FANS aumentano mortalità e morbilità nello scompenso cardiaco

Data 25 novembre 2009
Categoria cardiovascolare

Il trattamento dei pazienti con insufficienza cardiaca cronica con antinfiammatori, sia COXIB che FANS non selettivi, è associato ad aumento della mortalità e della morbilità cardiovascolare in maniera dose-dipendente.

Dalla pubblicazione dello studio VIGOR nel 2000 (Bombardier C et al. N Engl J Med 2000; 343: 1520-8), ha preso il via un dibattito, ancora in corso, sull'aumento del rischio cardiovascolare da FANS ed in particolare da inibitori selettivi della COX-2 (COXIB).
Le linee guida internazionali suggeriscono di non utilizzare i FANS nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca (IC) cronica, a causa dell'aumento del rischio di ritenzione idrica e del peggioramento dell'IC. Le recenti raccomandazioni dell'American Heart Association affermano di evitare la somministrazione dei COXIB nei pazienti ad alto rischio di problemi cardiaci o con malattia cardiovascolare documentata e di considerare antidolorifici alternativi in questa popolazione. Inoltre, gli utilizzatori di FANS sono spesso pazienti anziani affetti da patologie multiple con numerosi fattori di rischio cardiovascolare.

Alla luce dell'ampio utilizzo di questa classe di farmaci, alcuni dei quali disponibili anche in formulazioni da banco, in Danimarca è stato condotto uno studio osservazionale su una coorte di 107.092 pazienti sopravvissuti ad una prima ospedalizzazione per IC, con l'obiettivo di valutare la mortalità e il rischio di ospedalizzazione da FANS.

I partecipanti allo studio sono stati individuati dal registro "Danish National Patient Registry", che include i dati relativi a tutte le ospedalizzazioni avvenute in Danimarca a partire dal 1978. Sono stati reclutati pazienti di età =30 anni sopravvissuti alla prima ospedalizzazione per IC nel periodo compreso tra il 1 gennaio 1995 ed il 31 dicembre 2004. La banca dati dei ricoveri ospedalieri è stata accoppiata al registro nazionale di prescrizione, dove sono stati recuperati i dati di utilizzo dei FANS per ciascun soggetto.
Sono stati analizzati separatamente rofecoxib e celecoxib, ibuprofene e diclofenac, ossia i farmaci utilizzati più frequentemente tra gli inibitori selettivi della COX-2 ed i FANS non selettivi, rispettivamente. Nell'analisi è stato incluso anche il naprossene per meglio delineare il profilo di rischio cardiovascolare dei FANS. I dati sulla mortalità fino alla fine del 2004 sono stati ottenuti dal Registro Centrale della Popolazione.
Le terapie concomitanti cardiovascolari consistevano in: ACE-inibitori, sartani, beta-bloccanti, spironolattone e statine, rispettivamente entro 90 e 180 giorni dalla dimissione ospedaliera.
La severità dell'IC o dell'insufficienza renale ad essa correlata è stata classificata in 4 categorie sulla base della dose mediana giornaliera di diuretici dell'ansa utilizzata entro 90 giorni dalla dimissione ospedaliera (dose equivalente della furosemide: furosemide 40 mg=bumetanide 1 mg): gruppo 1 - da 0 a 39 mg; gruppo 2 – da 40 a 80 mg; gruppo 3 – da 81 a 160 mg; gruppo 4 – >160 mg.

Un totale di 36.354 pazienti (33,9%) ha ricevuto almeno 1 prescrizione di un FANS non selettivo o di un COXIB dopo la dimissione ospedaliera; la durata mediana del trattamento con i singoli antinfiammatori variava tra 42 e 97 giorni.

Durante lo studio, un totale di 60.974 pazienti (56,9%) è deceduto. È stato osservato un aumento della mortalità con la maggior parte degli antinfiammatori, con un rischio più elevato per rofecoxib, celecoxib e diclofenac. Il valore di Hazard Ratio (HR) relativo alla mortalità è risultato pari a 1,70 (95% CI 1,58-1,82) per il rofecoxib, 1,75 (1,63-1,88) per il celecoxib, 1,31 (1,25-1,37) per l'ibuprofene, 2,08 (1,95-2,21) per il diclofenac, 1,22 (1,07-1,39) per il naprossene e 1,28 (1,21-1,35) per gli altri FANS.
L'ospedalizzazione per infarto del miocardio si è verificata in 8.970 pazienti (8,4%). L'aumento del rischio di infarto miocardico è stato associato al trattamento con i FANS non selettivi ed i COXIB in maniera sovrapponibile con un valore di HR pari a 1,30 (1,07-1,59) per il rofecoxib, 1,38 (1,13-1,69) per il celecoxib, 1,33 (1,19-1,50) per l'ibuprofene, 1,36 (1,12-1,64) per il diclofenac, 1,52 (1,11-2,06) per il naprossene e 1,32 (1,13-1,54) per gli altri FANS.
Un totale di 39.984 pazienti (37,5%) è stato ospedalizzato per IC. Tutti i farmaci sono stati associati ad aumento del rischio di insufficienza cardiaca, sebbene l'incremento maggiore sia stato osservato per il rofecoxib (HR 1,40; 1,26-1,55). È stata dimostrata l'esistenza di una correlazione dose-dipendente tra la mortalità ed il rischio di ospedalizzazione per infarto del miocardio o IC ed i farmaci antinfiammatori.
Non sono state rilevate importanti interazioni tra i differenti gruppi di esposizione e sottogruppi di pazienti. In particolare, sono stati esaminati i soggetti che avevano ricevuto farmaci ad azione preventiva (ACE-inibitori, beta-bloccanti, spironolattone, statine) ma non sono state individuate variazioni del rischio cardiovascolare associato all'uso degli antinfiammatori. Inoltre, il rischio non variava nei pazienti con pregresso infarto miocardico acuto.

Il principale limite dello studio consiste nel suo disegno di tipo osservazionale. La ricerca dei casi di insufficienza cardiaca, attraverso la diagnosi alla dimissione ospedaliera, è stata ricavata dal registro nazionale danese ed, in accordo con altri studi, la metodica ha mostrato un'alta specificità a fronte di una bassa sensibilità. Le diagnosi codificate alla dimissione permettono, infatti, di individuare correttamente i pazienti affetti da insufficienza cardiaca, ma non consentono di valutare né l'incidenza né la prevalenza della patologia nella popolazione.
Un altro limite rilevante consiste nella mancanza di informazioni dettagliate su importanti fattori prognostici, quali la frazione di eiezione ventricolare sinistra, la classificazione della New York Hearth Association, fumo e livelli lipidici.

Sebbene siano stati fatti aggiustamenti appropriati per la comorbidità, l'effetto di altri fattori di confondimento non misurati non può essere del tutto escluso.

Il trattamento dei pazienti con insufficienza cardiaca cronica con antinfiammatori, sia COXIB che FANS non selettivi, è associato ad aumento della mortalità e della morbilità cardiovascolare in maniera dose-dipendente.
Bisognerebbe quindi evitare la somministrazione della maggior parte dei FANS a qualsiasi dosaggio e di ibuprofene e naprossene ad alte dosi ai pazienti affetti da questa patologia. È opportuno valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio dell'impiego di antinfiammatori, quando si ritiene necessario un trattamento analgesico.
Sono necessarie ulteriori evidenze per meglio definire il rischio cardiovascolare da FANS in sottogruppi di pazienti con differenti tipi di cardiopatia.

Conflitto di interesse

nessuno dichiarato.

Dottoressa Paola Cutroneo

Riferimento bibliografico

Gislason GH et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. Arch Intern Med 2009; 169: 141-9.

Contributo gentilmente concesso dal [b]Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia[/b] - [url]http://www.pharmtox.org/sif/[/url]