

# FANS E RISCHIO DI EVENTI CARDIOVASCOLARI

*F. Marsico, S. Paolillo, P. Perrone Filardi*

**Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate,  
Università degli Studi Federico II di Napoli.**

I Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) sono una classe di farmaci molto utilizzata, forse la più diffusa al mondo, vista la sua efficacia nel trattamento del dolore in svariate patologie. In molti Paesi (ad esempio Stati Uniti, Germania, Svezia, Spagna e altri), alcuni di questi farmaci (soprattutto ibuprofene, naprossene e diclofenac) possono anche essere acquistati “over the counter” in supermercati, stazioni di servizio e negozi di vicinato senza prescrizione medica, né il parere di un esperto sul loro uso o su potenziali effetti collaterali<sup>1</sup>. In pazienti con malattie infiammatorie sistemiche (SID), i FANS svolgono un ruolo importante come analgesici ed antinfiammatori<sup>2,3</sup>. Tuttavia, oggi i FANS sono meno utilizzati in pazienti affetti da malattie infiammatorie sistemiche come trattamento di prima linea, a causa della loro incapacità di controllare la progressione della malattia e per alcuni effetti collaterali, soprattutto a livello gastrointestinale<sup>4</sup> e cardiaco<sup>5</sup>. Lo scopo di questo documento è quello di rivedere il profilo degli effetti collaterali dei FANS e, in particolare, indagare sulle conseguenze CardioVascolari (CV) legate all’uso dei FANS nella pratica clinica.

## **Meccanismi d’azione e profilo degli effetti collaterali**

I FANS inibiscono le due forme riconosciute di ciclo-ossigenasi, ossia COX-1 e COX-2, bloccando la biosintesi di prostaglandine e prostaciclina<sup>6</sup>. Inibendo la COX-1, i FANS, come l’aspirina, riducono la produzione di trombossano, il che contribuisce al loro effetto antiaggregante. Inibendo in maniera più efficace la COX-2, altri FANS, come ibuprofene, naprossene, diclofenac ed altri inibitori selettivi della COX-2, noti come “coxib”, hanno effetti antinfiammatori, antipiretici e analgesici relativamente maggiori<sup>7</sup>. Il profilo degli effetti avversi dei FANS non selettivi include principalmente il sanguinamen-

to, soprattutto a livello gastrointestinale, che si ritiene sia dovuto ad un'irritazione gastrica, ad effetti antiaggreganti e ad una ridotta riparazione della mucosa mediata dalla prostaglandina<sup>8</sup>.

In maniera generale, la COX-1 si esprime in molti tessuti, mentre la COX-2 è indotta principalmente da infiammazione e in risposta alle sollecitazioni di taglio sui tessuti endoteliali<sup>9</sup>. Così, la maggior parte degli effetti collaterali gastrointestinali dei FANS sono dovuti all'inibizione della COX-1, mentre i FANS, che inibiscono la COX-2 in maniera selettiva, potrebbero ridurre il rischio di tossicità gastrointestinale. I "coxib" sono stati sviluppati nel corso degli anni '90, ed i primi studi che hanno messo a confronto i coxib e i FANS tradizionali hanno confermato un'efficacia equivalente dal punto di vista analgesico e una minore tossicità gastrointestinale<sup>10,11</sup>. Purtroppo, successivi studi controllati verso placebo hanno dimostrato inequivocabilmente che i coxib comportano un rischio maggiore di eventi vascolari aterotrombotici.

La sicurezza dei FANS a livello cardiovascolare è un argomento molto controverso. Numerosi studi clinici controllati randomizzati verso placebo sui coxib hanno dimostrato un rischio più elevato di gravi patologie cardiovascolari<sup>12-15</sup>. Tuttavia, vi è notevole incertezza sulla sicurezza cardiovascolare dei FANS "tradizionali"<sup>16</sup>. Alcune metanalisi di studi osservazionali<sup>17,18</sup> hanno suggerito che il rischio cardiovascolare varia da un farmaco all'altro di questa classe, con il diclofenac associato ad un rischio maggiore rispetto al naprossene. D'altro canto, altre metanalisi di studi clinici<sup>16</sup> hanno riportato un maggior rischio sia del diclofenac che dell'ibuprofene rispetto al naprossene (tab. I). Studi osservazionali successivi hanno dimostrato un'associazione tra eventi cardiovascolari ischemici e l'uso di FANS non selettivi e più comunemente disponibili come ibuprofene e diclofenac, soprattutto se assunti in dosi più elevate e da pazienti con patologie cardiovascolari note<sup>16,19</sup>.

Numerosi meccanismi fisiopatologici sono stati proposti per spiegare gli effetti collaterali generati dai FANS. Una possibile spiegazione, che è stata recentemente validata su modelli animali, è che lo squilibrio di prostaciclina vasodilatatoria e prostaglandina E2 verso trombociti A2 vasocontrittore, creato a livello di endotelio in seguito all'uso di FANS, porta alla trombosi<sup>20,21</sup>.

È inoltre stato chiaramente stabilito come l'inibizione della COX-2 favorisca la ritenzione idrica e di sodio, aggravi l'insufficienza cardiaca e l'ipertensione e aumenti un rimodellamento ventricolare avverso<sup>22-24</sup>. Infatti, l'uso dei FANS nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica è stato associato ad un aumento significativo di morbilità e mortalità cardiovascolare<sup>25</sup>. Inoltre, l'effetto benefico dell'aspirina può essere attenuato da una concomitante somministrazione di FANS<sup>26,27</sup>.

Si prevede un aumento di eventi trombotici, ricoveri ischemici e insuffi-

Tabella I - Risk of CV events related to NSAIDs use.

NSAID	Cardiovascular side effect
Diclofenac	High risk
Ibuprofen	High risk
Rofecoxib	High risk
Celecoxib	Unclear/high risk
Naproxen	Low risk

cienza cardiaca, in linea con gli effetti clinici e fisiologici dei FANS. In primo luogo, vi è evidenza del fatto che i meccanismi omeostatici esistenti tra la vasodilatazione mediata dalla prostaciclina (bloccata dagli inibitori della COX-2) e la vasocostrizione mediata da trombassano A2 vengono turbati quando vengono utilizzati inibitori della COX-2 (selettivi o non selettivi)<sup>20</sup>. In secondo luogo, i FANS possono aumentare la ritenzione idrica e di sale, la pressione sanguigna<sup>20,24,28</sup>, e il postcarico, che può anche portare ad un aumento dell'Infarto Miocardico (MI), di ictus e del rischio di insufficienza cardiaca. In terzo luogo, come già accennato, è stato dimostrato che questi farmaci possono attenuare l'azione dell'aspirina<sup>26,27</sup>.

### **FANS ed effetti collaterali cardiovascolari**

Il tasso di effetti collaterali cardiovascolari indotti dai FANS è stato ampiamente studiato in diversi studi.

Olsen et al.<sup>29</sup>, in una coorte di 61.971 pazienti colpiti per la prima volta da infarto miocardico, hanno mostrato un aumento della frequenza di eventi cardiovascolari combinati (morte cardiovascolare, infarto miocardico ricorrente non fatale, ictus ischemico, attacco ischemico transitorio ed embolia arteriosa sistemica) nei pazienti trattati con FANS, rispetto ai pazienti senza trattamento FANS (HR 1.40 [95% CI, 1.30-1.49]) nel corso di un follow-up mediano di 3.5 anni. Lamberts et al.<sup>30</sup>, hanno studiato 150.900 pazienti con fibrillazione atriale, di cui il 69.8% sono stati trattati con un antiaggregante o un anticoagulante orale, mentre solo il 5% della popolazione totale è stata trattata con un FANS concomitante. Questo studio ha mostrato un aumento del rischio assoluto di gravi emorragie (descritte come gastrointestinali e intracraniche) e di tromboembolismo con trattamento FANS rispetto al non trattamento FANS (HR 2.27 [95% CI, 2.15-2.40], HR, 1.36 [95% CI, 1.27-1.45] rispettivamente).

In un'analisi dal Registro REACH, un registro di pazienti ambulatoriali, di diverse nazionalità, con malattia aterosclerotica stabile, Kohli et al.<sup>9</sup> hanno esaminato 44.095 pazienti, osservando l'esistenza di un rapporto tra l'uso di FANS e svariati endpoint cardiovascolari a 4 anni. Questi includevano la presenza concomitante di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e ricoveri ischemici, nonché la presenza concomitante di morte cardiovascolare, infarto miocardico e ictus, insufficienza cardiaca e ogni singolo componente degli endpoint compositi. Quando analizzati in modo univariato, sono stati registrati tassi più elevati di un composito di morte cardiovascolare/infarto miocardico/ictus/ricovero (32.6% vs 30.3%), ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (11.4% vs 8.2%) e ospedalizzazione per eventi ischemici (25.3% vs 22.3%) in individui che hanno utilizzato FANS ( $p \leq 0.001$  per tutti). Olsen et al.<sup>31</sup>, in un altro studio, analizzando una coorte di 99.187 pazienti colpiti per la prima volta da infarto miocardico, hanno evidenziato un rischio costantemente maggiore di outcome composito (per tutte le cause di morte, morte coronarica, la riammissione per infarto miocardico non fatale) in quei pazienti trattati con qualsiasi FANS durante i 5 anni di follow-up. Il rischio è rimasto praticamente invariato per tutti i 5 anni. L'uso di diclofenac è stato associato ad un rischio più elevato rispetto a ibuprofene, rofecoxib, cele-

coxib e, in particolare, naproxene, che era il farmaco con il rischio relativo inferiore di eventi cardiovascolari.

Secondo questi dati, molta attenzione è stata dedicata alla sicurezza cardiovascolare dei FANS. È ormai ampiamente accettato che l'uso di agenti comuni, tra cui il diclofenac, dosi elevate di celecoxib e ibuprofene, aumentano il rischio di eventi trombotici, mentre il naprossene non è stato associato a tale rischio più elevato (tab. I)<sup>18,19,32,33</sup>.

Ray et al.<sup>34</sup>, su una coorte di 48.566 pazienti, ricoverati per infarto miocardico acuto (40%), procedure di rivascolarizzazione coronarica (40%) o angina instabile (20%), hanno riscontrato tassi standardizzati più bassi sia di gravi patologie coronariche che di gravi malattie cardiovascolari/morte per qualsiasi causa in pazienti che facevano uso frequente di naprossene rispetto ad altri FANS, e nessuna differenza rispetto a coloro che non ne assumevano. In particolare, quando confrontati con gli effettivi utilizzatori di naprossene, gli utenti di diclofenac hanno mostrato un rischio maggiore di grave patologia coronarica (1.44 [0.96-2.15],  $p = 0.076$ ) e grave malattia cardiovascolare/morte (1.52 [1.22 a 1.89],  $p = 0.0002$ ), mentre coloro che assumevano ibuprofene hanno mostrato un rischio maggiore solo di quest'ultimo endpoint (1.25 [1.02 a 1.53],  $p = 0.032$ ). La dose di naprossene più comunemente prescritta era di 1.000 mg o superiore, pari al 77% dell'uso attuale. Rispetto a coloro che non assumevano mai nessun tipo di FANS, gli effettivi utilizzatori di naprossene non hanno mostrato alcun rischio maggiore di una grave patologia coronarica (IRR\_0.78 [0.55-1.10]) o di una grave malattia cardiovascolare/morte (IRR\_0.85 [0.71-1.03]). Rispetto ad alte dosi di naproxene, coloro che assumevano dosi elevate di celecoxib (>200 mg) e rofecoxib (>25 mg) mostravano un aumento del rischio di gravi patologie coronariche (IRR di 1.61 [1.01-2.57] e 2.29 [1.24-4.22], rispettivamente).

Analogamente, Fosbøl et al.<sup>1</sup> hanno studiato 1.028.427 persone sane, mostrando che l'uso di ibuprofene (solo in dosi elevate) era associato ad un significativo aumento del rischio di morte coronarica o di infarto miocardico non fatale e di ictus fatale o non fatale. L'uso di diclofenac (in dosi elevate) è stato associato ad un aumento significativo del rischio di morte cardiovascolare, morte coronarica, infarto miocardico non fatale, così come di ictus fatale o non fatale. I risultati hanno mostrato una chiara relazione rispetto alla dose. Il rofecoxib, inibitore selettivo della COX-2, è risultato significativamente correlato ad un aumento del rischio di morte cardiovascolare e al composito di morte coronarica o infarto miocardico non fatale. Il celecoxib non era legato ad un aumento di casi di morte cardiovascolare o ictus fatale/non fatale, e i risultati non hanno mostrato alcuna tendenza verso una relazione dose-dipendente. Infine, l'uso di naproxene era neutrale in termini di risultato, ad eccezione di ictus fatale o non fatale, che hanno mostrato una tendenza verso un rischio maggiore.

Infine, una metanalisi di studi clinici<sup>35</sup> ha mostrato che, rispetto al placebo, il rischio di eventi vascolari più gravi era aumentato di circa un terzo nei pazienti assegnati a un coxib rispetto ai placebo (307 [1.15% annuo] vs 175 [0.82% annuo], rispettivamente; [RR] 1.37, 95% CI 1.14-1.66,  $p = 0.0009$ ) o diclofenac (1.41, 1.12-1.78,  $p = 0.0036$ ), principalmente a causa di un aumento di circa tre quarti del rischio di eventi coronarici più gravi (coxib 1.76, 1.31-2.37,  $p = 0.0001$ ; diclofenac 1.70, 1.19-2.41,  $p = 0.0032$ ). Anche l'ibu-

profene ha portato ad un aumento di gravi eventi coronarici (2.22, 1.10-4.48,  $p = 0.0253$ ), ma non di gravi eventi vascolari (1.44, 0.89-2.33,  $p = 0.14$ ). A differenza di altri FANS tradizionali (eterogeneità  $p = 0.04$ ), dosi elevate di naprossene non sono state associate ad un rischio significativo maggiore di gravi eventi vascolari (0.93, 0.69-1.27), e non vi è stato un aumento di gravi eventi coronarici (0.84, 0.52-1.35). Non vi è stata alcuna evidenza del fatto che qualsiasi tipo di FANS aumentasse in maniera significativa il rischio di ictus. Il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca è stato più o meno raddoppiato da tutti i regimi di FANS che sono stati studiati (coxib 2.28, 95% CI 1.62-3.20,  $p < 0.0001$ ; diclofenac 1.85, 1.17-2.94,  $p = 0.0088$ ; ibuprofene 2.49, 1.19-5.20,  $p = 0.0155$ ; naprossene 1.87, 1.10-3.16,  $p = 0.0197$ ). Il rischio di morte vascolare è risultato significativamente aumentato da coxib (1.58, 99% CI 1.00-2.49,  $p = 0.0103$ ) e diclofenac (1.65, 0.95-2.85,  $p = 0.0187$ ), mentre era non significativamente aumentato da ibuprofene (1.90, 0.56-6.41,  $p = 0.17$ ) e naprossene (1.08, 0.48-2.47,  $p = 0.80$ ). Il rischio di morte per qualsiasi causa è aumentato significativamente di circa un quarto con la somministrazione di un coxib (1.22, 1.04-1.44,  $p = 0.0139$ ), mentre nonostante un chiaro aumento di morti vascolari, l'aumento della mortalità totale non è stato significativo per il diclofenac (1.20, 0.94-1.54,  $p = 0.15$ ), né sono stati registrati eccessi significativi di mortalità, per qualsiasi motivo, con ibuprofene (1.61, 0.90-2.88,  $p = 0.11$ ) o naprossene (1.03, 0.71-1.49,  $p = 0.88$ ).

## Conclusioni

In conclusione, l'uso di FANS comporta un rischio maggiore di gravi eventi cardiovascolari ed il farmaco più sicuro in termini di effetti collaterali cardiovascolari è il naprossene. Il profilo degli effetti negativi dei FANS e le preoccupazioni per il rapporto tra FANS e tassi più elevati di eventi cardiovascolari ischemici hanno spinto le Linee Guida cliniche a raccomandare cautela sull'uso di questi farmaci nei pazienti con una precedente storia di malattia cardiovascolare<sup>36,37</sup>.

Tuttavia, poiché questi farmaci sono facilmente disponibili, generalmente ben tollerati e spesso rappresentano un trattamento alternativo nei pazienti con artrite grave o funzionalmente disabilitante, i medici sono spesso spinti ad utilizzarli, nonostante il loro profilo di rischio cardiovascolare<sup>38</sup>. Pertanto, un'accurata selezione dei pazienti e una scelta adeguata del farmaco deve essere sempre consigliata ed eseguita, al fine di minimizzare il rischio di eventi avversi gravi.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Fosbøl EL, Folke F, Jacobsen S, et al. Cause-Specific Cardiovascular Risk Associated With Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Among Healthy Individuals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010 Jul; 3(4):395-405
- 2) Marsico F, Gargiulo P, Parente A et al. Ischemic heart disease in systemic inflammatory diseases. An appraisal. *Int J Cardiol* 2014 Jan 1; 170(3):286-90
- 3) Marsico F, Parente A, Paolillo S et al. Cardiovascular risk in systemic inflamma-

- tory diseases. *G Ital Cardiol* 2013 Jul-Aug; 14(7-8):517-25
- 4) Schaffer D, Florin T, Eagle C, et al. Risk of serious NSAID-related gastrointestinal events during long-term exposure: a systematic review. *Med J Aust* 2006; 185:501-6
  - 5) Scott PA, Kingsley GH, Smith CM, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and myocardial infarctions: comparative systematic review of evidence from observational studies and randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1296-304
  - 6) FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *New Engl J Med* 2001; 345:433-42
  - 7) Campbell CL, Moliterno DJ. Potential hazards of adding nonsteroidal anti-inflammatory drugs to antithrombotic therapy after myocardial infarction: time for more than a gut check. *JAMA* 2015 Feb 24; 313(8):801-2
  - 8) Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci* 2013; 16(5):821-847
  - 9) Kohli P, Steg PG, Cannon CP, et al. NSAID use and association with cardiovascular outcomes in outpatients with stable atherothrombotic disease. *Am J Med* 2014 Jan; 127(1):53-60
  - 10) Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *New Engl J Med* 2000; 343:1520-28
  - 11) Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:665-74
  - 12) Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *New Engl J Med* 2005; 352:1092-102
  - 13) Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *New Engl J Med* 2005; 352:1071-80
  - 14) Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005; 352:11
  - 15) Kerr DJ, Dunn JA, Langman MJ. Rofecoxib and cardiovascular adverse events in adjuvant treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:360-369
  - 16) Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332:1302
  - 17) Hernandez-Diaz S, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98:266-274
  - 18) McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. *JAMA* 2006; 296:1633-44
  - 19) Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342:c7086
  - 20) Cannon CP, Cannon PJ. *Physiology*. Cox-2 inhibitors and cardiovascular risk. *Science* 2012; 336(6087):1386-87
  - 21) Yu Y, Ricciotti E, Scalia R, et al. Vascular Cox-2 modulates blood pressure and thrombosis in mice. *Sci Transl Med* 2012; 4(132):132ra54
  - 22) Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, Swartz SL, Hollenberg NK, Williams GH. Prostaglandins in severe congestive heart failure. Relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia. *N Engl J Med* 1984; 310(6):347-352
  - 23) Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE, Stricker BH. Association of nonsteroidal

- anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 2002; 162(3):265-270
- 24) *Aw TJ, Haas SJ, Liew D, Krum H.* Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med* 2005; 165(5):490-496
  - 25) *Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, et al.* Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med* 2009; 169(2):141-149
  - 26) *Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al.* Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345(25):1809-17
  - 27) *Loll PJ, Picot D, Garavito RM.* The structural basis of aspirin activity inferred from the crystal structure of inactivated prostaglandin H2 synthase. *Nat Struct Biol* 1995; 2(8):637-643
  - 28) *Singh G, Miller JD, Huse DM, Pettitt D, D'Agostino RB, Russell MW.* Consequences of increased systolic blood pressure in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30(4):714-719
  - 29) *Olsen AM, Gislason GH, McGettigan P, et al.* Association of NSAID Use With Risk of Bleeding and Cardiovascular Events in Patients Receiving Antithrombotic Therapy After Myocardial Infarction. *JAMA* 2015 Feb 24; 313(8):805-14
  - 30) *Lamberts M, Lip GY, Hansen ML, et al.* Relation of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs to Serious Bleeding and Thromboembolism Risk in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Antithrombotic Therapy A Nationwide Cohort Study. *Ann Intern Med* 2014 Nov 18; 161(10):690-8
  - 31) *Olsen AM, Fosbøl EL, Lindhardsen J, et al.* Long-Term Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use According to Time Passed After First-Time Myocardial Infarction A Nationwide Cohort Study. *Circulation* 2012 Oct 16; 126(16):1955-63
  - 32) *Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, et al.* Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006; 113(25):2906-13
  - 33) *Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al; Coxib and Traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration.* 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
  - 34) *Ray WA, Varas-Lorenzo C, Chung CP, et al.* Cardiovascular Risks of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Patients After Hospitalization for Serious Coronary Heart Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009 May; 2(3):155-63
  - 35) *Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al.* Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013 Aug 31; 382(9894):769-79
  - 36) *Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al.* 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64 (24):e139-e228
  - 37) *Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA.* Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007; 115(12):1634-42
  - 38) *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