



Uio • Universitetet i Oslo

NSAID og bivirkninger hos idrettsutøvere

Ingrid Storaas Hansen og Evelyn Sørensen

Veileder Finn Olav Levy

Prosjektoppgave

MED5090

Universitetet i Oslo

Det medisinske fakultet

Abstract

Objective: This project thesis aims to investigate the mechanisms, clinical impacts, and side effects related to Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and relate this to the extensive use of NSAIDs among athletes.

Methods: Literature study.

Results: NSAIDs exert their analgesic and anti-inflammatory effects through inhibition of the cyclooxygenase (COX)-isoenzymes, thus reducing prostaglandin production. There are uncertainties concerning the long-term effects of NSAIDs on the recovery of musculoskeletal injuries. All NSAIDs increase the risk of adverse effects affecting the cardiovascular system, the kidneys, and the gastrointestinal tract. Individuals with underlying risk factors or chronic diseases are particularly at risk for developing NSAID-induced side effects, but healthy people can also be affected. Consumption of NSAIDs among both elite athletes and amateurs in different kinds of sports is frequent. Simultaneously, there is a lack of knowledge concerning NSAIDs and adverse effects among athletes. Common causes for usage are pain relief, enhanced injury recovery, and prophylaxis against pain and injury. The combination of NSAIDs and intense exercise can cause increased risk of damage to the mucosal membrane of the gastrointestinal tract, and increased risk of renal impairment. Intense exercise and intake of NSAIDs may increase the risk of cardiovascular events.

Conclusion: NSAIDs can lead to cardiovascular, gastrointestinal and renal adverse effects, which may be potentiated by exercise. The consumption of NSAIDs among athletes is high, and they have limited knowledge regarding potential side effects. More research about adverse effects of NSAIDs among athletes is needed. Athletes should receive more information about NSAIDs.

Innholdsfortegnelse

Introduksjon	1
Metode.....	2
NSAID historie og virkningsmekanisme.....	2
<i>Fra seljebark til aspirin</i>	2
<i>NSAID mekanismer.....</i>	3
<i>COX-1 versus COX-2.....</i>	4
NSAID effekt	6
<i>Inflammasjon.....</i>	6
<i>Ben.....</i>	7
<i>Ligament.....</i>	8
<i>Sener.....</i>	8
<i>Muskler.....</i>	9
NSAID bivirkninger.....	10
<i>Mage- og tarmsystemet.....</i>	10
Øvre mage- og tarmskader.....	12
NSAID og protonpumpehemmere	13
Nedre mage- og tarmskader	14
<i>Hjerte- og karsystemet.....</i>	14
Hjerteinfarkt	16
Hypertensjon	18
Hjertesvikt	18
Atrieflimmer	19
<i>Nyrene</i>	19
Akutt nyresvikt	20
Normalbefolkning versus personer med risikofaktorer	20

COX-1 versus COX-2.....	21
Idrettsutøvere og NSAID	22
<i>Hvordan og hvorfor bruker idrettsutøvere NSAID?.....</i>	<i>22</i>
Prevalens av NSAID-bruk blant idrettsutøvere	22
Årsaker til bruk av NSAID i idrett.....	24
Profylaktisk bruk.....	25
Trender blant unge idrettsutøvere	26
<i>Hva vet idrettsutøvere om NSAID og bivirkninger?.....</i>	<i>28</i>
<i>Er idrettsutøvere i en spesiell risikogruppe for NSAID-relaterte bivirkninger?</i>	<i>29</i>
Nyrebivirkninger hos idrettsutøvere.....	29
NSAID og AKI hos idrettsutøvere.....	29
NSAID og hyponatremi hos idrettsutøvere	30
Mage- og tarmbivirkninger hos idrettsutøvere.....	31
NSAID-induserte mage- og tarmbivirkninger	32
NSAID og hjerte- og karbivirkninger hos idrettsutøvere.....	33
Oppsummering.....	35
Konklusjon.....	39
Referanser	40

Introduksjon

Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)) er blant de mest brukte legemidlene i verden¹. Bruk av midlene i den generelle populasjonen og i alle aldersgrupper er betydelig². Det har blitt estimert at over 30 millioner mennesker bruker NSAID hver dag³. I følge reseptregisteret fikk 15 % av den norske befolkning utlevert et NSAID på resept i 2019⁴. I Norge får man også tak i flere NSAID reseptfritt, og ibuprofen kan kjøpes i vanlige matbutikker. Bruken av slike legemidler er på den måten uregulert. At NSAID brukes av mange, samt at de ofte brukes for mindre alvorlige plager, kan føre til at mange anser NSAID som trygge legemidler^{2,5}. Selv om NSAID er effektive, har de flere kjente bivirkninger. På grunn av den utstrakte bruken, er det estimert at NSAID står for omkring 25 % av totalt antall legemiddelbivirkninger i Storbritannia og 21 % i USA⁶. Mest kjent er bivirkninger knyttet til mage- og tarmkanalen, nyrene og hjerte- og karsystemet⁷.

Idrettsutøvere bruker i dag NSAID for å oppnå smertelindring og for å redusere betennelsesreaksjoner ved skader. De brukes også for å fremme restitusjonen for å komme raskere tilbake i fysisk aktivitet etter en skade⁸. De siste tiårene har utholdenhetsidrett blitt stadig mer populært blant folk flest, og særlig hos den eldre befolkningen, noe som har resultert i at stadig flere melder seg på organiserte idrettskonkurranser, som for eksempel maraton⁹. Bruk av smertestillende og antiinflammatoriske legemidler er vanlig praksis hos mange idrettsutøvere, både hos amatører og profesjonelle¹⁰.

I denne oppgaven er målet å finne ut mer om NSAID og deres generelle bivirkninger. Vi vil videre se på idrettsutøveres forbruk av NSAID, og finne ut om de er i en risikogruppe som er spesielt utsatt for bivirkninger. Vi ønsker å belyse disse områdene:

- *NSAIDs historie og virkningsmekanisme*
- *NSAIDs effekt på muskel- og skjelettskader*
- *NSAIDs bivirkninger på mage-tarmsystemet, hjerte-karsystemet og nyrene*
- *Idrettsutøvere og NSAID*
 - *Hvordan og hvorfor bruker idrettsutøvere NSAID?*
 - *Hva vet idrettsutøvere om NSAID og bivirkninger?*
 - *Er idrettsutøvere i en spesiell risikogruppe for NSAID-relaterte bivirkninger?*

Metode

Målet med denne litteraturstudien er å undersøke NSAID-bruk hos idrettsutøvere og se dette i sammenheng med hvilke bivirkninger NSAID kan gi. Det er utfordrende å lage ett systematisk søk som dekker alle temaene i oppgaven. Flere individuelle søk ble derfor utført i databasen PubMed, hvor søkeordet *NSAID* ble kombinert med følgende ord i ulike kombinasjoner: *athletes, effect, bone, ligament, tendon, muscle, adverse effects, cardiovascular, gastrointestinal, kidney, safety, disease, acute kidney injury, hyponatremia*. Ettersom svært mange publikasjoner omhandler NSAID, og spesielt NSAID og bivirkninger, måtte noen av søkene begrenses til de nyeste publikasjonene. Alle titler ble gjennomgått, og sammendrag ble lest for vurdering av studienes relevans. I oppgaven er det inkludert studier som omhandler alle typer idrettsutøvere, både toppidrettsutøvere og amatører. Det ble videre funnet ytterligere relevante artikler i referanselistene til de studiene som ble inkludert fra de opprinnelige søkene.

NSAID historie og virkningsmekanisme

Fra seljebark til aspirin

Bruken av NSAID går 3000 år tilbake i tid. I de tidligste sivilisasjoner i Egypt og Hellas ble det å tygge på seljebark anbefalt for å motvirke smerte og feber¹¹. Det var først i Europa på begynnelsen av 1800-tallet at den aktive ingrediensen i seljebark-ekstraktet ble isolert og identifisert som salicin, som kunne syntetiseres videre til salisylsyre. I 1860 klarte tyske kjemikere å fremstille salisylsyre syntetisk. Firmaet Bayer gjorde stoffet mer brukervennlig, i form av acetylsalisylsyre, og på slutten av 1800-tallet startet Bayer salget av acetylsalisylsyre og markedsførte det som aspirin¹².

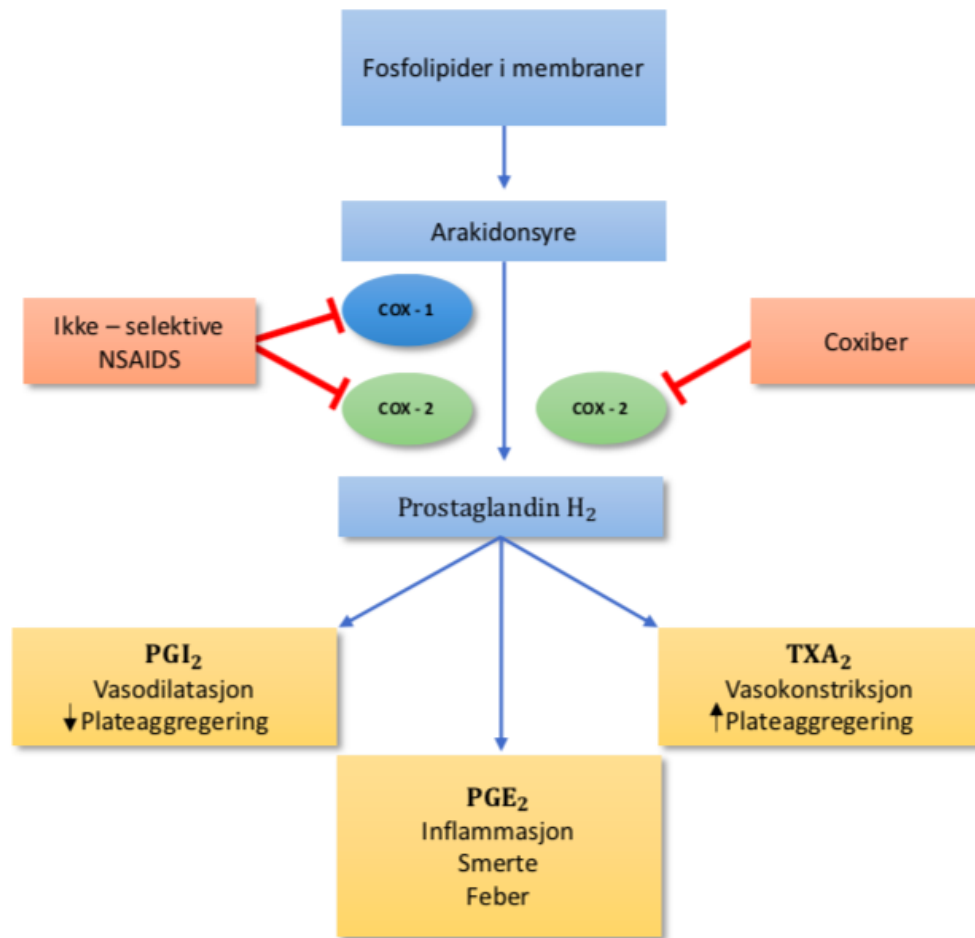
I dag er det over 100 år siden aspirin ble syntetisert for første gang. Innledningsvis var hensikten med middelet å behandle revmatiske sykdommer, menstruasjonssmerter og feber¹³. Selv om NSAID har blitt brukt i lang tid, og man har vært klar over effekten, var det først i 1971 at farmakologen John R. Vane, med kollegaer, kunne forklare mekanismen bak aspirins virkning¹. Vane fant at NSAID, via hemming av COX-enzymet, hemmer produksjonen av inflammatoriske prostaglandiner. Dette forklarte hvorfor inflammasjon, smerte og feber

ble redusert¹⁴. For sin oppdagelse ble Vane belønnet med Nobelprisen i Fysiologi og Medisin i 1982.

NSAID mekanismer

NSAID hemmer aktiviteten til syklooksigenase (COX)-enzymene, COX-1 og COX-2. Dette er enzymer som katalyserer de første stegene i omdannelsen av arakidonsyre til prostanoider¹⁵. De to COX-isoenzymene har liknende struktur, men ulike fysiologiske roller¹⁶. COX-1 uttrykkes konstitutivt i alle vev og antas å være et «house-keeping»-enzym. Det vil si at det er involvert i regulering av normale fysiologiske prosesser og vedlikehold av den homeostatiske tilstanden¹⁷. COX-1 er blant annet viktig for produksjon av prostanoider involvert i beskyttelse av mageslimhinnen, plateaggregering og normal renal hemodynamikk¹⁸. Produksjonen av COX-2 reguleres strengt, og er i mange tilfeller et induserbart enzym som aktiveres ved vevsskade og kreft¹⁹. Ved skade av vev dannes inflammatoriske mediatorer, noe som induserer uttrykk av COX-2²⁰. COX-2 uttrykkes spesielt i celler som endotelceller, osteoklaster og makrofager, og er nærmest ikke-identifiserbart i «friskt» normalt vev¹⁷. At COX-2 kun induseres ved inflammasjon har med tiden vist seg å være en forenkling. Nyere forskning har vist at COX-2 uttrykkes konstitutivt flere steder i kroppen, blant annet i nyrene, hjernen, lungene og tarmen¹⁹.

Prostanoider er hormoner som kan frigjøres av alle celler i kroppen, og kan indusere feber, inflammasjon og smerte¹⁴. De har også en viktig rolle hva gjelder hemostase og kardiovaskulær funksjon¹⁵. Noen viktige prostanoider er prostasyklin (PGI₂), tromboksan A₂ (TXA₂) og prostaglandin E₂ (PGE₂) (Se figur 1). PGI₂ forårsaker vasodilatasjon og hemmer plateaggregering, og bidrar til reninfrigjøring og natriurese i nyrene ved å hemme tubulær reabsorpsjon av natrium. TXA₂ forårsaker vasokonstriksjon, plateaggregering og bronkokonstriksjon. PGE₂ er spesielt viktig ved inflammatoriske responser og er en mediator av feber og smerte. Andre effekter av PGE₂ er vasodilatasjon, hemming av gastrisk syresekresjon og økt gastrisk mukus-sekresjon^{21,22}.

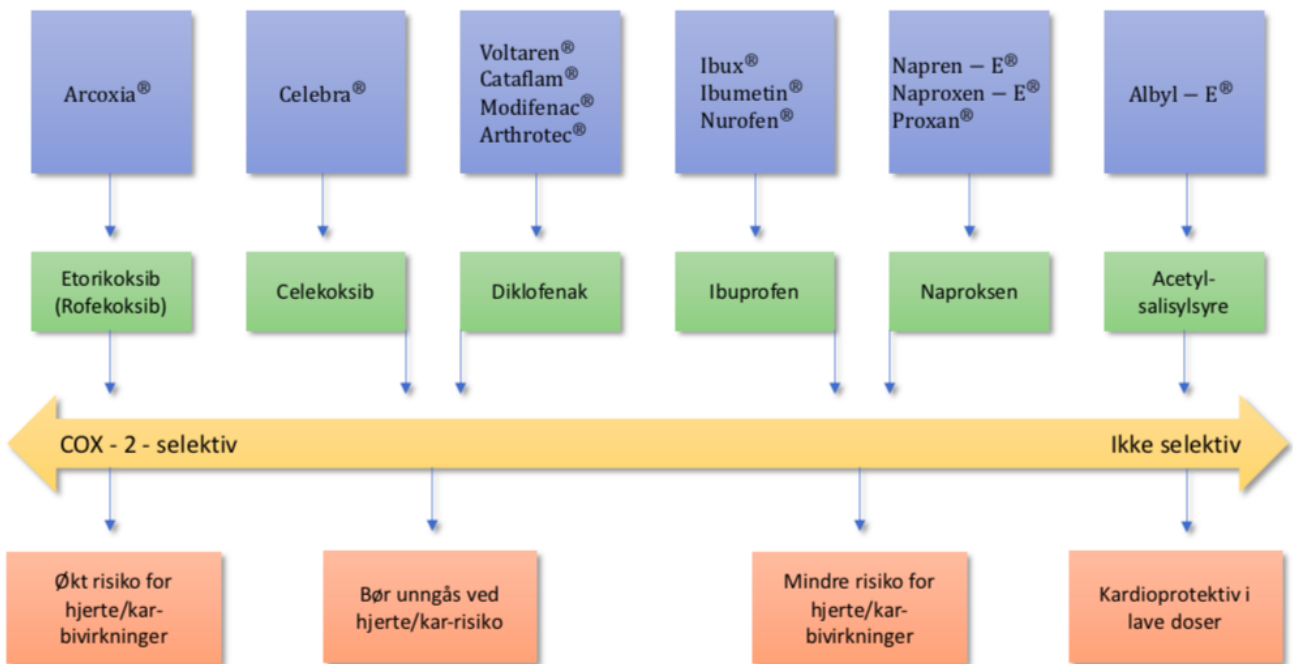


Figur 1: NSAID mekanismer (Deler av figuren er inspirert av læreboka Robbins basic pathology²³).

COX-1 versus COX-2

NSAID kan kategoriseres på flere måter. En klinisk nyttig måte å klassifisere midlene på er å dele dem inn i tre forskjellige grupper: acetylsalisylsyre (ASA), ikke-selektive NSAID og selektive COX-2-hemmere. ASA skiller seg fra andre NSAID ved at det hemmer COX-1 og COX-2 ved irreversibel acetylering, og med dette virker som en effektiv blodplatehemmer²⁴. Mekanismen for NSAID-effekten av ASA, som for en stor del inntreffer etter deacetylering i leveren, er noe mer omdiskutert²⁵. Alle andre NSAID hemmer COX-enzymene reversibelt²⁴. Ikke-selektive NSAID (kalles også tradisjonelle NSAID), som naproksen og ibuprofen, hemmer både COX-1 og COX-2-enzymene. Selektive COX-2-hemmere (kalles også koksiber), som celekoksib og etorikoksib, hemmer selektivt COX-2, og har liten COX-1-effekt¹⁵. En kan også

dele inn i en fjerde klasse med semiselektive NSAID som har høyere affinitet for COX-2, men som også hemmer COX-1. Eksempler på semiselektive NSAID er indometacin og diklofenak²⁶. For en enkel oversikt over NSAID basert på COX-selektivitet, se figur 2.



Figur 2 NSAID selektivitet (inspirert av brosjyren til KUPP og RELIS²⁷)

Studier fra 1970-tallet viste at NSAID kunne gi skade på slimhinnen i gastrointestinal (GI)-trakten¹³. På 1990-tallet ble det rettet spesielt stor oppmerksomhet mot NSAID med mer selektiv COX-2-virkning²⁸. Tanken var at disse medikamentene skulle gi ønsket antiinflammatorisk og analgetisk effekt, via COX-2-hemming, uten å gi GI-bivirkninger, som var assosiert med COX-1-hemming¹⁶. Flere små randomiserte studier, som sammenlignet koksiber med ikke-selektive NSAID, viste at de nye medikamentene ga signifikant mindre GI-bivirkninger, men tilsvarende smertestillende effekt²⁹. Celekoksib og rofekoksib var de to første koksibene som ble godkjent og kom ut på markedet i 1999³⁰. Markedskrefter oppfordret til utstrakt bruk av de nye legemidlene²². Koksibene ble raskt populære på grunn av deres antatt sikre bivirkningsprofil, og var blant de mest forskrevne legemidlene på denne tiden³⁰. Det skulle imidlertid vise seg at å skille mellom hemming av COX-1 og COX-2 på

denne måten, var lettere sagt enn gjort. I år 2000 kom den første studien som så en sammenheng mellom COX-2-selektive NSAID og kardiovaskulære bivirkninger (VIGOR-studien (Vioxx GI outcomes research))³¹. Noen år senere kom APPROVe-studien (Adenomatous Polyps Prevention on Vioxx), som evaluerte rofekoksibs effekt på insidensen av koloncancer hos pasienter med kolorektale polypper³². Studien ble stoppet da det ble oppdaget at de selektive COX2-hemmerne førte til en dobling av insidensen av alvorlige kardiovaskulære hendelser, inkludert hjerteinfarkt. Like etter ble det annonsert at rofekoksib skulle trekkes fra markedet²².

NSAID effekt

Inflammasjon

Skader kan deles inn etter hvilken type vev de omfatter. Skjelettskader omfatter frakturer, mens bløtdelsskader er skader på muskler, ligamenter, sener og brusk. Når kroppen reagerer på en skade, oppstår en inflammasjon. Inflammasjonen er en vevsrespons som består av en karakteristisk kjede av vaskulære, kjemiske og cellulære hendelser. Resultatet kan være reparasjon, regenerering eller dannelse av arrvev. De fem kardinaltegnene på inflammasjon er smerte, rødhet, nedsatt funksjon, hevelse og varme³³.

En kan dele tilhelingsprosessen inn i en inflammasjonsfase, proliferasjonsfase og modningsfase³⁴. Når en vevsskade oppstår, vil det frigjøres mastceller, makrofager og histamin, der sistnevnte fører til kardilatasjon, økt permeabilitet og dermed væskeutsiving fra blodkarene. Tidlig i prosessen blir også koagulasjonskaskaden satt i gang. Flere celler, blant annet aktiverte blodplater, frigjør stoffer som rekrutterer nøytrofile granulocytter og andre betennesceller til skadestedet³⁵. Fra disse cellene blir det igjen frigjort mange inflammasjonsmediatorer, der noen av de mest sentrale er vekstfaktorer, cytokiner, prostaglandiner og leukotriener. Videre i tilhelingsprosessen foregår det blant annet akkumulering av celler, nydannelse av blodkar og av nytt bindevev, før den nye vevsstrukturen etableres³³.

I praksis bruker klinikere NSAID for å lindre smerte, og i teorien for å fremme tilheling ved å stoppe inflammasjonsresponsen³⁵. Den antiinflammatoriske virkningen til NSAID skyldes hemming av vasodilaterende prostanoider, PGE₂ og PGI₂, som indirekte forårsaker ødem.

Det er også evidens for at begge disse prostanoidene medierer sentrale og perifere smerteresponser, og at hemming av disse forklarer den smertestillende effekten av NSAID¹⁸. Det har imidlertid vist seg i studier at å forstyrre den normale responsen på skade kan svekke utfallet³⁵.

Ben

Mens andre vev i kroppen danner arrvev ved reparasjon, har ben en unik evne til å oppnå samme form, funksjon og styrke som før en skade. Det dannes nytt, friskt benvev i stedet for arr³⁶. Flere faktorer påvirker hvor raskt et benbrudd repareres, blant annet alder, kjønn, komorbiditet, stimulantia, ernæringsstatus, type skade, generell fysisk form og bruk av medikamenter, deriblant NSAID³⁷. Ved en fraktur vil det blant annet frigjøres prostaglandiner, som har vist seg å være viktige for benresorpsjon og bendannelse³⁸. I og med at NSAID fører til en reduksjon av prostaglandiner, vil bruk av NSAID kunne hemme nydannelse av ben, og dermed føre til forsinket bentilheling³⁹. En metaanalyse fra 2019 fant at risikoen for langsom eller ufullstendig sammenvoksing av ben ved bruk av NSAID var fordoblet blant voksne, og at NSAID ikke hadde en signifikant effekt på bentilheling hos barn. Det så også ut til at NSAID ikke hadde en innvirkning på reparasjon av fraktur ved lave doser eller ved eksponering over kort tid⁴⁰.

Pountos et al.⁴¹ og Geusens et al.⁴² fraråder bruk av NSAID ved frakturer hos pasienter som allerede har andre risikofaktorer for dårlig bentilheling. De samme forfatterne anbefaler også at NSAID brukes over kortest mulig tid etter en fraktur, og Pountos et al. foreslår under en uke. Mehallo et al. påpeker også viktigheten av å benytte den laveste effektive dosen hvis NSAID skal brukes⁴³. Det må vurderes om medikamentene vil ha større nytte enn ulemper, ved å se på hvor raskt vedkommende kommer tilbake til aktivitet i forhold til bivirkningene av medikamentene⁴⁴. En oversiktsartikkel fra 2018 setter fokus på at NSAID også kan ha positive virkninger på benvev ved at nedsatt prostaglandinsyntese kan hindre patologisk bendannelse og heterotop ossifikasjon³⁶. Heterotop ossifikasjon vil si at benvev finnes i bløtvev, der ben vanligvis ikke finnes. Dette kan oppstå etter et traume eller skyldes en nevrogen årsak, eller i svært sjeldne tilfeller være medfødt⁴⁵. Resultatene fra kliniske studier har vært motstridende⁴⁰, og det er ikke klare bevis for at bentilheling definitivt forsinkes av NSAID³⁹. Både Ziltener et al.⁴⁶ og Mehallo et al.⁴³ sine oversiktsartikler skal bistå klinikere i

sammenhenger hvor en vurderer bruk av NSAID ved idrettsskader. Begge fraråder bruk av NSAID ved frakturer på bakgrunn av at de antakeligvis har skadelige effekter.

Ligament

Når et ligament skades, vil inflammasjonsresponsen ta seg av det skadde vevet, før det dannes nytt kollagen i den påfølgende proliferasjonsprosessen. Avslutningsvis kommer en remodelleringsperiode, og den kan vare i mange måneder⁴³. Ved reparasjon er det viktig at ligamentet gjenoppretter den mekaniske styrken, og at det blir minst mulig slapphet i leddet i etterkant. For at pasientene skal få et best mulig resultat etter en ligamentskade, er det avgjørende å vite hvordan man kan minimere sjansene for at leddet blir ustabil, da et ustabil ledd øker risikoen for en ny ruptur av ligamentet⁴⁷.

I følge Katy Fader Lilly er forstrekking av ligament den skadetyper der NSAID har størst gunstig effekt³⁹. Flere forskere er samstemte om at NSAID-bruk ved en akutt ligamentskade reduserer smertene, og forkorter tiden det tar før utøveren er tilbake i aktivitet^{39,43,46}. Det er litt mer usikkerhet knyttet til langtidsvirkningene. Ziltener et al. påpeker for eksempel at kvaliteten på tilhelingen kan bli dårligere i et lengre perspektiv⁴⁶. Det er foreslått at en NSAID-kur på tre til syv dager kan være gunstig ved en ligamentskade^{43,46}. Vuurberg et al. kom i 2018 med oppdaterte evidensbaserte, kliniske retningslinjer for blant annet behandling av laterale ankelforstuinger. I retningslinjene står det at NSAID kan brukes for å redusere hevelse og smerter hos pasienter som har en lateral ankelforstuing, men at det burde tas forbehold om at det er forbundet med komplikasjoner og kan undertrykke eller forsinke reparasjonsprosessen⁴⁸. Kort oppsummert indikerer studiene at NSAID kan være nyttig, og at de har en større plass i behandling av ligamentskader enn ved for eksempel frakturer.

Sener

Før brukte man gjerne ordet «tendinit» om seneskader, som tilsier at tilstanden skyldes en inflammasjonsprosess. Etter hvert ble det mer kjent at det vanligvis ikke er snakk om en faktisk inflammasjon, men heller en skade som involverer sammensatte histopatologiske forandringer. Derfor brukes heller begrepet «tendinopati» om skader i og rundt senene som skyldes overbelastning av dem⁴⁹. Siden man før trodde at inflammasjon spilte en stor rolle i seneskader, var det naturlig å tenke at man skulle behandle med betennelsesdempende

medikamenter. Det er nå mer usikkert hvilken rolle NSAID har i behandling av tendinopati med tanke på at det som regel er lite eller ingen inflammasjon til stede⁴³.

Ifølge oversiktsartikkelen til Su og O'Connor kan NSAID ha positiv virkning på senetilheling ved at det reduserer adhesjonsdannelser, og dermed sørger for god bevegelse, samtidig som det ikke gir noen nettoeffekt på den mekaniske styrken⁴⁷. Mange oversiktsartikler samsvarer om at NSAID kun har en smertelindrende effekt, og at det ikke er evidens for at NSAID har noen langsiktig virkning på tilhelingen av tendinopati^{43,46,49,50}. NSAID vil dempe tenocytterne, som igjen fører til redusert kollagendannelse, redusert strekkstyrke, og forsinket modning av senene som repareres³⁵. I oversiktsartiklene til Ziltener et al.⁴⁶ og Magra og Maffulli⁵⁰ pekes det også på muligheten for at den smertestillende effekten av NSAID fører til for tidlig belastning av senen, og dermed ytterligere skade, som dermed gir en forsinket tilheling. NSAID kan likevel være mer nyttige ved akutt tenosynovitt, hvor den initiale skaden har en viss inflammatorisk komponent^{39,43,46}.

Muskler

Blant vanlige skjelettmuskelskader finner vi blant annet kontusjoner (knusningsskader), strekkskader og stølhet etter intensiv eller uvant trening. Alvorlighetsgraden og varigheten på skadene varierer mye³³. Det har vist seg at noe inflammasjon er nødvendig for å fjerne nekrotiske muskelfibre og for å stimulere remodelleringen av muskelvevet etter en skade. Derfor er det usikkert hvilken betydning det å begrense inflammasjonen ved hjelp av NSAID har⁴³. Satelittceller er muskelstamcellene som er ansvarlige for reparasjon og vedlikehold av skjelettmuskulatur⁵¹. Studier viser at NSAID har en hemmende effekt på utbredelse av både satelittceller og makrofager⁵².

Flere oversiktsartikler konkluderer med at det ser ut til at NSAID har en positiv effekt tidlig i rehabiliteringsprosessen etter en muskelskade. De positive effektene kan være mindre smerte, gunstig initial restitusjon av skadde muskler, mindre stølhet, mindre krafttap og at idrettsutøvere kan komme raskere tilbake i trening^{39,43,52}. De samme artiklene peker likevel på at langtidseffektene NSAID har på tilheling etter en muskelskade er ukjente eller kan være skadelige, og at NSAID derfor bør brukes med forsiktighet og over kort tid. En oversiktsartikkel og metaanalyse fra 2018 støtter kortvarig bruk av NSAID etter en akutt muskelskade⁵³.

Studier samsvarer i større grad hva gjelder hvorvidt NSAID har en plass i behandling av dype muskelkontusjoner på grunn av risikoen for å utvikle myositis ossificans, som er en form for heterotop ossifikasjon⁴⁶. Myositis ossificans oppstår gjerne etter kontusjonsskader i en muskel⁴⁵, og det er derfor noe som kan forekomme hos idrettsutøvere som blir utsatt for støt og skader. Det mangler randomiserte kontrollerte studier som dokumenterer effekten av NSAID hva gjelder forebygging og behandling av myositis ossificans etter sportsrelaterte traumer. Ved dype muskelkontusjoner med fare for utvikling av heterotop ossifikasjon, anbefales i dag bruk av indometacin eller annet NSAID i syv dager. Anbefalingene er utledet fra studier som har vist at NSAID har effekt på heterotop ossifikasjon etter proteseerstatninger⁴³.

Resultater fra forskning om NSAIDs virkninger på muskelvev er sprikende, og det er vanskelig å trekke konklusjoner om bruk av NSAID ved muskelskader. En kan oppsummere funnene fra de overnevnte studiene ved å si at NSAID kan ha en positiv effekt på muskelkontusjoner og muskelstølhet, kanskje også ved strekkskader, men NSAID bør ikke benyttes ved kroniske muskelskader^{43,46}.

NSAID bivirkninger

Mage- og tarmsystemet

Det er kjent at NSAID har en skadelig effekt på mage- og tarmslimhinnen⁵⁴. Det estimeres at personer som bruker tradisjonelle NSAID har 3-5 ganger høyere risiko for å utvikle gastrointestinale (GI) komplikasjoner⁵⁵. Mellom 30-50 % av de som bruker NSAID utvikler lesjoner i slimhinnen som kan ses på endoskopi, og disse er ofte asymptomatiske⁵⁶. Opptil 40 % av NSAID-brukerne opplever øvre GI-symptomer, som sure oppstøt og dyspepsi⁵⁷. Det er imidlertid ingen assosiasjon mellom disse symptomene og alvorlighetsgraden av skaden på slimhinnen. Om lag halvparten av de med symptomer har ingen synlig slimhinnelesjon⁵⁷. NSAID har potensiale til å skade alle deler av mage- og tarmkanalen inkludert spiserøret, magesekken, tynntarmen og tykktarmen⁵⁸.

COX-1 uttrykkes konstitutivt i slimhinnen og er viktig for å opprettholde et normalt miljø. Hemming av COX-1 er assosiert med sårdannelse og potensielt livstruende perforasjon og blødning i mageslimhinnen¹⁸. Ettersom COX-2 ikke uttrykkes konstitutivt i mage- og

tarmslimhinnen, antas COX-2-selektive hemmere å være tryggere for mage- og tarmkanalen sammenlignet med tradisjonelle NSAID⁵⁴. Selektive COX-2-hemmere ble, som tidligere nevnt, utviklet for å redusere forekomsten av GI-bivirkninger. Likevel vet man nå at både tradisjonelle NSAID og COX-2-hemmere øker risikoen for komplikasjoner i mage- og tarmsystemet⁷. Selv om koksibene reduserer forekomsten av GI-bivirkninger, eliminerer de dem ikke¹⁸.

Enkelt sagt oppstår skade i mageslimhinnen når magesyrens skadelige effekt «utkonkurrerer» det beskyttende forsvaret til slimhinneveggen¹³. NSAIDs skadelige virkning kan deles inn i to hovedmekanismer: 1) Topikal skade som skyldes NSAID sine egenskaper som en svak syre, og 2) Systemisk hemming av endogen prostaglandinsyntese i slimhinneveggen⁵⁸.

Den topikale effekten kommer av at NSAID (ved direkte kontakt) svekker beskyttende mekanismer i mage- og tarmslimhinnen. Slimhinnen er dekket av et beskyttende slimlag som fungerer som et smøremiddel og en beskyttende barriere mellom skadelige komponenter i lumen og overflateepitelet⁵⁴. De fleste NSAID er svake syrer. Selv om dissosiasjonskonstanten varierer mellom ulike NSAID, er de ofte i ikke-ionisert form i det sure miljøet i magesekken¹³. Det gjør at de blir fettløselige og kan interagere med det beskyttende slimlaget og fosfolipidene i slimhinnen⁵⁹. NSAID reduserer slimlagets hydrofobe egenskaper, som gjør at skadelige stoffer, som for eksempel magesyre, pepsin og bakterier, lettere kommer til og kan skade overflateepitelet¹³. Når den eksponerte slimhinnen kommer i kontakt med slike aggressorer i mage- og tarmslimhinnen, oppstår inflammasjon⁵⁴. En annen topikal effekt er at NSAID oppkonsentreres inne i epitelcellene, og kan påvirke den oksidative fosforyleringen i mitokondriene. Dette gir mangel på adenosintrifosfat (ATP), og påvirker alle de energikrevende prosessene inne i cellen, som kan medføre cellulær dysfunksjon og celledød⁵⁹. Dette kan videre føre til økt permeabilitet i mage- og tarmveggen og lavgradig inflammasjon⁵⁶.

Den systemiske mekanismen er relatert til hemming av prostaglandiner, og antas å være den dominerende rollen når det gjelder NSAID sin skadelige virkning på mage- og tarmkanalen¹³. Hemming av COX-1 fører til redusert blodgjennomstrømning, redusert slim- og

bikarbonatproduksjon og økt syreproduksjon i mageslimhinnen⁵⁴. NSAID gir også økt blødningstendens, som blant annet henger sammen med deres platehemmende effekt⁵⁹.

Samlet fører faktorene over til inflammasjon og økt risiko for erosjon, ulcerasjon og blødning i slimhinnen⁵⁹. Erosjoner vil si lesjoner i det ytterste laget i slimhinnen (mukosa), mens et magesår (ulcer) penetrerer ned i submukosa eller dypere. Dype magesår kan forårsake alvorlige komplikasjoner som blødning og perforasjon⁶⁰.

Det er observert flere risikofaktorer som øker risikoen for NSAID-induserte mage- og tarmkomplikasjoner. Dette inkluderer tidligere magesår, alder >65 år, *Helicobacter pylori*-infeksjon, bruk av andre gastrotoksiske legemidler og annen underliggende alvorlig sykdom⁵⁶.

Bruk av mage- og tarmbeskyttende medikamenter som protonpumpehemmere (PPI) kan redusere forekomsten av magesår hos pasienter som tar NSAID, men den beskyttende effekten virker ikke nedenfor duodenum og i nedre del av GI-trakten⁶¹. Ser en på NSAID-induserte komplikasjoner i nedre del av mage- og tarmkanalen, er dette et område som er mindre utforsket enn øvre del av GI-trakten⁵⁷. De siste tiårene er det blitt observert en reduksjon i NSAID-induserte skader i øvre del av GI-trakten, hovedsakelig som følge av mer utbredt bruk av gastroprotektiv medisin som PPI, samt reduksjon av prevalensen av *Helicobacter pylori*⁵⁶. Motsatt har nedre GI-komplikasjoner hatt en økende trend⁵⁷. Dette har resultert i økt interesse for at de nedre komplikasjonene er mer utbredt enn det man først antok. Det er store forskjeller mellom den øvre og nedre delen av mage- og tarmkanalen når det gjelder patogene faktorer som forårsaker skade på slimhinnen. Den største forskjellen er fravær av magesyre i nedre del av mage- og tarmkanalen. Dette er årsaken til at PPI ikke har noen beskyttende effekt mot nedre GI-skader. Videre er tilstedeværelsen av bakterier og gallesyrer mer spesifikt for nedre del av mage- og tarmkanalen, noe som kan trigge NSAID-relatert skade⁶².

Øvre mage- og tarmskader

To store randomiserte prospektive kliniske studier som sammenlignet selektive COX-2-hemmere med tradisjonelle NSAID var VIGOR-studien³¹ og TARGET (Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial)⁶³. VIGOR sammenlignet rofekoksib mot naproksen og TARGET sammenlignet lumarikoksib mot diklofenak eller naproksen. Begge studiene fant

at selektive COX-2-hemmere ga mindre risiko for GI-bivirkninger (magesår, perforasjon og blødning), sammenlignet med tradisjonelle NSAID. En liknende studie, CLASS (the Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study), fant derimot ingen signifikant forskjell mellom celekoksib og tradisjonelle NSAID (ibuprofen eller diklofenak) når det gjaldt utvikling av magesår⁶⁴.

Systematiske oversikter og metaanalyser har identifisert variabilitet i risiko for GI-komplikasjoner hos ulike NSAID. En systematisk oversikt og metaanalyse av observasjonelle studier (SOS-prosjektet) fra 2012, sammenlignet relativ risiko for øvre GI-komplikasjoner hos ulike NSAID. De fant at celekoksib og ibuprofen var blant de med lavest risiko, mens piroksikam, ketorolak og azapropazone (tradisjonelle NSAID med sterk COX-1-hemming) var de med høyest risiko. Middels høy risiko ble funnet hos blant annet rofekoksib, diklofenak, naproksen og indometacin. Bruken av høye doser var assosiert med 2-3 ganger økt risiko for GI-komplikasjoner, sammenlignet med bruk av lave til medium doser. Celekoksib var et unntak, der det ikke ble funnet noen sammenheng mellom dose-respons⁶⁵. I 2013 publiserte the Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration sin metaanalyse av 754 randomiserte kontrollerte studier, der de fant at alle NSAID inkludert i studien (koksiber, diklofenak, ibuprofen og naproksen) økte risikoen for øvre GI-komplikasjoner (blødning, perforasjon og magesår). Ibuprofen og naproksen hadde høyere risiko sammenlignet med koksiber. Diklofenak, som er et semiselektivt NSAID med økt COX-2-hemming, hadde derimot i denne studien bedre bivirkningsprofil og ble funnet å ha lik GI-risiko som koksiber²⁹. Det samme fant Van Walsem et al. i sin metaanalyse fra 2015, der diklofenak ga lavere risiko for GI-hendelser sammenlignet med naproksen, like stor risiko som celekoksib og høyere risiko enn etorikoksib⁶⁶.

NSAID og protonpumpehemmere

PPI og andre gastrobeskyttende medikamenter har vist seg å redusere forekomsten av GI-komplikasjoner i forbindelse med NSAID-bruk. I en kasus-kontroll-studie utført av Bakhriansyah et al., fant de at tradisjonelle NSAID kombinert med PPI, selektive COX-2-hemmere alene eller selektive COX-2-hemmere kombinert med PPI, var assosiert med en signifikant reduksjon i risikoen for sår, perforasjon eller blødning i mageslimhinnen, sammenlignet med tradisjonelle NSAID alene. Den gastrobeskyttende effekten økte i samme rekkefølge, men differansen var ikke statistisk signifikant⁶⁷.

Nedre mage- og tarmskader

Flere studier har vist at celekoksib er assosiert med færre GI-bivirkninger gjennom hele mage- og tarmkanalen, inkludert nedre del. I CONDOR-studien (Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis), en randomisert klinisk studie fra 2010, fant de at risikoen for GI-hendelser gjennom hele mage- og tarmkanalen var lavere for de som tok celekoksib sammenlignet med diklofenak kombinert med PPI⁶⁸. GI-REASONS (The Gastrointestinal Randomized Event and Safety Open-Label Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Study) var en prospektiv randomisert studie publisert i 2013. I studien fant de at celekoksib var assosiert med en signifikant lavere risiko for øvre og nedre GI-bivirkninger, sammenlignet med tradisjonelle NSAID⁶⁹.

Hjerte- og karsystemet

De kardiovaskulære bivirkningene relatert til NSAID inkluderer blant annet hjerteinfarkt, hypertensjon, atrieflimmer, slag og hjertesvikt¹⁹. Etter at rofekoksib ble fjernet fra markedet i 2004, har det vært et økt fokus på den potensielle kardiovaskulære risikoen til NSAID, og det har blitt forsket mye på mekanismene bak¹⁵.

Resultatene fra VIGOR-studien og APPROVe-studien førte til at man spesielt mistenkte at selektiv COX-2-hemming bidro til kardiovaskulære bivirkninger⁷⁰. COX-2-hemmere har vist seg å påvirke balansen mellom vasoaktive stoffer, som PGI₂ og TXA₂. PGI₂ anses som en nøkkelfaktor når det gjelder kardiovaskulær beskyttelse, og det er først og fremst reduksjon av dette prostanoidet som er assosiert med kardiovaskulære bivirkninger¹⁹. PGI₂ hemmer plateaggregering og er en effektiv vasodilator. Produksjonen av PGI₂ foregår hovedsakelig i endotelceller, mediert av COX-2⁶¹. Motsatt syntetiseres TXA₂ primært i blodplater via COX-1 og bidrar til økt plateaggregering og vasokonstriksjon¹⁵. Ikke-selektive NSAID vedlikeholder balansen ved å blokkere begge COX-isoformene, mens COX-2-selektive NSAID kun reduserer PGI₂-nivået. Dette fører til at TXA₂ blir dominerende, og det oppstår et mer protrombotisk miljø³⁰. Jo høyere COX-2-selektivitet, desto høyere kardiovaskulær risiko¹⁵.

Forskerne har nå fått øynene opp for at risiko for hjerte- og kar bivirkninger ikke er et koksib-spesifikt fenomen. Nyere kliniske studier har vist at også tradisjonelle NSAID gir økt kardiovaskulær risiko^{71,72}. Ettersom forskningen har vist at kardiovaskulær risiko varierer både innad i gruppen COX-2-selektive NSAID, samt at også tradisjonelle NSAID er assosiert

med alvorlige kardiovaskulære hendelser, vet man i dag ikke helt hvordan COX-2 beskytter det kardiovaskulære systemet⁷⁰. Det er en generell enighet om at PGI₂ virker beskyttende, og at en ubalanse mellom nivået av PGI₂ og TXA₂ promoterer et protrombotisk miljø, men det er usikkerhet vedrørende de respektive rollene til COX-1 og COX-2 i PGI₂-produksjonen i endotelvev⁷³. Noen forskere tror nå at det er COX-1 som er viktig for PGI₂-syntese i endotelceller, i motsetning til COX-2, som man trodde tidligere¹⁹. Dette gjør at enkelte påstår at kardioprotektivt COX-2 finnes andre steder enn vaskulært vev, for eksempel i nyrene⁷³. Selektiv COX-2-hemming i nyrene har vist seg å bidra til natrium- og vannretensjon, som sekundært kan gi økt blodtrykk og hjertesvikt¹⁵. Det finnes også andre teorier om NSAID og kardiovaskulær risiko. Blant annet har NSAID vist seg å være assosiert med økt oksidativt stress i mitokondriene¹⁹, som øker risikoen for patologiske tilstander i hjerte-og karsystemet²⁶.

Mye av forskningen på NSAID og kardiovaskulær risiko er utført på pasienter med ulike kroniske tilstander. Dette gjør det utfordrende å generalisere funnene til den generelle befolkningen. For eksempel er mange av studiene utført på pasienter med inflammatoriske tilstander som i seg selv kan øke risikoen for hjerte- og karsykdom⁷⁴. I Danmark utførte Fosbøl et al. en kohortstudie på friske individer ved hjelp av store nasjonale helseregistre. I studien fant de at NSAID ga økt risiko for kardiovaskulær sykdom også hos friske individer, og at risikoen derfor ikke er begrenset til pasienter med preeksisterende hjerte- eller karsykdom². Det er også mangelfulle data på kardiovaskulær risiko assosiert med bruken av reseptfri NSAID. Moore og medarbeidere undersøkte dette nærmere. De fant at risikoen for kardiovaskulære hendelser er liten, spesielt i lave doser hos yngre pasienter med få kardiovaskulære risikofaktorer⁷⁵. Det virker også som at NSAID er trygt dersom det kun tas over en kort periode. I en systematisk oversiktsartikkel der de så på risiko for bivirkninger etter korttidsbruk av NSAID konkluderte de med at bruk av NSAID i under 10 dager ikke var assosiert med hjerteinfarkt, eller andre alvorlige kardiovaskulære hendelser. Unntaket var hos personer som hadde preeksisterende risikofaktorer (som for eksempel tidligere hjerteinfarkt eller atrieflimmer)⁷⁶.

Hjerteinfarkt

Flere observasjonelle studier og metaanalyser har undersøkt NSAID-assosiert risiko for hjerteinfarkt. Det er nå enighet om at NSAID er assosiert med en økt risiko for utvikling av hjerteinfarkt, og at dette gjelder både selektive og ikke-selektive NSAID⁷⁷.

I en stor metaanalyse fra 2013 (CNT Collaboration), basert på over 600 randomiserte kliniske studier, ble koksiber sammenlignet med tradisjonelle NSAID. I studien fant de at risikoen for alvorlige kardiovaskulære hendelser økte med en tredel ved bruk av koksiber, hovedsakelig på grunn av hjerteinfarkt. Diklofenak og ibuprofen økte også signifikant risikoen for alvorlige koronare hendelser. Risikoen for kardiovaskulær hjertedød økte med koksiber og diklofenak, mens de fant en ikke-signifikant økning med ibuprofen. I motsetning til andre ikke-selektive NSAID var ikke høydose naproksen assosiert med alvorlige kardiovaskulære hendelser eller koronare hendelser²⁹. Schmidt et al. publiserte i 2018 en kohortstudie, der diklofenak ble sammenlignet med placebo og andre tradisjonelle NSAID (inkludert paracetamol). Studien konkluderte med at diklofenak ga høyere risiko for alvorlige kardiovaskulære hendelser sammenlignet med paracetamol, ibuprofen og naproksen. Risikoen for denne type bivirkninger var også til stede ved lave doser og kortvarig bruk⁷⁸. Både CNT og Schmidt et al. fant at diklofenak øker risikoen for kardiovaskulære hendelser. Det at risikoen er høyere enn for andre tradisjonelle NSAID, kan henge sammen med at diklofenak er et semiselektivt NSAID²⁶. Høyere affinitet for COX-2, bidrar muligens til at diklofenak får en «koksib-liknende» virkning på hjerte- og karsystemet.

Et NSAID som derimot antas å ha en noe tryggere bivirkingsprofil på hjerte- og karsystemet er naproksen. Funnene fra CNT, der naproksen kom godt ut, samsvarer med tidligere antagelser fra blant annet VIGOR-studien om at naproksen har en nøytral til beskyttende effekt mot hjerteinfarkt³¹. Noen har ment at naproksen har en ASA-liknende effekt på blodplater på grunn av sin lange halveringstid og at det virker sterkt hemmende på COX-1 ved høye doser¹⁵. To store prospektive studier som sammenlignet koksiber og naproksen, TARGET og ADAPT (Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial), observerte ulike kardiovaskulære risikoprofiler for naproksen. TARGET fant en redusert risiko (ikke signifikant) sammenlignet med lumirakoksib⁷⁹. I ADAPT fant de derimot at naproksen ga økt risiko for kardiovaskulær sykdom⁸⁰. En av studiene som er publisert i nyere tid og som det var knyttet store forventninger til var PRECISION-studien (The Prospective Randomized

Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs. Ibuprofen Or Naproxen), som ble presentert i 2016. Dette var en stor randomisert kontrollert studie, som inkluderte deltakere med artrose eller revmatoid artritt og samtidig underliggende kardiovaskulære risikofaktorer. I PRECISION sammenlignet de celekoksib med ibuprofen og naproksen, og de fant at ibuprofen og naproksen ga minst like stor kardiovaskulær risiko som COX-2-selektive celekoksib⁷¹. Derfor kan man ikke si at naproksen er helt uten risiko.

I likhet med PRECISION, har flere studier funnet at tradisjonelle NSAID gir like stor kardiovaskulær risiko som COX-2-selektive hemmere. I SCOT-studien (The Standard care vs. Celecoxib Outcome Trial), publisert i 2017, undersøkte de om det utgjorde en forskjell å bytte fra tradisjonelle NSAID til celekoksib versus å fortsette med tradisjonelle NSAID. Selv om risikoen for kardiovaskulære hendelser generelt var lav i begge gruppene, fant de at risikoen for kardiovaskulære hendelser var like stor for gruppen som fortsatte med ikke-selektive NSAID, som hos de som byttet til celekoksib⁷². Dette samsvarer med funnet i en metaanalyse fra Gunter et al. I studien var det kun rofekoksib som viste en økning i kardiovaskulære bivirkninger. De andre koksibene ble ikke funnet å ha signifikant høyere risiko sammenlignet med placebo eller tradisjonelle NSAID⁸¹.

I en bayesiansk metaanalyse fra 2017 så Bally og medarbeidere på sammenhengen mellom klinisk bruk av NSAID og hjerteinfarkt. Fem NSAID var inkludert i studien (ibuprofen, diklofenak, naproksen, celekoksib og rofekoksib). De fant at alle NSAID, inkludert naproksen, var assosiert med økt risiko for hjerteinfarkt. Rofekoksib kom også her dårlig ut, og ble angitt å ha høyest risiko for utvikling av hjerteinfarkt. Celekoksib ble derimot ikke funnet å ha høyere risiko enn andre NSAID. Risikoen for hjerteinfarkt oppstod allerede etter syv dager, og risikoen var høyest under den første måneden. De fant at jo større medikamentdose, desto høyere risiko for hjerteinfarkt. Risikoen for hjerteinfarkt forble konstant forhøyet ved forlenget bruk av NSAID, men risikoen økte tilsynelatende ikke ved bruk over lengre tid⁸².

For å kort oppsummere kunnskapen om NSAID og risiko for hjerteinfarkt, så er det enighet om at flere NSAID øker risikoen for hjerteinfarkt, spesielt i høye doser. Likevel antas den absolutte risikoen for hjerteinfarkt å være lav. Rofekoksib fremstår i mange studier som mest toksisk sammenlignet med andre NSAID, mens naproksen i flere studier utpekes som tryggest.

Hypertensjon

Hypertensjon er en ledende risikofaktor for utvikling av kardiovaskulær sykdom⁸³. Alle NSAID vil til en viss grad påvirke vasodilatasjon og natrium-utskillelse ved å påvirke prostanoïdproduksjonen¹⁵. PGE₂ i nyrene bidrar normalt til natriurese. Reduksjon av dette prostanoïdet vil dermed bidra til natrium- og væskeretensjon, noe som sekundært kan øke blodtrykket⁸⁴. Dessuten kan NSAID redusere mengden av vasodilatoriske PGI₂, noe som øker den systemiske vaskulære motstanden og dermed blodtrykket²⁴. Studier har vist at NSAID kan øke systolisk blodtrykk med i gjennomsnitt 5 mmHg. Hos de med allerede etablert hypertensjon har man observert en økning på så mye som 14 mmHg⁸⁵. Eksponering for lave doser vil trolig ikke øke risikoen for kardiovaskulær sykdom¹⁵. Hos individer med normal nyrefunksjon, som ikke bruker blodtrykkssenkende medikamenter, vil nyrene være gode til å tilpasse seg NSAID, og dermed opprettholde normal homeostase. Hos eldre og de med kronisk nyresykdom vil derimot nyrefunksjonen komme mer i ubalanse. I tillegg reduserer NSAID effekten til blodtrykkssenkende medikamenter som diuretika, angiotensinreseptorblokkere (ARB) og angiotensin-konverterende enzymhemmere (ACE-hemmere)⁸⁴.

Flere tidligere studier har funnet at NSAID-bruk kan gi økt blodtrykk. Curtis et al. fant i sin metaanalyse at selektive COX-2 hemmere (inkludert celekoksib, rofekoksib og etorikoksib) signifikant økte risikoen for hypertensjon med 45 %. Når de fjernet rofekoksib fra analysen, ble økningen av risikoen for hypertensjon redusert til 21 %, og sammenhengen var ikke lenger signifikant⁸⁶. PRECISION-studien fant at ibuprofen ga størst økning i systolisk blodtrykk, sammenlignet med celekoksib og naproksen. Risikoen for sykehusinnleggelse med hypertensjon var 69 % høyere hos pasienter som brukte ibuprofen, sammenlignet med celekoksib⁷¹. I CLASS fant de at supratherapeutiske doser av celekoksib var assosiert med lavere insidens av hypertensjon og ødem, sammenlignet med standard doser av ibuprofen⁸⁷.

Hjertesvikt

En kasus-kontroll-studie basert på elektroniske helsedata fra fire ulike europeiske land (Nederland, Italia, Tyskland og Storbritannia), fant at både COX-2-selektive hemmere og tradisjonelle NSAID økte risikoen for hjertesvikt. Risikoen varierte avhengig av dose og mellom ulike NSAID. Mye brukte NSAID, som ibuprofen, naproksen og diklofenak, var alle assosiert med økt risiko, og diklofenak og ibuprofen mer enn doblet risikoen⁸⁸. CNT-

metaanalysen presenterte tilsvarende funn. Alle NSAID i studien (inkludert ibuprofen, diklofenak og naproksen) ga en dobling i risikoen for hjertesvikt. Risikoen ble funnet å være lik for tradisjonelle NSAID og COX-2-selektive NSAID²⁹. Ungprasert et al. sin metaanalyse fra 2016 fant også at tradisjonelle NSAID ga signifikant økt risiko for hjertesvikt. Koksiber ga en moderat økt risiko, men ikke signifikant. Forfatterne angir at et lavt antall pasienter i studien kan være årsaken til den ikke-signifikante assosiasjonen⁸⁹.

Det er flere mulige patofysiologiske forklaringer på hvorfor NSAID gir økt risiko for hjertesvikt. De mest aksepterte er relatert til økt blodtrykk og væskeretensjon, noe som sekundært fører til hjertesvikt⁸⁹. Mekanismene bak hypertensjon og væskeretensjon i nyrene er beskrevet i avsnittet om hypertensjon.

Atrieflimmer

NSAID har blitt assosiert med økt risiko for atrieflimmer. Den biologiske forklaringen er ikke helt forstått, men det spekuleres i om bivirkninger som væskeretensjon, endring i elektrolyttkonsentrasjoner og økt blodtrykk kan ha en betydning⁷⁷. Liu et al. publiserte i 2014 sin metaanalyse, der de så på NSAID og risiko for atrieflimmer. I studien fant de at NSAID var assosiert med 12 % økning i risiko for å utvikle atrieflimmer⁹⁰. En ferskere metaanalyse fra 2020 fant at flere NSAID (diklofenak, ibuprofen og naproksen) var assosiert med atrieflimmer, med en trend mot at ibuprofen hadde noe lavere risiko⁹¹. I en kase-kontroll-studie utført i Danmark, fant de at COX-2-hemmere ga høyest risiko for utvikling av atrieflimmer⁹².

Nyrene

Nyrene er aktive i sin produksjon og metabolisme av prostaglandiner. De viktigste renale prostaglandinene er PGE₂ og PGI₂, som har en viktig vasodilatorisk og natriuretisk funksjon. PGE₂ regulerer natrium- og kloridtransporten i Henles sløyfe, i tillegg til å regulere transport av vann og blodgjennomstrømning i nyremargen. PGI₂ er mer dominerende i nyrebarken og regulerer vaskulær tonus, GFR og reninfrigjøring²⁰. I nyrene mener forskere at COX-1 og COX-2 har ulike roller. COX-1 er assosiert med prostaglandiner som øker renal blodgjennomstrømning, mens COX-2 påvirker prostaglandiner som har diuretisk og natriuretisk effekt¹⁸.

NSAID er den vanligste årsaken til legemiddelindusert nyreskade⁹³. The National Kidney Foundation estimerer at omkring 10 % av forekomsten av nyresvikt er assosiert med overforbruk av NSAID¹⁴. Nyrene mottar omkring 25 % av hjertets minuttvolum og er samtidig hovedorganet for utskillelse av legemidler⁹⁴. Dette gjør at de renale arteriolene og glomerulære kapillærene er spesielt sårbare for påvirkning fra legemidler⁹⁵. NSAID er assosiert med flere renale bivirkninger som akutt nyresvikt, væskeretensjon, hyperkalemi, interstitiell nefritt, nefrotisk syndrom og papillær nekrose³.

Akutt nyresvikt

Det er godt kjent at NSAID er assosiert med utvikling av akutt nyresvikt (acute kidney injury, AKI)⁹⁶. AKI er en tilstand der nyrenes funksjon er svekket eller opphørt, og kjennetegnes ved at det hopper seg opp med nitrogenholdige stoffer i blodet (som urea eller kreatinin) og/eller redusert urinproduksjon⁹⁷. Dette skyldes redusert glomerulær filtrasjonsrate (GFR), som vil si at nyrenes evne til å filtrere blodet er svekket⁹⁸.

NSAID kan forårsake AKI via to hovedmekanismer. Den første er via prerenal nyresvikt og endret hemodynamikk, mens den andre er ved å indusere akutt interstitiell nefritt⁷. Prerenal nyresvikt forårsakes av redusert blodgjennomstrømning til nyrene. Prostaglandiner øker den renale blodgjennomstrømningen ved å virke vasodilaterende på den afferente arteriolen til nyrenes glomeruli. På denne måten er prostaglandiner med på å opprettholde blodgjennomstrømning og GFR. NSAID hemmer produksjonen av prostaglandiner, noe som medfører vasokonstriksjon og dermed redusert renal blodgjennomstrømning og GFR⁹⁵. Ved nedsatt blodvolum eller preeksisterende renal patologi, kan dette føre til skade på nyrene i form av renal iskemi og akutt tubulær nekrose⁹⁹. Den andre mekanismen bak AKI, akutt interstitiell nefritt, forårsakes av en immunologisk reaksjon som respons på inntak av NSAID. Dette karakteriseres av tilstedeværelse av inflammatoriske celler i interstitiet i nyrene. Akutt interstitiell nefritt er en viktig årsak til legemiddelindusert AKI, og står for omkring 15 % av alle pasienter med uforklarlig AKI⁹⁵.

Normalbefolkning versus personer med risikofaktorer

Det er blitt estimert at NSAID-brukere har tre ganger høyere risiko for å utvikle klinisk AKI sammenlignet med den generelle populasjonen som ikke bruker NSAID¹⁰⁰.

Legemiddelindusert nyreskade kan påvirke pasienter uavhengig av opprinnelig nyrefunksjon.

Douros et al. fant i sin kasus-kontroll-studie at omkring halvparten av pasientene hadde normal organfunksjon før de fikk AKI¹⁰¹. Det er likevel liten sannsynlighet for at personer med normal nyrefunksjon vil utvikle AKI på grunn av NSAID⁷. Hos en frisk person med normal hemodynamikk antar man at prostaglandiner ikke er viktig for å vedlikeholde renal blodgjennomstrømning og GFR¹⁰². Hos normotensive personer vil derfor ikke nyrefunksjonen påvirkes signifikant av selektive eller ikke-selektive NSAID¹⁰³. NSAID-indusert AKI oppstår først og fremst i situasjoner med redusert blodstrøm til nyrene, sekundært til nedsatt blodvolum¹⁰². Dette kan være tilstander som hjertesvikt, nefrotisk syndrom, levercirrhose og saltmangel²⁰. Ved nedsatt blodvolum skjer en oppregulering av renin-angiotensin-systemet, og samtidig økt katekolamin-frigjøring. Dette fører til renal vasokonstriksjon og redusert blodgjennomstrømning i nyrene¹⁰⁴. Ved en slik tilstand er prostaglandinene viktige for å kompensere den vasokonstriktoriske effekten. Dette gjør de ved å redusere preglomerulær motstand og dermed vedlikeholde renal blodgjennomstrømning og GFR¹⁰³. Under slike omstendigheter vil NSAID-indusert hemming av prostaglandinsyntesen føre til renal dekompensering og utvikling av nyresvikt²⁰.

Andre risikofaktorer som predisponerer for NSAID-indusert nyreskade er alder over 65 år, kardiovaskulær sykdom, diabetes mellitus, mannlig kjønn, høye NSAID-doser, tidligere historie med kronisk nyresykdom og samtidig bruk av andre nefrotoksiske midler¹⁷. Blodtrykkssenkende medikamenter som ARB, ACE-hemmere og diuretika er eksempler på potensielt nefrotoksiske legemidler. Disse tas ofte i kombinasjon med NSAID, og sammen kan de øke risikoen for utvikling av AKI¹⁰⁵. ACE-hemmere og ARB øker renal blodgjennomstrømning ved å hemme angiotensin II-mediert vasokonstriksjon på den efferente arteriolen, men senker da samtidig filtrasjonstrykket. Når det oppstår en samtidig kombinasjon av NSAID-mediert vasokonstriksjon av afferente arteriole og ACE-hemmer/ARB-mediert vasodilatasjon av efferente arteriole, fører dette til redusert GFR og risikoen for AKI øker⁹⁷.

COX-1 versus COX-2

Hemodynamisk AKI kan oppstå fra både ikke-selektive NSAID og selektive COX-2-hemmere¹⁷. Likevel antas hemming av COX-1-enzymet å være spesielt viktig for hemodynamisk mediert AKI⁹⁶. I PRECISION-studien fant de at risikoen for alvorlige renale hendelser var signifikant lavere for celekoksib enn ibuprofen, men ikke signifikant lavere for celekoksib sammenlignet

med naproksen⁷¹. Chou et al. fant at ikke-selektive NSAID, i større grad enn selektive COX-2-hemmere, var assosiert med økt risiko for AKI med behov for sykehusinnleggelse¹⁰⁶. Også Ungprasert et al. fant i sin metaanalyse at selektive COX-2-hemmere ga lavere risiko for å utvikle AKI sammenlignet med tradisjonelle NSAID, men forskjellen var ikke statistisk signifikant⁹⁶. En teori om hvorfor COX-1-hemmere er assosiert med AKI er at det hovedsakelig er COX-1 som syntetiserer renale prostaglandiner, som en kompenserende mekanisme ved endret renal hemodynamikk¹⁰⁶.

Idrettsutøvere og NSAID

Hvordan og hvorfor bruker idrettsutøvere NSAID?

Prevalens av NSAID-bruk blant idrettsutøvere

Mange idrettsutøvere har et høyt forbruk av NSAID, noe som har blitt undersøkt og påvist blant annet i flere studier gjort på toppidrettsutøvere under internasjonale konkurranser¹⁰⁷⁻¹¹¹. NSAID-bruk er mye undersøkt blant fotballspillere. Det har vist seg at forbruket av NSAID er høyt på toppnivå for både kvinner, menn, aldersbestemte herrelag, funksjonshemmede og innendørs fotball (futsal)^{108,110,112-114}. Studier fra VM i fotball for menn i 2002, 2006, 2010 og 2014 viser at NSAID var den mest brukte medikamenttypen^{110,115,116}. I studien til Tscholl et al. fra VM i 2002 og 2006 rapporteres det at henholdsvis 46,5 % og 47,7 % av medikamentene som ble brukt var NSAID. Over halvparten av spillerne brukte NSAID minst én gang i løpet av turneringen, og over 10 % av spillerne tok NSAID i forkant av hver kamp. Forbruket mellom landene varierte, der det for eksempel på ett landslag var 22 av 23 spillere som benyttet NSAID før hver kamp. Et annet oppsiktsvekkende funn var at 10 % av de som tok NSAID brukte minst to NSAID-preparater samtidig, og noen spillere brukte inntil fem ulike NSAID samtidig¹¹⁵. En studie fra VM i Sør-Afrika i 2010 viste at andelen NSAID blant de forskrevne medikamentene var omtrent den samme som i de to foregående verdensmesterskapene. Dette på tross av forebyggende tiltak i form av en kampanje mot NSAID-bruk. Imidlertid var det en signifikant økning i antall spillere som tok NSAID per kamp. Den samme studien viste også at forbruket var signifikant høyere i sluttspillet enn i gruppespillet¹¹⁶.

Høy bruk av NSAID er ikke begrenset til fotball. Medikamentgruppen var den mest brukte blant friidrettsutøvere på toppnivå, men inntaket var lavere enn i ballsport. Til gjengjeld var bruken av andre smertestillende medikamenter, som for eksempel paracetamol, høyere hos friidrettsutøverne enn hos fotballspillerne¹⁰⁹. Bruken av NSAID har også i en belgisk studie vist seg å være høyere hos idrettsutøvere som driver med ballsport enn hos de som driver med andre idretter, som for eksempel svømming og sykling¹¹⁷. I OL i Atlanta (1996) og Sydney (2000) brukte henholdsvis 33 % og 38 % av de kanadiske utøverne NSAID. Den samme studien viste også at bruk av NSAID var hyppigst i idretter hvor det ofte forekommer tendinopater og inflammatoriske tilstander, særlig i skulder, albue og kne¹¹⁸.

Mange studier har søkt å finne NSAID-forbruk hos amatører i idrettskonkurranser. I en tverrsnittundersøkelse på 129 amatørutøvere hadde 68 % av deltakerne brukt NSAID i løpet av de siste 12 månedene som behandling for idrettsrelaterte smerter. I tillegg viste undersøkelsen at bare 26 % av NSAID-bruken var rådført med lege eller apotek¹¹⁹. I Küster et al. sin kohortstudie brukte 49 % av 3913 langdistanseløpere smertestillende (som NSAID og paracetamol) før et løp, der 54 % av disse var uten resept¹²⁰. Rosenbloom et al. undersøkte også forbruket av NSAID blant amatørutøvere som deltok i løpskonkurranser i Storbritannia. Resultatene fra denne studien viste at 88 % av 806 deltakere hadde brukt NSAID i løpet av det siste året, og det var ikke noen forskjeller mellom kjønn, løpedistans per uke eller om de var medlemmer i en idrettsklubb eller ikke¹²¹.

I Chlíbková et al. sin observasjonsstudie om bruk av NSAID blant terrengsykkelryttere fant de et lavere inntak av NSAID sammenlignet med studier gjort på løpere og triatleter. Dette antyder at prevalensen av NSAID-bruk avhenger av type utholdenhetsidrett, noe som kanskje henger sammen med at sykkelryttere har færre typiske løpeskader, som resultat av annerledes belastning. Videre viste studien at inntak av NSAID var høyere hos eldre deltakere enn hos de yngre¹²².

De fleste studier som har undersøkt forekomsten av medikamentbruk hos toppidrettsutøvere, mangler sammenligning med en kontrollgruppe fra den generelle befolkningen¹²³. Vi har funnet to studier som har satt søkelys på dette. I en studie fra 2001 ble det funnet at forbruket av NSAID hos svenske OL-utøvere var 6-10 ganger høyere enn hos den generelle befolkningen med samme alder¹⁰⁷. Av finske toppidrettsutøvere hadde 8,1

% brukt NSAID den siste uken, mens tilsvarende forekomst hos den generelle befolkningen var 2,7 %¹²⁴.

Årsaker til bruk av NSAID i idrett

Idrettsutøvere bruker NSAID for å behandle et bredt spekter av tilstander, og er hyppig brukt ved idrettsskader¹²⁵. Det er vanlig å dele inn idrettsskader i akutte skader, som oppstår plutselig ved at en spesiell hendelse utløser den, og belastningsskader, som utvikles gradvis over tid ved gjentatt belastning på det samme vevet³³. Innen idrettsmedisin brukes NSAID blant annet for å behandle bløtvevsskader, leddskader, artrose, frakturer og hematomer¹²⁶.

Idrettsutøvere oppgir selv at de bruker NSAID for å forebygge eller lindre smerte, fortsette med fysisk aktivitet til tross for smerte og for å komme raskt tilbake etter skade. Noen oppgir at de bruker NSAID for å behandle stølhet, treningsinduserte kramper og for å oppnå bedre avslapning i muskulaturen etter trening. Dessuten brukes det til ikke-treningsrelaterte tilstander, som for eksempel forkjølelse^{122,127,128}. I studien til Rosenbloom et al., som var utført på løpere, var det noen som også brukte NSAID for å behandle kroniske smerter eller andre pågående medisinske problemer. Dette var vanligere hos de som løp kort enn hos de som løp langt. Forfatterne tolket disse funnene som at amatører brukte NSAID kronisk for å være i stand til å drive med trening, mens utholdenhetsutøverne som løp veldig lange distanser var mer interesserte i NSAID på grunn av effektene som gir redusert hevelse, inflammasjon og mindre stølhet¹²¹.

Idrettsutøveres ønske om å spille og å prestere bra kan være preget av økonomisk press i form av stipender, lønnsomme kontrakter og forlenget karriere, eller av forventninger fra seg selv, lagkamerater eller trenere^{129,130}. For mange toppidrettsutøvere er det svært viktig å minimere tiden de er borte fra banen¹³¹. NSAID kan derfor brukes for å maskere smerte slik at utøverne kan fortsette aktiviteten^{121,130,132}. I noen idrettsmiljøer er smerte nærmest romantisert, og anses som en del av idretten¹³³. Dette gjenspeiles i florerende mottoer som «no pain, no gain» og «smerte er bare svakhet som forlater kroppen»¹³¹. Forventningene og holdningene over bidrar til at idrettsutøvere med mindre skader behandler problemene sine med NSAID og fortsetter trening, i stedet for å hvile og ta seg nok tid til å restituere ordentlig¹²³.

Profylaktisk bruk

Undersøkelser har flere ganger vist at noen idrettsutøvere også tar NSAID i forkant av trening eller konkurranser, noe som tyder på et profylaktisk bruk, altså at de bruker medikamentet som forebyggende middel mot skader eller smerter. Dette har vekket bekymringer blant flere^{121,129,134}.

Virkningene av smertestillende medikamenter er godt beskrevet, men mindre er kjent om hvordan de påvirker idrettslige prestasjoner. Det virker som NSAID og paracetamol har potensiale til å forbedre ytelse ved å redusere aktivering av høyere hjernestrukturer, og dermed hemme oppfatningen av treningsindusert smerte¹³⁵. Idrettsutøveres oppfattede fordeler med NSAID inkluderer redusert smerte og vevsskade under aktivitet, og redusert stølheth og raskere restitusjon etter aktivitet. Disse fordelene er anekdotiske, og evidensen for at de eksisterer hos idrettsutøvere er tvetydig¹³⁴.

I studien til Gorski et al. var smerteforebygging hovedgrunnen til NSAID-bruk, særlig ved inntak dagen før, rett før eller under et ironman triatlon, mens den vanligste årsaken til bruk de siste tre månedene var behandling av en skade¹²⁸. Blant unge amerikanske fotballspillere var det 23,9 % av de som brukte NSAID, og hele 50 % av de som brukte NSAID daglig, som brukte det for å avverge smerte før den oppstår¹³². Innenfor fotball har det også blitt gjort funn som tyder på profylaktisk bruk. Forbruket av NSAID hos fotballspillere var høyere enn forekomsten av skader i internasjonale turneringer, noe som indikerer at mange av medikamentene var forskrevet til spillere som ikke hadde kommet seg helt etter en skade eller fikk dem som profylaktisk smertebehandling¹¹².

En studie av Martínez et al. undersøkte forbruket av NSAID hos 238 fjell-ultramaraton-løpere som fullførte konkurranseløp i tre forskjellige distanser: Ultra (112 km), Trail (67 km) og Maraton (44 km i dette løpet). De sammenlignet forbruket rett før, under og rett etter de tre løpene. Over halvparten oppga at de brukte NSAID for smerteforebygging. Dette stemte overens med tidligere forslag om at terrengløpere i ultramaraton-distanser bruker NSAID for å forebygge muskelstølheth fordi terrengløp involverer mye løping i nedoverbakker, som er preget av dominerende eksentrisk muskelkontraksjon. De oppgir i studien at det har blitt funnet lavere prevalens av NSAID-forbruk i ultramaratonløp som involverte mindre eksentrisk arbeid enn det som ble funnet for den lengste distansen i denne

terrengløpskonkurransen. Resultatene fra studien viste at forbruket økte med lengden på konkurransen, og det er foreslått at dette kan skyldes at jo lengre konkurransen varer, desto større er sjansen for at en utøver opplever smerter og tyr til NSAID for smertelindring. Inntaket av NSAID blant de som løp ultra- og trail-distansene var høyere under selve løpet enn rett før løpet. Dette skiller seg fra maraton-distansen, som hadde like stort inntak av NSAID rett før og under løpet. Forfatterne av studien skriver at forskjellene i mønsteret for NSAID-bruk mellom de ulike løpsdistansene kan relateres til varigheten på konkurransene. Årsaken til dette er at et ultra-løp varer så lenge at en utøver rekker å ta 2-3 vanlige NSAID-doser i løpet av konkurransen, mens det kortere maratonløpet begrenser inntaket til én vanlig dose¹³⁶. I studien fra et ironman triatlon ble det også funnet høyere forbruk av NSAID under selve konkurransen enn rett før den startet, og dette løpet tok for de fleste 10-15 timer å gjennomføre¹²⁸, altså en varighet mellom det som ble brukt på ultra- og trail-distansene i studien til Martínez et al.

I Warden sin oversiktsartikkel om profylaktisk bruk av NSAID hos idrettsutøvere, er forfatteren kritisk til idrettsutøveres profylaktiske bruk av medikamentet. Dette er fordi ingen forskning har vist at regelmessig bruk av NSAID fører til redusert risiko for skade eller forbedret prestasjon eller funksjon hos friske utøvere. Warden argumenterer videre for at profylaktisk bruk strider imot etablerte anbefalinger, som er å benytte NSAID som korttidsbehandling for å håndtere smerte som oppstår i forbindelse med idrettsskader¹³⁷.

Trender blant unge idrettsutøvere

Idrettsutøvere på studentnivå har flere ganger vært objekter for undersøkelser om bruk av NSAID og utøveres kunnskap og holdninger når det gjelder disse medikamentene. O'Connor et al. utførte en studie på 149 irske studentutøvere som viste at 94 % hadde brukt NSAID, og 63,8 % hadde brukt NSAID i forbindelse med kamp eller trening. De brukte det hovedsakelig for å behandle skader, kontrollere hevelse og forebygge smerte. En femtedel av dem brukte NSAID for å forbedre prestasjonen. Resultatene fra studien byr på flere bekymringer, som at 22,9 % av studentene som tok reseptfrie NSAID overskred den daglig anbefalte dosen. Det tilsvarende tallet for de som hadde fått NSAID på resept var 3,5%. De fleste utøverne kjøpte NSAID selv eller fikk dem fra noen i familien. Overskridelse av maksimalt anbefalt dose av NSAID var vanligere hos de som hadde positive holdninger til fordelene med NSAID, de med høyt stressnivå og de som i stor grad identifiserte seg som en idrettsutøver¹³⁸.

I Wolf et al. sin studie utført på studenter som spiller amerikansk fotball, så de på bruken av reseptfrie smertestillende legemidler (NSAID og paracetamol). Også her fant de at mange brukte over anbefalte dose. Omkring 37 % av de som brukte reseptfrie smertestillende midler for fotballrelaterte smerter, brukte mer enn anbefalt dose, og 7 % brukte dem i mer enn ti dager på rad. Funnene indikerer at enkelte unge idrettsutøvere har et overforbruk av smertestillende medikamenter. Flesteparten av de som brukte smertestillende i mer enn ti dager på rad forklarte at de trodde de kunne ta reseptfrie smertestillende medikamenter så lenge de ønsket. Videre oppga nesten samtlige av de som oversteg anbefalt dose at de tenkte at amerikanske fotballspillere er større enn den generelle befolkningen og derfor trenger større doser. Dessuten trodde mange at mer smertestillende ville lindre smerte raskere. I studien fant de også at det var større sannsynlighet for at spillere hadde et overforbruk av smertestillende medikamenter hvis de skaffet seg medisinen selv. Hele 64 % bestemte på egenhånd at de skulle bruke smertestillende medikamenter, mens 31 % gjorde det i samråd med helsepersonell¹³⁹.

Studiene til både O'Connor et al. og Wolf et al. viser at det forekommer en del selvmedisinering blant idrettsutøvere. NSAID er ikke forbudt av verdens antidopingbyrå siden disse midlene ikke er prestasjonsfremmende. Dette medfører at idrettsutøvere har relativt ubegrenset tilgang til NSAID, som man enkelt får tak i reseptfritt¹³⁴. Mange velger derfor selvmedisinering med NSAID¹⁴⁰⁻¹⁴². Noen idrettsutøvere styrer NSAID-bruken sin helt selv, mens andre får råd om det fra andre hold. I Holmes et al. sin tverrsnittstudie hadde bare 27 % av studentene fått veiledning om bruk av NSAID fra lege, mens hele 81 % hadde skaffet seg NSAID selv, og over halvparten hadde fått det fra foreldre¹⁴⁰. Lignende funn ble gjort i studien til Martínez et al., der under 40 % av de som brukte NSAID hadde fått det på resept, og de resterende litt over 60 % hadde enten bestemt det helt selv eller gjort det etter råd fra lagkamerater eller trener¹³⁶. Et interessant funn fra studien til Qasrawi et al., utført på palestinske student-idrettsutøvere, var at nesten to tredjedeler av de som brukte NSAID hadde fått det anbefalt av en lege, og «bare» 17,2 % av alle deltakerne hadde brukt reseptfrie NSAID de siste tre månedene. Dette tilsvarer et lavere forbruk av reseptfrie NSAID enn det som er funnet i andre studier. Forfatterne oppgir at det er mulig at dette skyldes falsk rapportering eller enkel tilgang til legen på universitetet¹²⁷.

I en studie av Warner et al. svarte 604 unge amerikanske fotballspillere (gjennomsnittsalder 15,8 år) på en undersøkelse om NSAID-bruk og holdninger og atferd i forbindelse med medikamentbruken. Tre fjerdedeler av deltakerne hadde brukt NSAID i løpet av de siste tre månedene, og 15 % brukte NSAID daglig. De som brukte det daglig hadde større sannsynlighet for å oppfatte fordeler enn ulemper ved å ta NSAID, for å blokkere smerte før det oppstod, for å administrere NSAID selvstendig og for å bestemme doseringen på egenhånd. En av sju utøvere hadde et overforbruk av NSAID. Forfatterne sier at det også var lite sannsynlig at foreldre var klar over misbruket, i og med at ungdommen selv styrte medikamentbruket¹³². En annen studie fant også et høyt forbruk av NSAID blant studenter som spilte amerikansk fotball. Flertallet av disse rapporterte at de først brukte NSAID allerede på ungdomsskolen (45,6 %) eller videregående (48,5 %), mens bare 5,8 % startet å ta NSAID på college. Forfatterne av studien skriver at tendensen til tidlig NSAID-bruk er viktig med tanke på bruk og overforbruk av NSAID videre i livet¹⁴⁰.

Hva vet idrettsutøvere om NSAID og bivirkninger?

Hva vet egentlig utøverne om virkningene og de mulige bivirkningene som følger av medikamentene de bruker i så stor grad? I forbindelse med et ironman triatlon i Brasil i 2008 deltok 327 av 1250 utøvere i en studie som blant annet undersøkte kunnskapsnivået angående NSAID. Resultatene viste at bortsett fra antiinflammatorisk og smertestillende effekt, kjente mindre enn halvparten av deltakerne til virkningene av NSAID. Det samme gjaldt kunnskap om bivirkninger, der gastrointestinale problemer var de eneste mulige bivirkningene som flere enn halvparten visste om. I denne studien oppga 59,9 % å ha brukt NSAID i løpet av de siste tre månedene. Dette vitner om en høy prevalens av NSAID-bruk kombinert med et lavt kunnskapsnivå når det gjelder virkningene av disse medikamentene, noe som gir grunn til bekymring¹²⁸. Lignende funn ble gjort i en studie på unge fotballspillere, som viste en sammenheng mellom prevalens av NSAID-forbruk og liten anerkjennelse av at NSAID kunne gi ulemper¹³². Blant irske student-utøvere var over halvparten ukjent med de negative effektene av NSAID på helbredelsesprosessen, og like mange var usikre på bivirkningene til NSAID¹³⁸. Kunnskap og bevissthet rundt bivirkninger av NSAID var enda lavere blant palestinske student-idrettsutøvere. Av 227 deltakere var det bare 22,6 % som kunne oppgi minst én mulig bivirkning av NSAID¹²⁷.

Amatørutøverne i Rudgard et al. sin tverrsnittundersøkelse ble også spurt om forventede effekter og bivirkninger av NSAID. Flesteparten av deltakerne visste at NSAID har antiinflammatorisk effekt, og omtrent en tredel kjente til den smertestillende effekten. I tillegg oppga noen at de forventet at NSAID motvirket kvalme og reduserte tarmbevegelser. Cirka halvparten av deltakerne i denne studien kjente til at NSAID medførte nyrerelaterte bivirkninger, og rundt 65 % visste at NSAID økte risikoen for gastrointestinal-blødning og magesår¹¹⁹. Dette samsvarer godt med funnene som ble gjort i Rosenbloom et al. sin studie på britiske løpere. Over 60 % var klar over at NSAID kunne gi bivirkninger på mage-tarmsystemet, og litt over 40 % visste at NSAID kunne gi bivirkninger på det kardiovaskulære systemet og på nyrene. I motsetning til dette visste svært få av deltakerne at NSAID kan ha potensiale til å forsinke restitusjonen etter trening eller skade. Omtrent en av ti svarte at de ikke kjente til noen som helst bivirkninger av NSAID. Deltakerne i studien ble også spurt om de ville lese informasjon om fordeler og risiko ved å bruke NSAID hvis de fikk dette utdelt. Hele 94 % svarte ja til det¹²¹. Studiene over viser at det er stor variasjon i kunnskapsnivået til idrettsutøvere når det gjelder NSAID og bivirkninger.

Er idrettsutøvere i en spesiell risikogruppe for NSAID-relaterte bivirkninger?

Nyrebivirkninger hos idrettsutøvere

NSAID og AKI hos idrettsutøvere

Trening påvirker nyrefunksjon, og anstrengende utholdenhetstrening har vist seg å kunne redusere den renale blodgjennomstrømningen ned til 25 % av normalt nivå¹⁴³. Selv om dette er en fysiologisk reaksjon på treningsindusert stress, kan det føre til nedsatt nyrefunksjon og AKI¹⁴⁴. Prostaglandiner er viktige for å vedlikeholde den renale blodgjennomstrømningen ved stress og endret renal hemodynamikk, inkludert ved anstrengende trening¹⁶. Renal dysfunksjon under utholdenhetstrening antas å skyldes en kombinasjon av flere faktorer, som dehydrering, muskelskade, varmestress og bruk av NSAID¹⁴⁵. Den allerede reduserte blodgjennomstrømningen og GFR-en forårsaket av trening potensieres av NSAID¹⁶. Derfor kan NSAID-bruk hos idrettsutøvere muligens øke risikoen for utvikling av AKI. AKI er blant annet blitt observert hos 40 % av deltakere i maratonløp¹⁴⁶ og hos 74 % av deltakerne i et «adventure race» (konkurransform med varighet over flere dager og kombinasjon av minst

to utholdenhetsdisipliner)¹⁴⁵. Mild AKI vil hos de fleste utøvere hele seg spontant, men har potensiale til å utvikle seg til alvorlig AKI og sykehusinnleggelse¹⁴⁷. Alvorlig AKI er likevel relativt sjeldent hos utholdenhetsutøvere¹⁴⁸. Lipman et al. utførte en studie på ultramaratonløpere, der de ønsket å se om ibuprofen økte risikoen for utvikling av AKI. Den totale insidensen av AKI blant deltakerne i studien var 44 %. Ibuprofen økte risikoen for AKI sammenlignet med placebo, men forskjellen var ikke signifikant¹⁴⁷. Reid et al. fant også signifikant økning i serumkreatinin hos maratonløpere som tok NSAID, sammenlignet med de som ikke brukte NSAID. De fant også at alvorlighetsgraden av den renale dysfunksjonen var signifikant høyere hos de som hadde tatt NSAID¹⁴⁹.

NSAID og hyponatremi hos idrettsutøvere

Treningsindusert hyponatremi vil si redusert natriumkonsentrasjon i serum, blod eller plasma, som oppstår opp til 24 timer etter fysisk aktivitet¹⁵⁰. Tilstanden er ofte asymptomatisk, men kan også manifestere seg med ikke-spesifikke symptomer som hodepine og kvalme^{147,150}. Ved mer uttalt hyponatremi kan det oppstå tegn på endret mental status, som forvirring og kramper. Dette er tegn på cerebralt ødem, en potensielt dødelig tilstand¹⁵⁰. Asymptomatisk treningsindusert hyponatremi er relativt vanlig ved utholdenhetsaktiviteter, og er hyppigst observert under maraton og ultraløp. Blant annet ble det observert hyponatremi hos 13% av deltakerne som fullførte Boston Maraton¹⁵¹ og 18 % av deltakerne som fullførte New Zealand Ironman triatlon¹⁵². Årsaken bak er trolig multifaktoriell, men hovedårsaken antas å være væskeoverskudd på grunn av høyt inntak av væske i forbindelse med konkurranse og samtidig væskeretensjon (på grunn av treningsindusert sekresjon av antidiuretisk hormon (ADH))¹⁵³. Dette samsvarer med at det for en tid tilbake ble anbefalt å innta store mengder væske under konkurranse, noe som bidro til at forekomsten av hyponatremi økte¹⁵⁴. Senere har man gått bort i fra disse anbefalingene, og det er kommet en generell anbefaling om å styre inntaket av drikke etter tørsten¹⁵⁰.

Forskningen er noe motstridende når det gjelder NSAID som mulig medvirkende årsak til hyponatremi. Hverken Lipman et al.¹⁴⁷, Almond et al.¹⁵¹ eller Page et al.¹⁵⁵ kunne finne en signifikant sammenheng mellom NSAID-bruk og utvikling av hyponatremi hos henholdsvis ultramaratonutøvere, maratonløpere og utøvere i 60 km utholdenhetsløp i fjellterreng. Wharam et al. fant derimot at NSAID hadde en sterk signifikant assosiasjon med utvikling av

hyponatremi hos triatlonutøvere. I studien på 333 utøvere var det generelt en lav insidens av hyponatremi på 1,8 %, men alle de seks utøverne som utviklet hyponatremi hadde tatt NSAID¹⁵⁴. Davies et al. fant også at maratonløpere som hadde tatt NSAID hadde økt risiko for å utvikle hyponatremi¹⁵⁶. En teori er at bruk av NSAID fører til redusert utskillelse av væske, ved at reduksjon av prostaglandiner forhindrer diurese¹⁶. Dette medfører væskeretensjon og økt risiko for utvikling av hyponatremi¹⁵⁴.

Mage- og tarmbivirkninger hos idrettsutøvere

Plager fra magen og tarmen er et vanlig problem hos idrettsutøvere¹⁵⁷. Hard fysisk aktivitet kan trigge symptomer fra mage- og tarmkanalen som sure oppstøt, smerter i epigastriet, flatulens, plutselig trang til defekasjon, diaré og blod i avføringen¹⁵⁷. Det er blitt observert at treningsinduserte GI-symptomer av ulik alvorlighetsgrad opptrer hos mellom 20-50 % av idrettsutøvere på elitenivå¹⁵⁸. Symptomene oppstår hyppigere innen løping og sjeldnere i idretter med mer «glidende» bevegelser, som sykling. Dessuten er varigheten på aktiviteten av betydning. Jo lenger varighet, desto mer uttalte symptomer¹⁵⁷. Høy temperatur er en faktor som ytterligere øker risikoen og alvorlighetsgraden på GI-komplikasjoner hos idrettsutøvere¹⁵⁹. De fleste plager som oppstår under trening og konkurranse er milde og ufarlige, men hemorragisk gastritt, friskt blod per anum og sirkulasjonssvikt i tarmen (iskemisk tarm) kan arte seg som alvorlige medisinske utfordringer¹⁶⁰.

«Anstregelsesutløst gastrointestinalt syndrom» er et forholdsvis nytt begrep, og beskriver normale fysiologiske responser på trening som forstyrrer mage- og tarmkanalens funksjon og integritet¹⁵⁷. Dette kommer av nedsatt blodgjennomstrømning til mage- og tarmkanalen, samt økt aktivitet i det sympatiske nervesystemet¹⁵⁷. I tillegg er det en tredje faktor, mekaniske krefter, som bidrar til de treningsinduserte GI-komplikasjonene. Eksempler på mekaniske faktorer er økt intraabdominalt trykk eller mekaniske traumer mot bukorganene ved repeterende bevegelser¹⁶¹. Nedsatt blodgjennomstrømning skader tarmepitelet og ødelegger okkluderende celleforbindelser (tight junctions) mellom cellene, noe som fører til økt GI-permeabilitet. At permeabiliteten øker vil si at det oppstår økt passivt opptak av større molekyler (>150 Da) fra tarmlumen, noe som er assosiert med økt risiko for GI-symptomer. Blant annet er det observert at utholdenhetstrening kan føre til en økning i bakterieendotoksiner i blodsirkulasjonen (endotoksemi), noe som potensielt kan føre til systemiske inflammatoriske responser¹⁶². Trening er også assosiert med endringer i GI-

motilitet, som potensielt kan redusere magetømming og forsinke transittid gjennom tarmen. Dette skyldes trolig treningsindusert økt sympatisk aktivitet¹⁵⁷.

NSAID-induserte mage- og tarmbivirkninger

NSAID har, som tidligere beskrevet, en toksisk effekt på mage- og tarmkanalen.

Kombinasjonen av hard trening og NSAID kan derfor føre til mer uttalte GI-komplikasjoner¹⁵⁹. Alaranta et al. fant i sin tverrsnittsstudie, utført på finske idrettsutøvere, at hver femte utøver som brukte NSAID opplevde legemiddelrelaterte bivirkninger.

Bivirkninger relatert til GI-trakten (magesmerter, halsbrann, diaré) ble rapportert hos 8,7 % (19 av 219) av NSAID-brukerne¹²⁴. Van Wijck et al. undersøkte om ibuprofen bidro til forverring av treningsindusert skade i tarmen hos idrettsutøvere. Ni friske og godt trente menn ble undersøkt for å se hvordan sykling og ibuprofen påvirket tarmkanalen. Som mål på tarmskade brukte de markøren intestinal fatty acid binding protein (I-FABP). I-FABP er et protein som hovedsakelig finnes i modne enterocytter i tynntarmen, men som frigis til sirkulasjonen ved enterocyttskade. I studien observerte de høye nivåer av I-FABP i plasma hos idrettsutøverne etter sykling, noe som indikerte at trening ga tarmskade. Tarmskaden ble signifikant mer uttalt ved inntak av ibuprofen i tillegg til sykling, sammenlignet med sykling alene. To av utøverne rapporterte mindre alvorlige magebivirkninger etter inntak av ibuprofen, som smerter i epigastriet og flatulens. I studien så de også på tarmens permeabilitet ved å måle sukkermarkører i urinen. De fant at GI-permeabilitet økte etter sykling og ibuprofeninntak. Forfatterne oppgir at en svakhet med studien var at de ikke målte hydreringsstatus og renal funksjon, noe som kunne påvirke plasma- og urinmarkørene¹⁶³.

Flere studier har undersøkt tarmskade hos idrettsutøvere i form av økt GI-permeabilitet. I en studie utført på deltakere i Chicago maraton i 1996 fant de at ibuprofen, men ikke ASA, økte GI-permeabilitet og førte til GI-symptomer¹⁶⁴. Lambert et al. ønsket også å se nærmere på effekten av ASA og ibuprofen på permeabiliteten til mage- og tarmkanalen under trening. I studien fant de at ASA og ibuprofen tatt 24 timer før 60 minutters løping på moderat intensitet, signifikant økte GI-permeabilitet sammenlignet med løping alene. Det var ASA som ga størst økning i gastroduodenal permeabilitet. Ibuprofen økte også permeabiliteten, men i mindre grad. Det ble ikke observert GI-symptomer¹⁶². Ryan et al. utførte en liknende test med løping i 60 minutter på tredemølle på moderat intensitet. Som hos Lambert et al.

fant de at ASA før løping medførte signifikant økt GI-permeabilitet sammenlignet med placebogruppen, som fikk glukose før løping. Løping alene ga ikke økt GI-permeabilitet. Det var ingen assosiasjon mellom økt permeabilitet og symptomer fra mage- og tarmkanalen¹⁶⁵. Studien viser dermed samme tendens som andre studier over har vist, nemlig at NSAID påvirker tarmens permeabilitet. En svakhet ved denne studien var få deltakere (7 personer), noe som påvirker studiens statistiske styrke.

Nieman et al. ønsket å se om ibuprofeninntak under ultramaraton (160 km) førte til endotoksemi. Sekstire erfarne ultramaratonløpere ble fordelt i en ibuprofengruppe og en kontrollgruppe. Ibuprofengruppen tok 600 mg dagen i forveien og 1200 mg på konkurransedagen (både før og under løpet). Det ble tatt blod- og urinprøve dagen før og rett etter løpet. Resultatet viste at ibuprofengruppen sammenlignet med kontrollgruppen var assosiert med høyere plasmanivå av flere cytokiner, signifikant økning i nøytrofile granulocytter og C-reaktivt protein (CRP). Plasmanivået av endotoksinet lipopolysakkarid (LPS) økte ikke i noen av gruppene under konkurranse. De fant imidlertid at LPS var moderat økt i ibuprofengruppen i målingen som ble utført både før og etter konkurransen, sammenlignet med kontrollgruppen. Det vil si at LPS-nivået var høyere hos ibuprofengruppen selv før de hadde tatt ibuprofen. Årsaken til dette kan være en ikke-tilfeldig fordeling av deltakerne til de to gruppene. Da de delte inn ibuprofen- og kontrollgruppen, baserte de dette på deltakernes tidligere forbruk av NSAID, samt deltakernes vilje til å være på ibuprofengruppen. Forfatterne kommer med en teori om at et eventuelt tidligere stort forbruk av ibuprofen i denne gruppen, kan ha induisert kroniske endringer i mage- og tarmkanalen, som påvirker resultatet. Det var ingen signifikant forskjell i GI-symptomer mellom de to gruppene. Studien konkluderte med at ibuprofen er assosiert med økning i inflammasjonsmarkører og kan promotere mild endotoksemi¹⁶⁶.

NSAID og hjerte- og karbivirkninger hos idrettsutøvere

Det er kjent at moderat fysisk aktivitet har en beskyttende effekt mot hjerte- og karsykdom¹⁶⁷. Mye og kraftig trening har derimot vist seg å kunne være skadelig for hjertet, bant annet ved å øke risikoen for hjerteinfarkt og plutselig hjertedød⁹. Dette ble blant annet vist i The Copenhagen City Heart study, hvor de fant et U-formet mønster mellom jogging og mortalitet. Funnet indikerer at det å løpe lite eller å løpe veldig mye, er assosiert med økt risiko for hjertesykdom og død, sammenlignet med å løpe i moderate mengder¹⁶⁸. Plutselig

hjertedød under hard trening hos de under 30 år skyldes oftest genetiske eller medfødte årsaker, som hypertrofisk kardiomyopati eller langt QT-syndrom. Hos de over 30 år er derimot hjertefarkt den dominerende årsaken til treningsrelatert plutselig død¹⁶⁹.

Incidensen av hjertestopp og plutselig hjertedød under hard trening, som for eksempel langdistanseløp, regnes imidlertid for å være veldig lav¹⁷⁰. En dansk kasus-kontroll-studie, publisert i 2017, viste at diklofenak og ibuprofen var assosiert med signifikant økt risiko for hjertestans. Selv om studien hovedsakelig er utført på eldre individer, har de forsøkt å kontrollere for andre variabler, slik at det er effekten av NSAID som måles. Det kan ikke utelukkes at NSAID øker risikoen for hjertestans også hos idrettsutøvere¹⁷¹.

Kardialt troponin, en markør på hjertemuskelskade, har vist seg å være økt hos så mange som 50 % av deltakerne etter maratonløp¹⁶⁹. Signifikansen av økt troponin etter utholdenhetstrening er uklar. Framfor å være patologisk, mener mange at det kan være en fysiologisk respons på trening. En teori er at noen av hjertemuskelcellene gjennomgår apoptoseindusert celledød etter treningsbelastning, for så at vevet repareres og regenereres¹⁷².

Langvarig og hard utholdenhetstrening har vist seg å potensielt kunne medføre forandringer på hjertet i form av dilatasjon og hypertrofi av hjerteveggen, såkalt treningsindusert hjerteremodellering. Dette kan ha positiv effekt i form av økt slagvolum¹⁷⁰. Hos de fleste idrettsutøvere vil disse forandringene gå tilbake når idrettsaktiviteten trappes ned, men hos enkelte kan det oppstå kroniske endringer. Som regel er disse asymptomatiske, men de kan predisponere for hjerterytmeforstyrrelser¹⁶⁹. En annen strukturell hjerteforandring som er observert hos unge og eldre idrettsutøvere er myokardfibrose¹⁷³. Myokardfibrose vil si utvikling av arrvev i hjertets muskelvev, noe som kan medføre ugunstige endringer i hjertets elektriske og mekaniske funksjon¹⁷⁴. Det er imidlertid usikkert hva som er sammenhengen mellom trening og myokardfibrose¹⁷².

Mye og langvarig utholdenhetstrening er blitt assosiert med økt risiko for utvikling av atrieflimmer. Det har blitt estimert at eldre utøvere innen langdistanseutholdenhetsidretter har opp mot 5 ganger økt risiko for å utvikle atrieflimmer, sammenlignet med ikke-atleter¹⁷².

Annen treningsrelatert hjerteskada er økt mengde kalk i koronararteriene. Möhlenkamp et al. studerte 108 middelaldrende erfarne maratonløpere og sammenlignet dem med en

risiko-matchet kontrollgruppe. De observerte høyere Coronary Artery Calcium (CAC)-skår hos maratonløperne, som vil si at de hadde økt mengde kalk i koronararteriene. Økt CAC-skår kan være assosiert med økt risiko for hjerteinfarkt¹⁷³. Det er usikkert hvilken klinisk signifikans dette har. Det at plakkene hovedsakelig er kalsifiserte, har vist seg å være beskyttende mot plakkruptur. Muligens er det slik at mye trening bidrar til remodellering av koronare plakk, noe som gir en stabiliserende effekt som beskytter mot akutte koronare hendelser¹⁷².

Det er kjent at NSAID kan medføre flere kardiovaskulære bivirkninger, blant annet økt risiko for hjerteinfarkt, hypertensjon, atrieflimmer, slag og hjertesvikt¹⁹. Som vi ser over, er det også evidens for at mye og hard trening kan øke risikoen for kardiovaskulære hendelser. Vi har funnet lite forskning som omhandler sammenhengen mellom NSAID og treningsinduserte hjerte- og karbivirkninger. Noe det finnes litt forskning på er amerikanske fotballspillere, som har vist seg å ha spesielt økt risiko for å utvikle hjerte- og karsykdom. Dette henger blant annet sammen med at enkelte av utøverne, avhengig av posisjon på banen, har økt forekomst av kardiovaskulære risikofaktorer, som økt kroppsmasseindeks (KMI) og høyt blodtrykk¹⁷⁵. Tso et al. (2020) utførte en observasjonell studie der de undersøkte kardiovaskulær risiko hos mannlige utøvere innen amerikansk fotball. I studien fulgte de 226 amerikanske fotballspillere gjennom en sesong og sammenlignet med utholdenhetsutøvere (n=60) og en placebogruppe (n=60). I studien fant de at bruk av NSAID hos idrettsutøverne som drev med amerikansk fotball var assosiert med en økning i både vekt og systolisk blodtrykk etter sesongen. Dessuten fant de at NSAID-bruk var mest utbredt blant de utøverne med etablerte kardiovaskulære risikofaktorer, som økt KMI. Forfatterne kommer med en teori om at spillerne med økt vekt og KMI oftest spiller i posisjoner der det er mye taklinger, noe som kan forklare den økte bruken av NSAID i denne gruppen¹⁷⁶. Liknende ble observert i Holmes et al. sin studie på unge amerikanske fotballspillere, der det ble funnet et høyere forbruk av NSAID hos de med høy KMI, sammenlignet med de med lavere KMI¹⁴⁰.

Oppsummering

I denne studien har vi sett at det er et høyt forbruk av NSAID blant idrettsutøvere. Den høye forekomsten ses i mange ulike idretter, både hos toppidrettsutøvere og amatører. Det er

ikke uten grunn at NSAID har en viktig plass i behandling av idrettsskader med sin smertestillende og betennelsesdempende effekt. Samtidig er det kjent at NSAID kan gi flere bivirkninger og muligens redusert tilheling. Dette er faktorer man må ta hensyn til, ettersom fordelene ved NSAID-bruk må veie opp for ulempene.

NSAID-brukere har økt risiko for å utvikle plager i mage- og tarmkanalen. Oftest er disse ufarlige, men kan være mer alvorlige, i form av perforasjon og blødning. Hard trening utgjør en påkjenning for mage- og tarmkanalen, og mange idrettsutøvere har opplevd GI-symptomer. NSAID og trening i kombinasjon har vist seg å øke risiko for skade på tarmen, vist ved økt permeabilitet og endotoksemi. Dette gjelder spesielt ved høye NSAID-doser og hard trening. Nyrene er intet unntak. NSAID kan påvirke nyrenes hemodynamikk og redusere nyrenes funksjon. Hard trening er også en påkjenning for nyrene, og kan potensierte NSAIDs skadelige effekt. Hyppigst observert er AKI og hyponatremi. Affeksjonen av nyrene er oftest mild og reversibel, men dersom uttalt, kan hyponatremi være dødelig. Generelt er trening gunstig for kardiovaskulær helse. Hard trening har imidlertid vist seg å kunne øke risikoen for alvorlige kardiovaskulære hendelser. Først og fremst gjelder dette for de med medfødt og genetisk hjertefeil, men det kan også ramme eldre amatører med økte kardiovaskulære risikofaktorer. Forskingen på NSAID og kardiovaskulær risiko hos idrettsutøvere er mangelfull, men det er blant annet vist at NSAID er assosiert med en økning i vekt og blodtrykk hos amerikanske fotballspillere.

Hvordan NSAID påvirker de ulike organsystemene avhenger av COX-selektiviteten. Generelt virker det som at alle NSAID har en effekt på mage- og tarmsystemet, nyrene og hjerte- og karsystemet. Likevel er det evidens for at risikoen for kardiovaskulære bivirkninger er mest assosiert med selektive COX-2-hemmere, mens risikoen for gastrointestinale bivirkninger øker mer med COX-1-selektivitet.

Det er hovedsakelig de med allerede etablerte risikofaktorer og underliggende kronisk sykdom som er i risikozonen for å utvikle kardiorenale bivirkninger av NSAID. Likevel har forskning vist at også friske individer kan utvikle bivirkninger i nyre og hjerte^{2,101}. Risikoen er doseavhengig, og øker ved høyere doser^{17,65,82}. Derfor anbefales det å bruke lavest mulig dose over kortest mulig tid¹⁷⁷. I flere studier ble det rapportert at idrettsutøvere brukte mer enn anbefalt dose av NSAID. Denne praksisen var spesielt utbredt hos de som administrerte

NSAID på egenhånd, og hos unge idrettsutøvere. Bruk av reseptfri NSAID uten rådførelse med lege kan således være problematisk med tanke på overdosering. Ved milde til moderat akutte idrettsskader er NSAID, sammen med paracetamol, regnet som førstehåndspreparater¹⁷⁷. Dette fordi begge er effektive smertestillende midler. NSAID og paracetamol har trolig like god analgetisk effekt¹⁷⁸. Likevel foretrekkes ofte paracetamol ved akutte idrettsskader fordi det har en noe tryggere bivirkningsprofil¹⁷⁹. I Norge bruker befolkningen generelt mer paracetamol enn NSAID. Dette er i tråd med anbefalinger fra 1980-tallet om å bruke paracetamol framfor NSAID ved bruk av reseptfrie smertestillende medikamenter¹⁸⁰.

Stadig flere melder seg på organiserte idrettskonkurranser, som for eksempel maraton og sykkelritt. Spesielt ser man en økning i antall eldre deltakere⁹. Dette kan være en gruppe med økt forekomst av sykdom og risikofaktorer for utvikling av NSAID-induserte bivirkninger¹²¹. Rotunno et al. fant at maratonløpere med underliggende kroniske sykdommer og kardiovaskulære risikofaktorer hadde signifikant høyere inntak av analgetiske legemidler¹⁰. En mulig årsak til dette kan være at flere kroniske sykdommer er assosiert med muskel- og skjelettsmerter. Høyt inntak av NSAID i denne gruppen kan være problematisk med tanke på deres økte risiko for å utvikle bivirkninger.

Flere faktorer kan øke risikoen for NSAID-induserte bivirkninger. I utholdenhetsløp har det for eksempel vist seg at lengden på løpene er avgjørende, samt forhold som temperatur og væskeinntak, som kan bidra til både dehydrering og overhydrering. En annen viktig faktor er hvordan NSAID administreres. NSAID kan inntas oralt, injiseres eller påføres topikalt¹²⁶. Det er hovedsakelig orale NSAID som brukes, mens rapportert bruk av topikale og injiserte NSAID er lavere¹⁸¹. Studier på fotballspillere viste blant annet at 93 % inntok NSAID oralt, mens kun 7 % brukte topikale NSAID¹¹². Dette til tross for at topikale NSAID har vist seg å ha like god effekt, men tryggere bivirkningsprofil¹⁸²⁻¹⁸⁴.

En av de viktigste årsakene til bruk av NSAID hos idrettsutøvere er smertelindring og raskere retur til idrett etter en skade. Forskingen har tvetydige resultater når det gjelder NSAID og tilheling av muskel- og skjelettskader. Flere av studiene vi så på var enige om at NSAID ikke burde brukes ved frakturer eller kroniske muskelskader. NSAID kan muligens ha en positiv effekt ved skade på ligament, enkelte muskelskader og akutt tenosynovitt. Ved andre typer

skade har NSAID en mer usikker eller ubetydelig virkning. De fleste studiene har sett på korttidseffekter av NSAID-bruk ved ulike typer vevsskader. Dette gjør at det er stor usikkerhet rundt langtidsvirkningene medikamentene har på tilheling av skader i muskel- og skjelettsystemet. Det er en økende evidens for at en viss grad av inflammasjon er nødvendig for tilstrekkelig vevstilheling etter en skade. NSAID kan, ved å hemme inflammasjonen, ha en negativ effekt på regenerasjonsprosessen¹²³. Dessuten kan den opprinnelige skaden forverres ved å delta i trening eller konkurranse mens man er skadet¹³⁸.

Profylaktisk bruk er en annen viktig årsak til inntak av NSAID både hos toppidrettsutøvere og hos amatører. Spesielt innenfor langdistanseutholdenhetsidretter, der musklene utsettes for belastning over lengre tid, er det observert høyt profylaktisk forbruk. Blant de unge idrettsutøverne var det også mange som hadde forventninger om at NSAID kunne motvirke smerter og skader før de oppstod. Det mangler evidens for at profylaktisk bruk har en effekt, noe som gjør at denne typen bruk ikke er anbefalt¹⁷⁷. Studier utført i forbindelse med langdistanseløp har vist at NSAID ikke forebygger muskelsmerter og stølhet^{120,166}.

I oppgaven fant vi at kunnskapen om NSAID blant idrettsutøvere var mangelfull. Det var i flere av studiene få som kjente til bivirkningene av NSAID. Mest kjent var bivirkninger fra mage- og tarmsystemet. Det var imidlertid færre som var klar over bivirkninger på nyrene og hjerte- og karsystemet. Kombinasjonen av høyt forbruk av NSAID og lite kunnskap om bivirkningene kan virke urovekkende. På den andre siden er det ikke sikkert at kunnskapsnivået er lavere enn hos den generelle befolkningen. Kanskje idrettsutøvere til og med vet mer om NSAID enn folk flest, i og med at de tilsynelatende bruker det i større grad? Akkurat dette er vanskelig å si noe om, da studiene vi har sett på ikke har sammenlignet kunnskapsnivået til idrettsutøvere med den generelle befolkningen. Flere idrettsarrangører har forsøkt å opplyse utøvere og støtteapparat om NSAID og bivirkninger. Blant annet har London Maraton advart mot mulige bivirkninger av NSAID, og anbefalt å unngå denne typen legemidler de siste 48 timene før konkurranse¹²¹. Også i fotball-VM har de forsøkt å redusere NSAID-bruken. Før VM i 2010 ble det utviklet en kampanje for å redusere bruk av NSAID ved å informere alle lagleger om negative effekter av NSAID. Til tross for dette initiativet, var det ingen endring i det høye forbruket av NSAID i VM i 2010 og 2014¹¹⁰.

Mesteparten av forskningen som omhandler NSAID og bivirkninger er utført på individer med ulike kroniske sykdommer, som i utgangspunktet kan ha økt risiko for bivirkninger av NSAID. Dette kan gjøre det vanskelig å overføre resultatene til friske individer og idrettsutøvere. Det burde forskes mer på idrettsutøvere og NSAID-induserte bivirkninger med tanke på at denne gruppen har et høyt forbruk av NSAID, og at hard fysisk aktivitet i seg selv øker risikoen for bivirkninger.

Konklusjon

Denne oppgaven argumenterer for at idrettsutøvere har et høyt forbruk av NSAID. Årsaker til NSAID-bruk som nevnes ofte er smertelindring, skadebehandling og profylaktisk bruk. Flere studier viser at idrettsutøveres kunnskap om bivirkninger av NSAID er mangelfull. NSAID i kombinasjon med trening kan øke risikoen for bivirkninger i GI-trakten og i nyrene. Dette kan tyde på at idrettsutøvere trenger mer informasjon om potensiell risiko ved bruk av NSAID. Det er lite forskning som omhandler NSAID-induserte bivirkninger hos idrettsutøvere. Dette bør forskes mer på.

Referanser

1. Wright V. Historical overview of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Rheumatol*. 1995;34 Suppl 1:2-4.
2. Fosbøl EL, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs among healthy individuals. *Expert Opin Drug Saf*. 2010;9(6):893-903.
3. Chang Y-K, Liu J-S, Hsu Y-H, Tarng D-C, Hsu C-C. Increased Risk of End-Stage Renal Disease (ESRD) Requiring Chronic Dialysis is Associated With Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Nationwide Case-Crossover Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(38):e1362-e1362.
4. Sommerschild H. *Legemiddelforbruket i Norge 2015–2019 - Data fra Grossistbasert legemiddelstatistikk og Reseptregisteret*. Oslo: Folkehelseinstituttet;2020.
5. Wehling M. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in chronic pain conditions with special emphasis on the elderly and patients with relevant comorbidities: management and mitigation of risks and adverse effects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(10):1159-1172.
6. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):256-256.
7. Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, et al. Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs Aging*. 2019;36(Suppl 1):15-24.
8. Baker J, Cotter JD, Gerrard DF, Bell ML, Walker RJ. Effects of indomethacin and celecoxib on renal function in athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 2005;37(5):712-717.
9. Schwellnus MP. Pre-marathon Evaluations: Is There a Role for Runner Prerace Medical Screening and Education to Reduce the Risk of Medical Complications? *Curr Sports Med Rep*. 2017;16(3):129-136.
10. Rotunno A, Schwellnus MP, Swanevelder S, Jordaan E, Janse Van Rensburg DC, Derman W. Novel Factors Associated With Analgesic and Anti-inflammatory Medication Use in Distance Runners: Pre-race Screening Among 76 654 Race Entrants-SAFER Study VI. *Clin J Sport Med*. 2018;28(5):427-434.
11. Desborough MJR, Keeling DM. The aspirin story - from willow to wonder drug. *Br J Haematol*. 2017;177(5):674-683.
12. Montinari MR, Minelli S, De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots - A concise summary. *Vascul Pharmacol*. 2019;113:1-8.
13. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1999;340(24):1888-1899.
14. Maroon JC, Bost JW, Borden MK, Lorenz KM, Ross NA. Natural antiinflammatory agents for pain relief in athletes. *Neurosurg Focus*. 2006;21(4):E11-E11.
15. Angiolillo DJ, Weisman SM. Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017;17(2):97-107.
16. Lilly KF. Athletes, NSAID, coxibs, and the gastrointestinal tract. *Curr Sports Med Rep*. 2010;9(2):103-105.
17. Rahman S, Malcoun A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, cyclooxygenase-2, and the kidneys. *Prim Care*. 2014;41(4):803-821.
18. Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2012;11(1):52-64.

19. Mitchell JA, Kirkby NS. Eicosanoids, prostacyclin and cyclooxygenase in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol.* 2019;176(8):1038-1050.
20. Noroian G, Clive D. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors and the kidney: a case for caution. *Drug Saf.* 2002;25(3):165-172.
21. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol.* 2020;180:114147.
22. Cairns JA. The coxibs and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a current perspective on cardiovascular risks. *Can J Cardiol.* 2007;23(2):125-131.
23. Kumar V, Robbins SL, Abbas AK, Aster JC. *Robbins basic pathology.* 9th ed. ed. Philadelphia, Pa: Elsevier/Saunders; 2013.
24. Anwar A, Anwar IJ, Delafontaine P. Elevation of cardiovascular risk by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Trends Cardiovasc Med.* 2015;25(8):726-735.
25. Wu KK. Aspirin and salicylate: An old remedy with a new twist. *Circulation.* 2000;102(17):2022-2023.
26. Ghosh R, Alajbegovic A, Gomes AV. NSAIDs and Cardiovascular Diseases: Role of Reactive Oxygen Species. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:536962.
27. KUPP - Kunnskapsbaserte oppdateringsvisitter. Riktigere bruk av NSAIDs. <https://legemidler.no/wp-content/uploads/2019/08/RELIS-KUPP-NSAIDs-2015-brosjyre.pdf>. Published 2015. Accessed 01.02, 2021.
28. Antman EM, DeMets D, Loscalzo J. Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk. *Circulation.* 2005;112(5):759-770.
29. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013;382(9894):769-779.
30. Arora M, Choudhary S, Singh PK, Sapra B, Silakari O. Structural investigation on the selective COX-2 inhibitors mediated cardiotoxicity: A review. *Life Sci.* 2020;251:117631.
31. 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. *N Engl J Med.* 2000;343(21):1520-1528, 1522 p following 1528.
32. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med.* 2005;352(11):1092-1102.
33. Bahr R, McCrory P, Bolic T, Prøis L-A. *Idrettsskader : diagnostikk og behandling.* Bergen: Fagbokforl.; 2014.
34. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. *Surg Clin North Am.* 1997;77(3):509-528.
35. Fowler C. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs impair tissue healing? *Jaapa.* 2018;31(8):1-5.
36. Lisowska B, Kosson D, Domaracka K. Positives and negatives of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in bone healing: the effects of these drugs on bone repair. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:1809-1814.
37. Gaston MS, Simpson AH. Inhibition of fracture healing. *J Bone Joint Surg Br.* 2007;89(12):1553-1560.
38. Lisowska B, Kosson D, Domaracka K. Lights and shadows of NSAIDs in bone healing: the role of prostaglandins in bone metabolism. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:1753-1758.
39. Lilly KF. Athletes, NSAID, coxibs, and the gastrointestinal tract. *Curr Sports Med Rep.* 2010;9(2):103-105.

40. Wheatley BM, Nappo KE, Christensen DL, Holman AM, Brooks DI, Potter BK. Effect of NSAIDs on Bone Healing Rates: A Meta-analysis. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019;27(7):e330-e336.
41. Pountos I, Georgouli T, Calori GM, Giannoudis PV. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect bone healing? A critical analysis. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:606404.
42. Geusens P, Emans PJ, de Jong JJ, van den Bergh J. NSAIDs and fracture healing. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(4):524-531.
43. Mehallo CJ, Drezner JA, Bytowski JR. Practical management: nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID) use in athletic injuries. *Clin J Sport Med*. 2006;16(2):170-174.
44. Koester MC, Spindler KP. Pharmacologic agents in fracture healing. *Clin Sports Med*. 2006;25(1):63-73, viii.
45. Shehab D, Elgazzar AH, Collier BD. Heterotopic ossification. *J Nucl Med*. 2002;43(3):346-353.
46. Ziltener JL, Leal S, Fournier PE. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for athletes: an update. *Ann Phys Rehabil Med*. 2010;53(4):278-282, 282-278.
47. Su B, O'Connor JP. NSAID therapy effects on healing of bone, tendon, and the enthesis. *J Appl Physiol (1985)*. 2013;115(6):892-899.
48. Vuurberg G, Hoorntje A, Wink LM, et al. Diagnosis, treatment and prevention of ankle sprains: update of an evidence-based clinical guideline. *Br J Sports Med*. 2018;52(15):956.
49. Andres BM, Murrell GA. Treatment of tendinopathy: what works, what does not, and what is on the horizon. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466(7):1539-1554.
50. Magra M, Maffulli N. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in tendinopathy: friend or foe. *Clin J Sport Med*. 2006;16(1):1-3.
51. Mackey AL. Does an NSAID a day keep satellite cells at bay? *J Appl Physiol (1985)*. 2013;115(6):900-908.
52. Mackey AL, Mikkelsen UR, Magnusson SP, Kjaer M. Rehabilitation of muscle after injury - the role of anti-inflammatory drugs. *Scand J Med Sci Sports*. 2012;22(4):e8-14.
53. Morelli KM, Brown LB, Warren GL. Effect of NSAIDs on Recovery From Acute Skeletal Muscle Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Sports Med*. 2018;46(1):224-233.
54. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, Olszewski M, Rainsford KD, Lanas A. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2018;154(3):500-514.
55. García Rodríguez LA, Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology*. 2007;132(2):498-506.
56. García-Rayado G, Navarro M, Lanas A. NSAID induced gastrointestinal damage and designing GI-sparing NSAIDs. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(10):1031-1043.
57. Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3(Suppl 3):S3.
58. Chen JT, Pucino F, Resman-Targoff BH. Celecoxib versus a non-selective NSAID plus proton-pump inhibitor: what are the considerations? *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2006;20(4):11-32.
59. Bjarnason I. Gastrointestinal safety of NSAIDs and over-the-counter analgesics. *Int J Clin Pract Suppl*. 2013(178):37-42.
60. Laine L. The gastrointestinal effects of nonselective NSAIDs and COX-2-selective inhibitors. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;32(3 Suppl 1):25-32.
61. Hatt KM, Vijapura A, Maitin IB, Cruz E. Safety Considerations in Prescription of NSAIDs for Musculoskeletal Pain: A Narrative Review. *Pm r*. 2018;10(12):1404-1411.

62. Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, Lems WF, Hermann M, Hunt RH. 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 Med.* 2015;13:55.
63. 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(9435):665-674.
64. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *Jama.* 2000;284(10):1247-1255.
65. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012;35(12):1127-1146.
66. van Walsem A, Pandhi S, Nixon RM, Guyot P, Karabis A, Moore RA. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):66.
67. Bakhriansyah M, Souverein PC, de Boer A, Klungel OH. Gastrointestinal toxicity among patients taking selective COX-2 inhibitors or conventional NSAIDs, alone or combined with proton pump inhibitors: a case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(10):1141-1148.
68. Chan FK, Lanas A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet.* 2010;376(9736):173-179.
69. Cryer B, Li C, Simon LS, Singh G, Stillman MJ, Berger MF. GI-REASONS: a novel 6-month, prospective, randomized, open-label, blinded endpoint (PROBE) trial. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(3):392-400.
70. Ho KY, Cardosa MS, Chaiamnuay S, et al. Practice Advisory on the Appropriate Use of NSAIDs in Primary Care. *J Pain Res.* 2020;13:1925-1939.
71. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2519-2529.
72. MacDonald TM, Hawkey CJ, Ford I, et al. Randomized trial of switching from prescribed non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs to prescribed celecoxib: the Standard care vs. Celecoxib Outcome Trial (SCOT). *Eur Heart J.* 2017;38(23):1843-1850.
73. Walker C, Biasucci LM. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs revisited. *Postgrad Med.* 2018;130(1):55-71.
74. 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.
75. Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1061-1075.
76. Aminoshariae A, Kulild JC, Donaldson M. Short-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and adverse effects: An updated systematic review. *J Am Dent Assoc.* 2016;147(2):98-110.
77. Schjerning AM, McGettigan P, Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(9):574-584.
78. Schmidt M, Sørensen HT, Pedersen L. Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies. *BMJ.* 2018;362:k3426-k3426.

79. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9435):675-684.
80. Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *PLoS Clin Trials*. 2006;1(7):e33.
81. Gunter BR, Butler KA, Wallace RL, Smith SM, Harirforoosh S. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(1):27-38.
82. Bally M, Dendukuri N, Rich B, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *Bmj*. 2017;357:j1909.
83. Khan S, Andrews KL, Chin-Dusting JPF. Cyclo-Oxygenase (COX) Inhibitors and Cardiovascular Risk: Are Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Really Anti-Inflammatory? *Int J Mol Sci*. 2019;20(17):4262.
84. White WB, Kloner RA, Angiolillo DJ, Davidson MH. Cardiorenal Safety of OTC Analgesics. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2018;23(2):103-118.
85. Foy MC, Vaishnav J, Sperati CJ. Drug-Induced Hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(4):859-873.
86. Curtis E, Fuggle N, Shaw S, et al. Safety of Cyclooxygenase-2 Inhibitors in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019;36(Suppl 1):25-44.
87. Whelton A, Lefkowitz JL, West CR, Verburg KM. Cardiorenal effects of celecoxib as compared with the nonsteroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and ibuprofen. *Kidney Int*. 2006;70(8):1495-1502.
88. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *Bmj*. 2016;354:i4857.
89. Ungprasert P, Srivali N, Thongprayoon C. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Risk of Incident Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Clin Cardiol*. 2016;39(2):111-118.
90. Liu G, Yan YP, Zheng XX, et al. Meta-analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014;114(10):1523-1529.
91. Chokesuwattanaskul R, Chiengthong K, Thongprayoon C, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and incidence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Qjm*. 2020;113(2):79-85.
92. Schmidt M, Christiansen CF, Mehnert F, Rothman KJ, Sørensen HT. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population based case-control study. *Bmj*. 2011;343:d3450.
93. Otsuka N, Yataba I, Matsushita I, Matsumoto H, Hoshino Y, Terada Y. A minimal impact of long-term S-flurbiprofen plaster application on kidney function in osteoarthritis patients. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21(6):1060-1067.
94. Decloedt EM, Gary. . Drug-induced renal injury: The kidney plays an important role in the elimination of many drugs and their metabolites. *CME: Your SA Journal of CPD*. 2011;29(6):252.
95. Dixit M, Doan T, Kirschner R, Dixit N. Significant Acute Kidney Injury Due to Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: Inpatient Setting. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 2010;3(4):1279-1285.
96. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson EL. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med*. 2015;26(4):285-291.
97. Prieto-García L, Pericacho M, Sancho-Martínez SM, et al. Mechanisms of triple whammy acute kidney injury. *Pharmacol Ther*. 2016;167:132-145.

98. Berg JP, Hagve T-A, Wiseth R, Maizels D. *Klinisk biokjemi og fysiologi*. 6. utgave. ed. Oslo: Gyldendal; 2019.
99. Clavé S, Rousset-Rouvière C, Daniel L, Tsimaratos M. The Invisible Threat of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs for Kidneys. *Front Pediatr*. 2019;7:520-520.
100. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, García Rodríguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(3):531-539.
101. Douros A, Bronder E, Klimpel A, Erley C, Garbe E, Kreutz R. Drug-induced kidney injury: A large case series from the Berlin Case-Control Surveillance Study . *Clin Nephrol*. 2018;89(2018)(1):18-26.
102. Misurac JM, Knoderer CA, Leiser JD, Nailescu C, Wilson AC, Andreoli SP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are an important cause of acute kidney injury in children. *J Pediatr*. 2013;162(6):1153-1159.e1151.
103. Hörl WH. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Kidney. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;3(7):2291-2321.
104. Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(12):2159-2173.
105. Harris RC. COX-2 and the Kidney. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;47 Suppl 1(Supplement 1):S37-S42.
106. Chou C-I, Shih C-J, Chen Y-T, et al. Adverse Effects of Oral Nonselective and cyclooxygenase-2-Selective NSAIDs on Hospitalization for Acute Kidney Injury: A Nested Case-Control Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(9):e2645-e2645.
107. Berglund B. Sports medicine update. *Scand J Med Sci Sports*. 2001;11(6):369-371.
108. Pedrinelli A, Ejnisman L, Fagotti L, Dvorak J, Tscholl PM. Medications and Nutritional Supplements in Athletes during the 2000, 2004, 2008, and 2012 FIFA Futsal World Cups. *Biomed Res Int*. 2015;2015:870308.
109. Tscholl P, Alonso JM, Dollé G, Junge A, Dvorak J. The use of drugs and nutritional supplements in top-level track and field athletes. *Am J Sports Med*. 2010;38(1):133-140.
110. Tscholl PM, Vaso M, Weber A, Dvorak J. High prevalence of medication use in professional football tournaments including the World Cups between 2002 and 2014: a narrative review with a focus on NSAIDs. *Br J Sports Med*. 2015;49(9):580-582.
111. Corrigan B, Kazlauskas R. Medication use in athletes selected for doping control at the Sydney Olympics (2000). *Clin J Sport Med*. 2003;13(1):33-40.
112. Tscholl P, Feddermann N, Junge A, Dvorak J. The use and abuse of painkillers in international soccer: data from 6 FIFA tournaments for female and youth players. *Am J Sports Med*. 2009;37(2):260-265.
113. Broman D, Ahmed OH, Tscholl PM, Weiler R. Medication and Supplement Use in Disability Football World Championships. *Pm r*. 2017;9(10):990-997.
114. Taioli E. Use of permitted drugs in Italian professional soccer players. *Br J Sports Med*. 2007;41(7):439-441.
115. Tscholl P, Junge A, Dvorak J. The use of medication and nutritional supplements during FIFA World Cups 2002 and 2006. *Br J Sports Med*. 2008;42(9):725-730.
116. Tscholl PM, Dvorak J. Abuse of medication during international football competition in 2010 - lesson not learned. *Br J Sports Med*. 2012;46(16):1140-1141.
117. Thuyne WV, Delbeke FT. Declared use of medication in sports. *Clin J Sport Med*. 2008;18(2):143-147.
118. Huang SH, Johnson K, Pipe AL. The use of dietary supplements and medications by Canadian athletes at the Atlanta and Sydney Olympic Games. *Clin J Sport Med*. 2006;16(1):27-33.

119. Rudgard WE, Hirsch CA, Rosenbloom C, Cox AR. Amateur endurance athletes' use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a cross-sectional survey. *Int J Pharm Pract.* 2019;27(1):105-107.
120. Küster M, Renner B, Oppel P, Niederweis U, Brune K. Consumption of analgesics before a marathon and the incidence of cardiovascular, gastrointestinal and renal problems: a cohort study. *BMJ Open.* 2013;3(4).
121. Rosenbloom CJ, Morley FL, Ahmed I, Cox AR. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug use in recreational runners participating in Parkrun UK: Prevalence of use and awareness of risk. *Int J Pharm Pract.* 2020;28(6):561-568.
122. Chlíbková D, Ronzhina M, Nikolaidis PT, Rosemann T, Knechtle B. Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Consumption in a Multi-Stage and a 24-h Mountain Bike Competition. *Front Physiol.* 2018;9:1272.
123. Alaranta A, Alaranta H, Helenius I. Use of prescription drugs in athletes. *Sports Med.* 2008;38(6):449-463.
124. Alaranta A, Alaranta H, Heliövaara M, Airaksinen M, Helenius I. Ample use of physician-prescribed medications in Finnish elite athletes. *Int J Sports Med.* 2006;27(11):919-925.
125. Lippi G, Franchini M, Guidi GC, Kean WF. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in athletes. *Br J Sports Med.* 2006;40(8):661-662; discussion 662-663.
126. Cornu C, Grange C, Regalin A, et al. Effect of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs on Sport Performance Indices in Healthy People: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sports Med Open.* 2020;6(1):20.
127. Qasrawi H, Assi S, Ghanim N, Zyoud SH, Al-Jabi SW. A Descriptive Study of Pain Relief Practices Among Student-Athletes in Palestine: Focus on Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, and Complementary Medicine and Alternative Medicine Use. *J Community Health.* 2020.
128. Gorski T, Cadore EL, Pinto SS, et al. Use of NSAIDs in triathletes: prevalence, level of awareness and reasons for use. *Br J Sports Med.* 2011;45(2):85-90.
129. Matava MJ. Ethical Considerations for Analgesic Use in Sports Medicine. *Clin Sports Med.* 2016;35(2):227-243.
130. Christopher S, Tadlock BA, Veroneau BJ, et al. Epidemiological profile of pain and non-steroid anti-inflammatory drug use in collegiate athletes in the United States. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020;21(1):561.
131. Reider B. Feeling no pain. *Am J Sports Med.* 2009;37(2):243-245.
132. Warner DC, Schnepf G, Barrett MS, Dian D, Swigonski NL. Prevalence, attitudes, and behaviors related to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in student athletes. *J Adolesc Health.* 2002;30(3):150-153.
133. Derman W. "Deromanticising" the Image of Pain in Athletes. *Clin J Sport Med.* 2018;28(5):415-416.
134. Warden SJ. Prophylactic use of NSAIDs by athletes: a risk/benefit assessment. *Phys Sportsmed.* 2010;38(1):132-138.
135. Holgado D, Hopker J, Sanabria D, Zabala M. Analgesics and Sport Performance: Beyond the Pain-Modulating Effects. *Pm r.* 2018;10(1):72-82.
136. Martínez S, Aguiló A, Moreno C, Lozano L, Tauler P. Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs among Participants in a Mountain Ultramarathon Event. *Sports (Basel).* 2017;5(1).
137. Warden SJ. Prophylactic misuse and recommended use of non-steroidal anti-inflammatory drugs by athletes. *Br J Sports Med.* 2009;43(8):548-549.

138. O'Connor S, McCaffrey N, Whyte E, Moran K, Lacey P. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use, knowledge, and behaviors around their use and misuse in Irish collegiate student-athletes. *Phys Sportsmed*. 2019;47(3):318-322.
139. Wolf DA, Miller TW, Pescatello LS, Barnes C. National collegiate athletic association division I athletes' use of nonprescription medication. *Sports Health*. 2011;3(1):25-28.
140. Holmes N, Cronholm PF, Duffy AJ, 3rd, Webner D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in collegiate football players. *Clin J Sport Med*. 2013;23(4):283-286.
141. Feucht CL, Patel DR. Analgesics and anti-inflammatory medications in sports: use and abuse. *Pediatr Clin North Am*. 2010;57(3):751-774.
142. Rossi FW, Napolitano F, Pucino V, et al. Drug use and abuse and the risk of adverse events in soccer players: results from a survey in Italian second league players. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2021;53(1):37-42.
143. Poortmans JR. Exercise and renal function. *Sports Med*. 1984;1(2):125-153.
144. Semen KO, van der Doelen RHA, van der Lugt M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs increase urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in recreational runners. *Scand J Med Sci Sports*. 2020;30(10):1888-1895.
145. Wetschler M, Radler D, Christensen M, Lipman G. Biochemistry in Endeavor Adventure Racers Study (BEARS). *Cureus*. 2017;9(2):e1024-e1024.
146. McCullough PA, Chinnaiyan KM, Gallagher MJ, et al. Changes in renal markers and acute kidney injury after marathon running. *Nephrology (Carlton)*. 2011;16(2):194-199.
147. Lipman GS, Shea K, Christensen M, et al. Ibuprofen versus placebo effect on acute kidney injury in ultramarathons: a randomised controlled trial. *Emerg Med J*. 2017;34(10):637-642.
148. Clarkson PM. Exertional rhabdomyolysis and acute renal failure in marathon runners. *Sports Medicine*. 2007;37(4-5):361-363.
149. Reid SA, Speedy DB, Thompson JMD, et al. Study of hematological and biochemical parameters in runners completing a standard marathon. *Clin J Sport Med*. 2004;14(6):344-353.
150. Hew-Butler T, Rosner MH, Fowkes-Godek S, et al. Statement of the 3rd International Exercise-Associated Hyponatremia Consensus Development Conference, Carlsbad, California, 2015. *Br J Sports Med*. 2015;49(22):1432-1446.
151. Almond CS, Shin AY, Fortescue EB, et al. Hyponatremia among runners in the Boston Marathon. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1550-1556.
152. Speedy DB, Noakes TD, Rogers IR, et al. Hyponatremia in ultradistance triathletes. *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31(6):809-815.
153. Hew-Butler T, Loi V, Pani A, Rosner MH. Exercise-Associated Hyponatremia: 2017 Update. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:21-21.
154. Wharam PC, Speedy DB, Noakes TD, Thompson JMD, Reid SA, Holtzhausen L-M. NSAID use increases the risk of developing hyponatremia during an Ironman triathlon. *Med Sci Sports Exerc*. 2006;38(4):618-622.
155. Page AJ, Reid SA, Speedy DB, Mulligan GP, Thompson J. Exercise-associated hyponatremia, renal function, and nonsteroidal antiinflammatory drug use in an ultraendurance mountain run. *Clin J Sport Med*. 2007;17(1):43-48.
156. Davis DP, Videen JS, Marino A, et al. Exercise-associated hyponatremia in marathon runners: a two-year experience. *J Emerg Med*. 2001;21(1):47-57.
157. Costa RJS, Snipe RMJ, Kitic CM, Gibson PR. Systematic review: exercise-induced gastrointestinal syndrome-implications for health and intestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(3):246-265.

158. de Oliveira EP, Burini RC. The impact of physical exercise on the gastrointestinal tract. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(5):533-538.
159. Guy JH, Vincent GE. Nutrition and Supplementation Considerations to Limit Endotoxemia When Exercising in the Heat. *Sports (Basel)*. 2018;6(1).
160. de Oliveira EP, Burini RC, Jeukendrup A. Gastrointestinal complaints during exercise: prevalence, etiology, and nutritional recommendations. *Sports Med*. 2014;44 Suppl 1(Suppl 1):S79-85.
161. Waterman JJ, Kapur R. Upper gastrointestinal issues in athletes. *Curr Sports Med Rep*. 2012;11(2):99-104.
162. Lambert GP, Boylan M, Laventure JP, Bull A, Lanspa S. Effect of aspirin and ibuprofen on GI permeability during exercise. *Int J Sports Med*. 2007;28(9):722-726.
163. Van Wijck K, Lenaerts K, Van Bijnen AA, et al. Aggravation of exercise-induced intestinal injury by Ibuprofen in athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44(12):2257-2262.
164. Smetanka RD, Lambert GP, Murray R, Eddy D, Horn M, Gisolfi CV. Intestinal permeability in runners in the 1996 Chicago marathon. *Int J Sport Nutr*. 1999;9(4):426-433.
165. Ryan AJ, Chang RT, Gisolfi CV. Gastrointestinal permeability following aspirin intake and prolonged running. *Med Sci Sports Exerc*. 1996;28(6):698-705.
166. Nieman DC, Henson DA, Dumke CL, et al. Ibuprofen use, endotoxemia, inflammation, and plasma cytokines during ultramarathon competition. *Brain Behav Immun*. 2006;20(6):578-584.
167. Sofi F, Capalbo A, Cesari F, Abbate R, Gensini GF. Physical activity during leisure time and primary prevention of coronary heart disease: an updated meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15(3):247-257.
168. Schnohr P, Marott JL, Lange P, Jensen GB. Longevity in Male and Female Joggers: The Copenhagen City Heart Study. *Am J Epidemiol*. 2013;177(7):683-689.
169. O'Keefe JHMD, Patil HRMD, Lavie CJMD, Magalski AMD, Vogel RAMD, McCullough PAMDMPH. Potential Adverse Cardiovascular Effects From Excessive Endurance Exercise. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(6):587-595.
170. Parto P, O'Keefe JH, Lavie CJ. The Exercise Rehabilitation Paradox: Less May Be More? *Ochsner J*. 2016;16(3):297-303.
171. Sondergaard KB, Weeke P, Wissenberg M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use is associated with increased risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case-time-control study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3(2):100-107.
172. Rao P, Hutter AM, Jr., Baggish AL. The Limits of Cardiac Performance: Can Too Much Exercise Damage the Heart? *Am J Med*. 2018;131(11):1279-1284.
173. Möhlenkamp S, Lehmann N, Breuckmann F, et al. Running: the risk of coronary events : Prevalence and prognostic relevance of coronary atherosclerosis in marathon runners. *Eur Heart J*. 2008;29(15):1903-1910.
174. Espeland T, Lunde IG, H. Amundsen B, Gullestad L, Aakhus S. Myokardfibrose. *Tidsskrift for den Norske Lægeforening*. 2018.
175. Kim JH, Hollowed C, Liu C, et al. Weight Gain, Hypertension, and the Emergence of a Maladaptive Cardiovascular Phenotype Among US Football Players. *JAMA Cardiol*. 2019;4(12):1221-1229.
176. Tso J, Hollowed C, Liu C, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Cardiovascular Risk in American Football. *Med Sci Sports Exerc*. 2020;52(12):2522-2528.
177. Hainline B, Derman W, Vernec A, et al. International Olympic Committee consensus statement on pain management in elite athletes. *Br J Sports Med*. 2017;51(17):1245-1258.

178. Ridderikhof ML, Saanen J, Goddijn H, et al. Paracetamol versus other analgesia in adult patients with minor musculoskeletal injuries: a systematic review. *Emerg Med J.* 2019;36(8):493-500.
179. Jones P, Lamdin R, Dalziel SR. Oral non-steroidal anti-inflammatory drugs versus other oral analgesic agents for acute soft tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8):Cd007789.
180. Dale O, Borchgrevink PC, Fredheim OM, Mahic M, Romundstad P, Skurtveit S. Prevalence of use of non-prescription analgesics in the Norwegian HUNT3 population: Impact of gender, age, exercise and prescription of opioids. *BMC Public Health.* 2015;15:461.
181. Harle CA, Danielson EC, Derman W, et al. Analgesic Management of Pain in Elite Athletes: A Systematic Review. *Clin J Sport Med.* 2018;28(5):417-426.
182. Zeng C, Wei J, Persson MSM, et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *British Journal of Sports Medicine.* 2018;52(10):642.
183. Predel HG, Connolly MP, Bhatt A, Giannetti B. Efficacy and safety assessment of acute sports-related traumatic soft tissue injuries using a new ibuprofen medicated plaster: results from a randomized controlled clinical trial. *Phys Sportsmed.* 2017;45(4):418-425.
184. Manoukian MAC, Migdal CW, Tembhekar AR, Harris JA, DeMesa C. Topical Administration of Ibuprofen for Injured Athletes: Considerations, Formulations, and Comparison to Oral Delivery. *Sports Med Open.* 2017;3(1):36.