekkimisel. Paratsetamool toimib peamiselt kesknärvisüsteemis asuvale COX-ensüümile, mistõttu leevendab see efektiivselt palavikku ja peavalu. See toimemehhanism selgitab nõrgemat valuvaigistavat toimet mujal kehas võrreldes teiste MSPVA-dega. Samuti ei leevenda paratsetamool efektiivselt osteoartroosi liigesevalu, mis mõjutab vananedes aina enam inimesi. Kui patsiendi valu ei leevene, siis suure tõenäosusega manustab ta iseravimisel suuremaid annuseid või vahetab ravimit. Teisalt ei tohiks paratsetamooli kasutegurit alahinnata, eriti kui inimesel on kaasuvad haigused mis välistavad MSPVA-d. Seega on ohutus ja efektiivsus mõlemad olulised faktorid, mida ravimi valimisel arvestada ning vajab edasist uurimist.

JÄRELDUSED

1. MSPVA-de peamised kõrvaltoimed on mao- ja kaksteistsõrmiksoole veritsus ning haavandi teke. Südame-veresoonkonna kõrvaltoimed (müokardiinfarkt, insult, südamepuudulikkus, hüpertensioon) on peamiselt seotud COX-2 selektiivsete ravimitega (rohkem tselekoksiib, etorikoksiib, vähem diklofenak). Kõrvaltoimete risk suureneb ravikuuri pikkuse ja eelkõige ravimi annuse kasvades. Minimaalne risk on kuni nädalase ravi korral terapeutilistes analgeetilistes annustes. Samuti suureneb risk eakatel, kellel on juba kõrgenenud risk erinevateks südame-veresoonkonna haiguste tekkeks. Mõnevõrra erandlik toimeaine on naprokseen, millel on väiksem risk südame-veresoonkonnale kui teistel MSPVA-del, seda eelkõige suuremates annustes võrrelduna ibuprofeeni ja diklofenakiga.

2. MSPVA-de koostoimed SV-ravimitega sõltuvad konkreetsest ravimirühmast. Kliiniliselt oluline koostoime on antikoagulantide, antiagregantide (südameaspiriini) ja vererõhuravimitega. Veritsuse riski tõstab antikoagulandi või südameaspiriini samaaegne kasutamine MSPVA-ga. On teatatud südameaspiriini ja ibuprofeeni vahelisest koostoimest, kus ibuprofeen vähendab aspiriini verd vedeldavat toimet. Seetõttu peaks aspiriini võtma tund aega enne ibuprofeeni. Samas pole teada, kui kliiniliselt olulise koostoimega on tegu, eriti lühiajalise ibuprofeeni manustamise korral. Vererõhuravimitega (AKEI, ARB, diureetikumid) kasutades võib MSPVA põhjustada akuutset neerupuudulikkust, hüperkaleemiat, perifeerset turset ja tõsta mõningal määral (~5 mm/Hg) vererõhku. Selline vererõhutõus avaldub 1 nädala või pikema samaaegse ravi korral.

3. Kui patsiendil on varem esinenud mao- või kaksteistsõrmiksoole haavandeid, kuid hetkel haavand puudub, siis MSPVA täiesti vastunäidustatud pole. Sellisel juhul peab ravikuur olema lühiajaline ja väikseimas terapeutilises annuses. MSPVA kasutust ei tohiks soovitada siis kui haavand tekkis MSPVA kasutamise tagajärjel. Sellisel juhul tuleb eelistada paratsetamooli eraldi või koos kodeiiniga. Kui see kombinatsioon seedetrakti veritsuse anamneesiga patsiendile leevendust ei paku, siis tasub suunata ta arsti juurde, et arst kirjutaks vajadusel kombinatsioonravi koos PPI-ga. Seda eriti kahtluse korral, et patsient on varem PPI-sid kasutanud. Tungivalt peab vältima MSPVA kombinatsiooni südameaspiriini, varfariini jt veritsuse riski tõstvate ainetega.

4. Vererõhuravimeid kasutav inimene ei tohiks samaaegselt kasutada regulaarselt MSPVA-sid, sest need vähendavad vererõhuravimite (AKEI, ARB, diureetikumid) toimet, suurendavad akuutse neerupuudulikkuse, perifeersete tursete ja hüperkaleemia tekkeriski ning tõstavad mõningal määral vererõhku. Lühiajalise, kuni 7 päevase kuuri, ja terapeutiliste raviannuste korral ei suurene kardiovaskulaarne risk praktiliselt üldse. Samas pikaajaline ravi, eriti kaasuva südamepuudulikkusega patsiendil tõstab hospitaliseerumise ja surma riski. Kõik MSPVA-d suurendavad (sõltuvalt COX-2 selektiivsusest) kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid, eriti kaasuvate SV-haiguste korral.

Seega peab vererõhuravimeid tarvitava patsiendi MSPVA ravikuur olema võimalikult lühiajaline. Pikaajalise ravi korral peab arst laskma mõõta neerunäitajate ja elektrolüütide taset, välistamaks võimalikku neerukahjustust.

5. Raseda valuravi esimene valik on alati paratsetamool, sest selle kõrvaltoimete profiil on emale ja lootele turvalisem kui teistel MSPVA-del ning paratsetamoolil on rasedate valuravis pikk kliiniline kogemus. Uuringutes pole leitud aine teratogeenset ega lootele kahjulikku toimet. Paratsetamooli kasutus ei tõsta raseduse katkemise riski.

MSPVA-d on täiesti vastunäidustatud 3. trimestril, sest võivad põhjustada loote arterioosjuha enneaegset sulgust, lükata edasi sünnitustegevust ning kahjustada loodet. Osades uuringutes leitakse, et MSPVA-de kasutamine 1. trimestril võib suurendada raseduse katkemise riski (prostaglandiinidel on oluline roll embrüo emakale kinnitumisel). Seda riski ei kinnita siiski kõik uuringud. Üldiselt soovitatakse lühiajalisi MSPVA kuure 1.-2. trimestril vaid siis, kui paratsetamooli valuravi pole piisav. Apteeker võib SPC info alusel soovitada lühiajalist ravi võimalikult väikse annusega patsiendi äärmisel vajadusel, kuid reeglina soovitab MSPVA-d rasedale ämmaemand või arst, kellel on parem võimalus raseda ravimikasutust jälgida. Hiljutistes süstemaatilistes ülevaadetes pole leitud 2. trimestri lühiajalisel kasutusel lootele ohtlikke kõrvaltoimeid.

6. Osteoartroos on enam levinud liigesehaigus Eestis ja mujal maailmas. Eesti Reumatoloogia Seltsi ravijuhendi alusel on esimene ravim üldiselt paratsetamool üksi või kombinatsioonis kodeiiniga. Teine variant on MSPVA, kuid ülima ettevaatlikkusega tuleb suhtuda ravisse inimesel, kellel on kaasuv seedetraktihaavand, südamepuudulikkus, neerupuudulikkus või kõrgvererõhutõbi. Erinevad uuringud näitavad lokaalsete põletiku- ja valuvastaste geelide ning salvide efektiivsust osteoartroosi sümptomaatilises ravis. Paikne diklofenaki ravimvorm

kumuleerub liigesevõidesse ega põhjusta tänu madalamale maksimaalsele plasmakontsentratsioonile (võrreldes süsteemse ravimvormiga) nii palju kõrvaltoimeid.

Kuna uuringud näitavad taimsete ekstraktide efektiivsust OA tingitud põlvevalu vähendamisel, siis tasub kaaluda ka erinevate apteegis müüdavate taimsete kuuma- ja külmageelide soovitamist, mis stimuleerivad vereringet või vastupidi, ahendavad perifeerseid veresooni. OA valu vastu on kõige rohkem tõenduspõhisust mägiarnikal, kapsaitsiinil ja varemerohul. Kokkuvõttes tasub apteekril soovitada paikseid ravimvorme liigesevalu korral eriti eakatele, kellel on sageli mitu kaasuvat haigust.

KASUTATUD KIRJANDUS

ATC puu. Ravimiamet.

<https://www.ravimiregister.ee/default.aspx?pv=HumRavimid.ATCPuu> (30.11.2019)

Atchison, J.W., Herndon, C.M., Rusie, E. (2013). NSAIDs for Musculoskeletal Pain Management: Current Perspectives and Novel Strategies to Improve Safety. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 19(9), 1–19. DOI: [10.18553/jmcp.2013.19.s9.1](https://doi.org/10.18553/jmcp.2013.19.s9.1)

Birkenfeldt, R. (2013). Osteoartroosi ravijuhend Eestis. *Eesti arst*, 92(Lisa1):1–40. 24.11.2019) https://www.kliinikum.ee/infokeskus/mk_files/ravijuhis.php?juhise=3161

Black, E., Khor, K. E., Kennedy, D., Chutatape, A., Sharma, S., Vancaillie, T., Demirkol, A. (2019). Medication Use and Pain Management in Pregnancy: A Critical Review. *Pain Practice*. DOI: [10.1111/papr.12814](https://doi.org/10.1111/papr.12814)

Blenkinsopp, A., Paxton, P., Blenkinsopp, J. (2009). *Sümptomite käsitlemine apteegis: levinud haiguste kirjeldused ja leevendamise võimalused*. Chichester: Wiley-Blackwell.

Bond, C., Hannaford, P. (2003). Issues related to monitoring the safety of over-the-counter (OTC) medicines. *Drug Safety*. 26(15), 1065–1074. DOI: [10.2165/00002018-200326150-00001](https://doi.org/10.2165/00002018-200326150-00001)

Cairns, J. A. (2007). The coxibs and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A current perspective on cardiovascular risks. *Canadian Journal of Cardiology*, 23(2), 125–131. DOI: [10.1016/s0828-282x\(07\)70732-8](https://doi.org/10.1016/s0828-282x(07)70732-8)

Cameron, M., Chrubasik, S. (2013). Topical herbal therapies for treating osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. DOI: [10.1002/14651858.cd010538](https://doi.org/10.1002/14651858.cd010538)

Dathe, K., Hultsch, S., Pritchard, L.W., Schaefer, C. (2019). Risk estimation of fetal adverse effects after short-term second trimester exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a literature review. *European Journal of Clinical Pharmacology*. DOI: [10.1007/s00228-019-02712-2](https://doi.org/10.1007/s00228-019-02712-2)

Delaney, J.A., Opatry, L., Brophy, J.M., Suissa, S. (2007). Drug-drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *Canadian Medical Association Journal*, 177(4), 347–351. DOI: [10.1503/cmaj.070186](https://doi.org/10.1503/cmaj.070186)

Derry, S., Moore, R.A., Gaskell, H., McIntyre, M., Wiffen, P.J. (2015). Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. DOI: [10.1002/14651858.CD007402.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007402.pub3)

Dong, Y.-H., Chang, C.-H., Wu, L.-C., Hwang, J.-S., Toh, S. (2018). Comparative cardiovascular safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with hypertension: a population-based cohort study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84(5), 1045–1056 DOI: [10.1111/bcp.13537](https://doi.org/10.1111/bcp.13537)

Fosbol, E. L., Folke, F., Jacobsen, S., Rasmussen, J. N., Sorensen, R., Schramm, T. K., ... Gislason, G. H. (2010). Cause-Specific Cardiovascular Risk Associated With Nonsteroidal

Antiinflammatory Drugs Among Healthy Individuals. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 3(4), 395–405. DOI: [10.1161/CIRCOUTCOMES.109.861104](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.109.861104)

Fournier JP., Sommet, A., Durrieu, G., Poutrain JC., Lapeyre-Mestre, M., Montastruc, JL. (2014). Drug interactions between antihypertensive drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents: a descriptive study using the French Pharmacovigilance database. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 28(2), 230–235. DOI: [10.1111/fcp.12014](https://doi.org/10.1111/fcp.12014)

Furey, S.A., Vargas, R., McMahon, F.G. (1993). Renovascular effects of nonprescription ibuprofen in elderly hypertensive patients with mild renal impairment. *Pharmacotherapy*, 13(2) 143–148 DOI: [10.1002/j.1875-9114.1993.tb02699.x](https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1993.tb02699.x)

Gislason, G.H., Rasmussen, J.N., Abildstrom, S.Z., Schramm, T.K., Hansen, M.L., Fosbol, E.L., Sorensen, R., Folke, F., Buch, P., Gadsboll, N., Rasmussen, S., Poulsen, H.E., Kober, L., Madsen, M., Torp-Pedersen, C. (2009). Increased Mortality and Cardiovascular Morbidity Associated With Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Chronic Heart Failure. *Archives of Internal Medicine*. 169 (2), 141. DOI: [10.1001/archinternmed.2008.525](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.525)

Kearney PM., Baigent, C., Godwin, J., Halls, H., Emberson JR., Patrono, C. (2006). Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 331(7553), 1302–1308. DOI: [10.1136/bmj.332.7553.1302](https://doi.org/10.1136/bmj.332.7553.1302)

Kim, S., Joo, K.W. (2007). Electrolyte and Acid-Base Disturbances Associated with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Electrolyte & Blood Pressure*. 5(2), 116. DOI: [10.5049/EBP.2007.5.2.116](https://doi.org/10.5049/EBP.2007.5.2.116)

Klotz, U. (2009). Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metabolism Reviews*, 41(2), 67–76. DOI: [10.1080/03602530902722679](https://doi.org/10.1080/03602530902722679)

Lanas, A., Rodriquez, LA., Arroyo, MT., Gommolon, F., Feu, F., Gonzalez-Perez, A., Zapata, E., Bastida, G., Rodrigo, L., Santolaria, S., Güell, M., de Argila, CM., Quintero, E., Borda, F., Pigue, JM. (2006). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*, 55(12), 1731–1738. DOI: [10.1136/gut.2005.080754](https://doi.org/10.1136/gut.2005.080754)

Li, D.-K., Liu, L., Odouli, R. (2003). Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ*, 327(7411), 368–0. DOI: [10.1136/bmj.327.7411.368](https://doi.org/10.1136/bmj.327.7411.368)

Lipworth, L., Friis, S., Blot, W.J., McLaughlin, J.K., Mellekjaer, L., Johnsen, S.P., Norgaard, B., Olsen, J.H. (2004). A Population-based cohort study of mortality among users of ibuprofen in Denmark. *American Journal of Therapeutics*, (11), 156–163. DOI: [10.1097/00045391-200405000-00002](https://doi.org/10.1097/00045391-200405000-00002)

Lucas, G. N. C., Leitão, A.C.C., Alencar, R.L., Xavier, R.M.F., Daher, E.D.F., Silva Junior, G.B.(2018). Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Brazilian Journal of Nephrology*. DOI: [10.1590/2175-8239-jbn-2018-0107](https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0107)

Machado, GC., Maher, CG., Ferreira, PH., Pinheiro, MB., Christine Lin, C-W., Day, RO., McLachlan, AJ., Ferreira, ML. (2015). Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*, 350, 1225. DOI: [10.1136/bmj.h1225](https://doi.org/10.1136/bmj.h1225)

Major Side Effects of NSAIDs & COX-2 Selective Inhibitors. (2017). Tulane University School of Medicine, Louisiana
https://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/nsaid_side_effects

Masclee, GM., Valkhoff, VE., Coloma, PM., de Ridder, M., Romio, S., Schuemie, MJ., Herings, R., Gini, R., Mazzaglia, G., Picelli, G., Scotti, L., Pedersen, L., Kuipers, EJ., van der Lei, J., Sturkenboom, MC. (2014). Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology*, 147(4), 784–792. DOI: [10.1053/j.gastro.2014.06.007](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.06.007)

Moore, N., Pollack, C., Butkerait, P. (2015). Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 1061. DOI: [10.2147/TCRM.S79135](https://doi.org/10.2147/TCRM.S79135)

Ng, R. (2015). *Drugs: From discovery to approval. 3. ed.* New Jersey: Wiley Blackwell

Ogata, T., Ideno, Y., Akai, M., Seichi, A., Hagino, H., Iwaya, T., Hayashi, K. (2018). Effects of glucosamine in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Rheumatology*, 37(9), 2479–2487. DOI: [10.1007/s10067-018-4106-2](https://doi.org/10.1007/s10067-018-4106-2)

Ohutusalaane teave. Diklofenak – uued vastunäidustused ja hoiatused pärast Euroopa Ravimiameti kardiovaskulaarse ohutuse hinnangut (2013). Ravimiamet.
<http://www.ravimiamet.ee/sites/default/files/Diklofenak%20-%20ohutusalaane%20teave.pdf>

Palmer, R., Weiss, R., Zusman, R.M., Haig, A., Flavin, S., MacDonald, B. (2003). Effects of nabumetone, celecoxib, and ibuprofen on blood pressure control in hypertensive patients on angiotensin converting enzyme inhibitors. *American Journal of Hypertension*. 16(2), 135–139. DOI: [10.1016/s0895-7061\(02\)03203-x](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(02)03203-x)

Payne, R.A. (2012). Cardiovascular risk. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 74(3), 396–410. DOI: [10.1111/j.1365-2125.2012.04219.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04219.x)

Perrot, S., Cittee, J., Louis, P., Quentin, B., Robert, C., Milon, J-Y., Bismut, H., Baumelou, A. (2019). Self-medication in pain management: The state of the art of pharmacists' role for optimal Over-The-Counter analgesic use. *European Journal of Pain*. DOI: [10.1002/ejp.1459](https://doi.org/10.1002/ejp.1459)

Rang, H.P., Ritter, J.M., Flower, R.J., Henderson, G. (2016). *Rang & Dale's Pharmacology. 8th Edition.* Amsterdam: Elsevier Ltd.

Rannou, F., Pelletier, JP., Martel-Pelletier, J. (2016). Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 45(4). DOI: [10.1016/j.semarthrit.2015.11.007](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.007)

Ravimiameti statistika aastaraamat. (2018). Ravimiamet. Tartu.
https://ravimiamet.ee/sites/default/files/ravimiamet_aastaraamat_2018.pdf (24.11.2019)

Ravimiomaduste kokkuvõte: ALKA-SELTZER, 324 mg kihisevad tabletid (2020). Ravimiamet. https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1003644.pdf

Ravimiomaduste kokkuvõte: Arthryl, 1,2 g suukaudse lahuse pulber (2020). Ravimiamet. https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1029035.pdf

Ravimiomaduste kokkuvõte: ASA Krka, 75 mg gastroresistentsed tabletid (2019). Ravimiamet. https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1709502.pdf

Ravimiomaduste kokkuvõte: Aspirin, 500 mg tabletid (2020). Ravimiamet. https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1000922.pdf

Ravimiomaduste kokkuvõte: Diclac 5%, 50 mg/g geel (2020). Ravimiamet. https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1762680.pdf

Ravimiomaduste kokkuvõte: Fastum, 2,5% geel (2016). Ravimiamet. https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1225156.pdf

Ravimiomaduste kokkuvõte: Glucosamine Pharma Nord, 400 mg kõvakapslid (2015). Ravimiamet. https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1183698.pdf

Ravimiomaduste kokkuvõte: Hjertemagnyl, 75 mg/10,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid (2020). Ravimiamet. https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1275690.pdf

Ravimiomaduste kokkuvõte: Ibustar, 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid (2018). Ravimiamet. https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1489495.pdf

Ravimiomaduste kokkuvõte: Marevan, 3 mg tablett (2020). Ravimiamet. https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1008335.pdf

Ravimiomaduste kokkuvõte: Pamol, 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid (2019). Ravimiamet. https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1115266.pdf

Ravimiomaduste kokkuvõte: Vimovo, 500 mg/20 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad tabletid (2020). Ravimiamet. https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1437791.pdf

Ravimistatistika. (2016). Ravimiamet. Tartu. <http://pxweb.tai.ee/esf/pxweb2008/Database/Ravimistatistika/01Ravimistatistika/ATCinfo.htm#moisted> (24.11.2019).

Ritter, J.M., Flower, R., Henderson, G., Loke, Y.K., MacEwan, D., Rang, H.P. (2019). *Rang & Dale's Pharmacology. 9th Edition*. Amsterdam: Elsevier Ltd.

Rodriguez-Merchan, E. C. (2018). Topical therapies for knee osteoarthritis. *Postgraduate Medicine*, 1–6. DOI: [10.1080/00325481.2018.1505182](https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1505182)

Rodriquez LA, G., Tolosa L, B. (2007). Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology*, 132, 498–506 DOI: [10.1053/j.gastro.2006.12.007](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.12.007)

Scarpignato, C., Lanus, A., Blandizzi, C., Lems, W.F., Hermann, M., Hunt R.H. (2015). Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert

consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Medicine*, 13(1). DOI: [10.1186/s12916-015-0285-8](https://doi.org/10.1186/s12916-015-0285-8)

Shibata, K., Akagi, Y., Nozawa, N., Shimomura, H., Aoyama, T. (2017). Influence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on aspirin's antiplatelet effects and suggestion of the most suitable time for administration of both agents without resulting in interaction. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, 3(1). DOI: [10.1186/s40780-017-0078-7](https://doi.org/10.1186/s40780-017-0078-7)

Ungprasert, P., Cheungpasitporn, W., Crowson, C.S., Matteson, E.L., (2015). Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *European Journal of Internal Medicine*. 26(4), 285–291. DOI: [10.1016/j.ejim.2015.03.008](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.03.008)

Volmer, D., Teder, K., Matto, V., Raal, A. (2017). *Praktiline sotsiaalfarmaatsia: ravimsuhtlemine apteegis*. Õpik kõrgkoolidele. Tartu: Tartu Ülikooli Kirjastus.

Whalen, K., Finkel, R., Panavelil, T.A. (toim)(2015). *Pharmacology. 6.ed.* Florida: Wolters Kluwer.

Zhu, L., Zhang, Y., Guo, Z., Wang, M. (2020). Cardiovascular Biology of Prostanoids and Drug Discovery. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. DOI: [10.1161/atvbaha.119.313234](https://doi.org/10.1161/atvbaha.119.313234)

Zhu, X., Sang, L., Wu, D., Rong, J., Jiang, L. (2018). Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 13(1). DOI: [10.1186/s13018-018-0871-5](https://doi.org/10.1186/s13018-018-0871-5)

Lisa 1. MSPVA-de valuravi skeem kirjanduse ülevaate põhjal. (Valdson, 2021).

<i>Terviseprobleem/ patsient</i>	<i>Esmavaliku ravim</i>	<i>Muud variandid</i>	<i>Käsimüügi näidisannus</i>	<i>Oluline</i>
Eakas, 65+ patsient	Kaalu patsiendi riske/ haiguseid, paratsetamool	Kardiovaskulaarne risk: COX-1 selektiivsem toimeaine Maohaavandi risk: COX-2 selektiivsem toimeaine/ paratsetamool, PPI lühiajaliselt	Naprokseen 275 mg, 1 tbl iga 8–12 h järel, max 3x ööpäevas Diklofenak 12,5 mg, max 6x ööpäevas	Võimalikult lühiajaline ravi , Kroonilise valu korral arsti juurde
Südame- puudulikkus (kasutab lingudiureetikume)	Paratsetamool	COX-1 selektiivsem toimeaine lühiajaliselt (naprokseen)	Naprokseen 275 mg 1 tbl iga 8-12 h järel (max 3x ööpäevas)	Võimalikult lühiajaline ravi , Kroonilise valu korral arsti juurde
Antikoagulantide kasutus	Paratsetamool	Arsti soovitusel tohib MSPVA + südameaspiriini, aga tõstab veritsuse riski – lühiajaline ravi	Südameaspiriin (75 mg) 1-2 h enne või 8 h peale ibuprofeeni	Konsulteerida arstiga MSPVA + südameaspiriini samaaegse ravi osas, pigem vältida
Osteoartroos/ täpsustamata liigesevalu	Lokaalne MSPVA	Toidulisandid (sh glükoosamiin), sooja-külmageelid, kui lokaalne ravi ei aita siis lühiajaline süsteemne MSPVA ravi	Lokaalne ravi: Diklofenaknaatrium geel 2x päevas Süsteemne ravi: Ibuprofeen 400 mg (max 3x ööpäevas)	Kroonilise valu korral arsti juurde, reuma kahtlus
Raseda valuravi	Ohutuim on paratsetamool	1.-2. trimestril MSPVA arsti/ämmaemanda soovitusel, lühiajaliselt 2. trimestril kõige väiksem oht	Paratsetamool 500 mg, 1–2 tbl iga 4–6 h järel, max 8 tbl ööpäevas.	3. trimestril EI TOHI MSPVA-sid kasutada - lükkab edasi sünnitust, lootele kahjulik
Anamneesis maohaavand	Paratsetamool	1) COX-2 selektiivsem toimeaine (diklofenak), 2) paratsetamool+kodeiin, 3) MSPVA+PPI (arstiretsept) 4) <u>lühiajaliselt</u> PPI käsimüügist	MSPVA: Diklofenak 12,5 mg, max 6x ööpäevas PPI: Pantoprasool 20 mg, 1 tbl 30 min enne sööki	Krooniliste maokaebuste korral arsti juurde, arst võib kirjutada MSPVA+PPI või koksibi retsepti