# Coxib e tossicità cardiovascolare: un effetto di classe?

**Data** 12 ottobre 2004
**Categoria** cardiovascolare

In un editoriale enfatizzato da un early release il Dott. Garret A. FitzGerald, del Dipartimento di Farmacologia dell'Università di Pennsylvania, solleva l'allarme su una possibile tossicità cardiovascolare comune a tutta la classe dei coxib in quanto intrinsecamente connaturata con il loro meccanismo d'azione.

Nel 1999, in contemporanea con l'approvazione di celecoxib e rofecoxib, l'equipe del Dott. Garret. A. Fitzgerald dimostrava che entrambi i suddetti farmaci inibivano la produzione di prostaciclina nell'uomo. La prostaciclina (prostaglandina I2) inibisce la proliferazione delle cellule muscolari lisce della parete vasale, l'aggregazione piastrinica ed esercita un effetto vasodilatatorio. Si riteneva che la prostaglandina I2 derivasse principalmente dalla COX1, l'unica forma di ciclossigenasi costitutivamente espressa nell'endotelio. Studi successivi in modelli animali e nell'uomo hanno invece dimostrato che la prostaglandina I2 derivava principalmente dalla COX2. In vivo la protaglandina I2 contrasta il trombossano che esercita effetti speculari e pertanto favorisce l'aggregazione piastrinica, la vasocostrizione e la proliferazione delle cellule muscolari lisce. Mentre i FANS tradizionali, agendo sia sulla COX1 che sulla COX 2, interferiscono in modo simile sia con la produzione di trombossano che di prostaciclina i Coxib , agendo solo sulla COX2, riducono soltanto la prostaciclina e lasciano inalterato il trombossano. Poichè il flusso stimola la produzione endoteliale di COX2, l'inibizione indotta dai Coxib della proporzione di prostaglandina I2 dipendente dalla COX2 può predisporre i pazienti all'infarto ed all'ictus. La somministrazione dei coxib, inibendo la prostaciclina, può dunque innalzare la pressione arteriosa, accelerare l'aterogenesi e causare un' esagerata risposta trombotica alla rottura di placche aterosclerotiche. Tanto più un paziente è a rischio cardiovascolare tanto più velocemente questo meccanismo può determinare la comparsa di eventi. Nello studio VIGOR, che era stato disegnato per saggiare la tollerabilità gastroenterica del rofecoxib vs naprossene, nel gruppo rofecoxib furono osservati la metà degli eventi gastroenetrici riscontrati nel gruppo naprossene, tuttavia il gruppo trattato con rofecoxib presentò un incremento di 5 volte degli infarti rispetto al gruppo naprossene. Tale risultato fu attribuito prevalentemente ad un supposto effetto cardioprotettivo del naprossene. Anche dalla valutazione post hoc di tutti i dati dei pazienti dello studio CLASS (celecoxib vs diclofenac e ibuprofene) che non assumevano aspirina, emersero segnali di aumento del rischio cardiovascolare nel gruppo trattato con celecoxib. Risultati simili sono stati osservati anche nello studio TARGET in cui il lumiracoxib è stato comparato con naprossene ed ibuprofene. Pertanto si rende necessaria una direttiva sui coxib da parte della FDA. Nell'attesa, secondo gli autori dell'editoriale, i coxib non dovrebbero essere prescritti ai pazienti cardiopatici od a rischio di eventi cardiovascolari. I pazienti dello studio APPROVe dovrebbero essere monitorati anche dopo l'interruzione dello studio per valutare il tempo necessario affinché svanisca l'effetto del rofecoxib sul rischio vascolare. Secondo gli autori l'onere di dimostrare che il problema riguarda solo il rofecoxib e non tutta la classe ricade su chi fa una tale affermazione. L'assenza di evidenza non significa evidenza dell'assenza.

fonte: NEJM 21, 2004
link: http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMp048288v1.pdf