

USO DEI FANS ED EVENTI CARDIOVASCOLARI Un rapporto dell'American Heart Association (AHA)



Il recente ritiro dal commercio di alcuni farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) inibitori della cicloossigenasi-2 (COX-2), a causa di effetti collaterali cardiovascolari, ha destato un particolare interesse nella classe medica e una preoccupazione sugli effetti dei FANS in generale. Per questo motivo l'American Heart Association (AHA) ha ritenuto opportuno pubblicare alcuni consigli sull'uso di questi farmaci, in partico-

lare in soggetti a rischio cardiovascolare (Bennett JS, Dougherty A, Herrington D, et al. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). A science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2005; 111: 1713).

L'AHA ricorda che vi sono due principali classi di cicloossigenasi: COX-1, che è ampiamente espressa costitutivamente in molti tessuti, fra cui la mucosa gastrica, e COX-2 che è indotta nei processi infiammatori; entrambe queste forme di COX agiscono sull'acido arachidonico per produrre prostaglandina H₂ (PGH₂), che, successivamente, per opera di vari enzimi, dà luogo a prostanoidei, come prostaciclina, tromboxano A₂ (TXA₂) e prostaglandina D₂, E₂ ed F₂; questi composti esplicano importanti effetti immunitari, cardiovascolari, gastrointestinali, polmonari, renovascolari, sul sistema nervoso centrale e sulle funzioni riproduttive.

I farmaci inibitori non selettivi (ad esempio, aspirina, ibuprofen, idometacina, naproxen), che inibiscono sia COX-1 che COX-2, esplicano un'efficace azione antidolorifica e antinfiammatoria, ma con il rischio di gastrite erosiva e di sanguinamento gastrointestinale. Per questa ragione sono stati introdotti gli inibitori selettivi della COX-2 al fine di ridurre gli effetti lesivi gastrointestinali, a motivo della scarsa espressione di COX-2 nelle vie digestive e la sua ampia espressione sui tessuti infiammati e punto di origine di dolore. È stata indicata una scala decrescente di selettività per la COX-2: rofecoxib > valdecoxib > parecoxib > celecoxib.

L'AHA ricorda che, mentre l'inibizione non selettiva della COX, quale si ottiene con l'aspirina, riduce la produzione del trombossano A₂ delle piastrine dipendente dalla COX-1 esplicando quindi un'efficace azione antitrombotica, l'inibizione selettiva della COX-2 potrebbe dare luogo a una relativa riduzione della produzione endoteliale di prostaciclina, lasciando intatta la produzione di TXA₂ con conseguente effetto protrombotico. È stato pertanto ipotizzato che questo squilibrio nella pro-

duzione di prostanoidei possa accrescere il rischio di eventi cardiovascolari.

L'AHA svolge la discussione articolandola nelle risposte a quattro domande.

1 - *Quale è il rapporto rischio/beneficio dei FANS?* Come per qualsiasi altro farmaco è necessario valutare efficacia e innocuità, iniziando il trattamento con il farmaco che presenta minori rischi e procedendo secondo una "escalation" soltanto quando il farmaco risulta privo di efficacia. In pratica, nel caso di terapia del dolore e/o dell'infiammazione, l'AHA ritiene che si debba iniziare con il paracetamolo o con l'aspirina alle dosi efficaci più basse. Le cose si complicano quando sono richieste cure lunghe a dosi più elevate, perché, in queste evenienze, i FANS, compresa l'aspirina, si associano ad aumentato rischio di emorragie digestive. Soltanto quando aspirina, FANS e paracetamolo sono privi di effetto si può prendere in considerazione il ricorso a inibitori selettivi della COX-2, tenendo ben presente la possibilità, reale, di un modesto rischio di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari.

2 - *Quali sono i pazienti da tenere in particolare considerazione?* L'AHA ritiene che, soprattutto quando si tratta di pazienti a rischio di emorragie digestive trattati con aspirina o altri FANS non selettivi, si dovrebbe iniziare il trattamento con paracetamolo; nei pazienti trattati con basse dosi di aspirina si potrebbe, in alternativa, associare un inibitore della pompa protonica. Se ciò non è possibile, si può ricorrere a un inibitore selettivo della COX-2, valutando il rapporto tra potenziali vantaggi ed eventuale rischio cardiovascolare. Peraltro, secondo l'AHA, una particolare cautela va posta nell'uso degli inibitori selettivi della COX-2 nei pazienti a rischio di o affetti da processi arteriosclerotici in attività. In queste circostanze, secondo l'AHA, ogni sforzo va compiuto per trattare i fattori di rischio modificabili, prima e durante il trattamento, tenendo presente che l'inibizione della COX-2 può dar luogo a compromessa perfusione renale, ritenzione di sodio e aumento della pressione arteriosa. L'AHA riconosce tuttavia che non è ancora del tutto chiarito fino a qual punto ciò possa contribuire alla comparsa di effetti collaterali cardiovascolari in corso di terapia con inibitori selettivi della COX-2.

3 - *Nei pazienti che fanno uso di inibitori della COX-2 è importante la selettività di questi farmaci?* Secondo l'AHA, sebbene il rapporto tra inibizione della COX-1 e inibizione della COX-2 possa modificare il profilo degli effetti collaterali degli inibitori della COX-2, tuttavia, al momento attuale, non è definito quale peso attribuire alla selettività dell'inibizione della COX-2.

4 - *I pazienti che assumono aspirina per cardioprotezione possono assumere anche FANS o inibitori selettivi di COX-2 per sedare il dolore?* L'AHA cita alcuni studi che hanno indicato che l'ibuprofen, ma non il COX-2 inibitore rofecoxib, il paracetamolo e il diclofenac, interferisce con la proprietà dell'aspirina di acetilare irreversibilmente la COX-1 delle piastrine e ciò, anche se non provato, potrebbe ridurre l'effetto protettivo dell'aspirina verso gli eventi aterotrombotici.