FANS e paracetamolo in quantità aumentano rischio cardiovascolare in donne fumatrici

Data 03 giugno 2006
Categoria cardiovascolare

Sia i FANS non selettivi che il paracetamolo aumentano il rischio di eventi cardiovascolari solo se assunti a dosi elevate dafumatrici.

Al fine di valutare l'impatto del consumo di FANS e paracetamolo sull'incidenza di eventi cardiovascolari sono state valutate 70971 donne tra le 121701 partecipanti al Nurses' Health Studyuno studio partito nel 1976 che considera donne di 30 - 55 anni, chiamate a rispondere ad un questionario inviato per posta ogni 2 anni che verte su argomenti inerenti la salute. Dal 1990 il questionario comprende domande inerenti al consumo di FANS aspirina o paracetamolo e dal 1998 sono disponibili i dati relativi al consumo quantitaivo di tali farmaci. Dal 2000 sono state introdotte le domande sui coxib (celecoxib e rofecoxib). End points predefiniti erano IMA non fatale, malattia coronarica fatale ed ictus fatale e non fatale. Tra le 70 971 donne che hanno fornito informazioni (quindi non era un'indagine intention to treat) , sono stati riportati 2041 eventi cardiovascolari (814 IMA non fatali, 795 ictus non fatali, 277 morti coronariche, e 155 ictus fatali) su 765 626 persone-anni. Le donne che assumevano più frequentemente i farmaci oggetto di studio erano più anziane, più sedentarie, più frequentemente ipertese, più obese e con un maggior numero di fattori di rischio coronarico.Le donne che consumano fino a 21 dosi mensili di FANS, o paracetamolo non presentano un rischio di insorgenza di eventi significativamente più elevato rispetto alle non utilizzatrici. Dopo aver corretto per i confounding factors, le utilizzatrici di 22 o più dosi mensili rispetto alle non utilizzatrici presentano invece un rischio significativamente più elevato sia per il consumo di FANS (multivariate RR, 1,44; 95% CI, 1,27 - 1,65) che di paracetamolo (multivariate RR, 1,35; 95% CI, 1,14 - 1,59). L'associazione è più forte se si correggono le covariate tranne l'ipertensione indicando che una parte degli effetti potrebbe essere mediata dall'aumento pressorio associato all'uso di alte dosi FANS o paracetamolo e questa ipotesi è rafforzata dal fatto che l'aumento del rischio è risultato significativo anche per l'ictus (multivariate RR, 1,29; 95% CI, 1,06 - 1,57). le utilizzatrici di aspirina anche ad alte dosi non hanno presentato alcun aumento del rischio di insorgenza di eventi cardiovascolari, anzi le donne che utilizzavano l'ASA rararmente presentavano una riduzione significativa del rischio di ictus (multivariate RR, 0,72; 95% 0,56 - 0,93). L'antiinfimmatorio più frequentemente assunto era l'ibuprofene e pertanto è stata fatta un'analisi per confrontare l'effetto dei FANS diversi dall'ibuprofene che ha dato risultati del tutto simili a quelli registrati con tutti i FANS . E' emersa un'interazione tra uso frequente di FANS e fumo con un aggravamento del rischio nelle fumatrici (multivariate RR di 1,82 (95% CI, 1,38 - 2,42) per le fumatrici correnti, 1,58 (95% CI, 1,28 - 1,95) per le ex fumatrici e 1,11 (95% CI, 0,88 - 1,41) nelle non fumatrici. La condizione di fumatrice non è risultata rilevante per quanto concerne l'effetto del paracetamolo sul rischio di insorgenza di eventi cardiovascolari (P per l' interazione 0,97). L'effetto dei coxib è stato analizzato solo su 5202 donne e con un limitato follow-up pertanto i dati devono essere considerati solo preliminari, tuttavia sembra che il trend sia sostanzialmente simile a quello dei FANS (RR, 1,47; 95% CI, 0,93 - 2,33).

Fonte Circulation. 2006;113:1578-1587 X

Commento di Luca Puccetti

Lo studio è interessante ma presenta alcuni caveat. Prima di tutto è uno studio che si dichiara prospettico, ma solo quanto all'osservazione dell'end point, mentre per quanto riguarda l'osservazione dell'assunzione dei FANS è retrospettivo e basato solo sulle dichiarazioni delle donne. Il secondo punto è che la casistica è formata solo da donne e dunque non sappiamo se i risultati siano estensibili anche agli uomini. Il dato interessante è quello della dose risposta che rafforza il dato e l'altro dato interessante è che le donne a rischio sono soprattutto quelle che fumano in presenza di una significativa interazione tra i due fattori di rischio. La plausibilità biologica di questi risultati risiede nel fatto che i Coxib inibiscono la prostaciclina e meno o per nulla il trombossano, ma è possibile che anche i FANS ed il paracetamolo, pur inibendo anche il trombossano oltre alla prostaciclina, presentino una risultante sui fattori della bilancia emostatica ad effetto squilibrante in senso procoagulativo. Ma ulteriori meccanismi potrebbero essere implicati. Due studi del 2005 hanno evidenziato che sia i FANS che il paracetamolo sono associati ad aumenti della pressione arteriosa (1,2). Come già evidenziato da Renato Rossi, tuttavia i dati sull'ipertensione ed utilizzo di antinfiammatori sono contrastanti. Una meta-analisi sui coxib (3) che ha preso in esame 19 RCT, pubblicati prima del maggio 2004, per un totale di 45.451 partecipanti: i coxib erano associati ad un aumento non significativo del rischio di ipertensione (RR 1,61; IC95% 0,91-2,84; P = 0,10) e così i FANS non selettivi (RR 1,25; IC95% 0,87-1,78; P = 0,23); solo per il rofecoxib l'aumento della pressione sistolica sfiorava, senza raggiungerla, la significatività statistica (RR 1,50; IC95% 1,00-2,26; P = 0,05). Questo studio in realtà non rappresenta una novità: tra il 2000 ed il 2004 sono stati considerati 9218 casi con diagnosi di primo evento infartuale (IMA) che sono stati comparati in uno studio caso controllo annidato con 86349 controlli omogenei per età, practice e sesso. Un incremento significativo del rischio di IMA è risultato associato con l'uso di rofecoxib (odds ratio aggiustato 1.32, 95%CL 1.09 - 1.61), diclofenac (1.55, 1.39 - 1.72, ibuprofen (1.24, 1.11 - 1.39). Ad un livello minore di significatività sono risultati associati anche il naprossene e altri FANS o coxib (4). In uno studio danese di tipo caso-controllo (5) sono stati identificati 10.280 soggetti ricoverati per infarto miocardico acuto e 102.797 controlli paragonabili per età e sesso ma senza infarto. Dopo correzione per numerosi fattori confondenti l'uso di rofecoxib era associato ad un aumento del rischio di infarto miocardico dell'80% (RR 1.80; 95%CI 1.47-2.21), quello di celecoxib del 25% (RR 1.25; 95% CI 0.97-1.62), quello di altri inibitori della ciclo-ossigenasi del 45% (RR 1.45; 95% CI

1.09-1.93), del naproxene del 50% (RR 1.50; 95% CI 0.99-2.29) e di altri FANS non-asa del 68% (RR 1.68; 95% CI 1.52-1.85). Il rischio più elevato è stato riscontrato nei soggetti che usavano da poco i farmaci. Gli autori conclusero che i pazienti che usano correntemente farmaci antinfiammatori diversi dall'asa possono avere un aumento del rischio di infarto miocardico. Anche il dato sul rischio cardiovascolare aumentato nei soggetti fumatori non è nuovo essendo stato già segnalato nel discusso lavoro pubblicato sul Lancet in cui si evidenziava la riduzione delle neoplasie del cavo orale associata con l'uso di FANS (6). Questo studio conferma in parte i risultati della metanalisi presentata recentemente da Colin Baigent (Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit, Radcliffe Infirmary, Oxford, UK) ad un convegno tenutosi alla Cattolica di Roma. L'entità dell'effetto dei FANS sul rischio di eventi cardiovascolari della metanalisi sopramenzionata è simile a quello emerso nel presente studio, la differenza principale riguarda il ruolo esercitato dai FANS sull'ipertensione e soprattutto l'effetto nettamente diverso sul rischio di ictus che nella metanalisi di Baigent non era risultato significativo mentre nello studio sulle infermiere è stato significativo solo con i FANS e non con il paracetamolo. Ovviamente moltissime variabili possono entrare in gioco, tra cui il fatto che nella metanalisi sono stati inclusi numerosi studi in cui era stato usato il naprossene mentre nello studio sulle infermiere il FANS largamente usato era l'ibuprofene inoltre lo studio sulle infermiere è in realtà uno studio pseudoprospettico di coorte e non certamente una metanalisi di RCT. D'altro canto quando l'effetto da valutare è piccolo e sono in gioco moltissime covariate che possono confondere i risultati sono necessari enormi numeri per valutare end points clinici primari e dunque è difficile realizzare studi tanto ampi quanto rigorosi nel disegno. Anche se largamente prevedibile è da sottolineare che le maggior utilizzatrici di FANS sono proprio le donne a maggior rischio di eventi, ossia le sedentarie, le obese, le anziane e pertanto è necessario porre attenzione alla prescrizione di questi farmaci proprio nella maggior parte dei casi in cui essi sono solitamente impiegati. Da sottolineare che il paracetamolo non è esente da rischi se assunto fequentemente e che il rischio di eventi è più elevato nelle ipertese e soprattutto nelle fumatrici che dunque, in caso di effettiva necessità di una terapia antinfiammatoria, sono le candidate ad un trattamento con aspirina purché a dosi non troppo elevate, valutando attentamente il rischio gastroenterico per un'eventuale gastroprotezione che tuttavia non conferirebbe una protezione contro gli eventi avversi del tratto g-i distale, che fortunatamente sono assai meno frequenti e gravi rispetto a quelli a carico del tratto prossimale. Pur con tutti i dubbi evidenziati l'uso, specie se frequente, di antinfiammatori non steroidei incluso il paracetamolo dovrebbe essere valutato caso per caso, facendo un'attenta valutazione del profilo di rischio individuale globale (cardiovascolare, gastroenterico, renale, epatico, etc.) e del rapporto rischio beneficio, considerando le possibili alternative quali, ad esempio, gli oppiodi deboli per in casi in cui sia sufficiente solo un controllo del dolore e non sussistano controindicazioni maggiori all'impiego di tali farmaci. L'uso di antinfiammatori, sia selettivi che non, dovrebbe trovare indicazione soprattutto nei casi in cui necessiti un 'azione sia analgesica che antinfiammatoria ed in cui non sussistano plurimi fattori di rischio cardiovascolare e dovrebbe essere limitato ad un uso non continuativo, tranne i casi di severa artrite cronica. Anche il paracetamolo dovrebbe essere impiegato non continuativamente o molto frequentemente.

Bibliografia

1) Hypertension 2005; 46:500-507
2) Arch Intern Med. 2005 Sept 12;165:1903-1909
3) Arch Intern Med 2005;165:490-496
4) BMJ 2005;330:1366
5) Arch Intern Med. 2005; 165:978-984
6) Lancet 2005; 366: 1359-1366