Associazione tra uso di FANS e COX 2 e fibrillazione atriale

Data 11 dicembre 2011
Categoria cardiovascolare

L'uso di FANS e di COX 2 risulta associato ad un aumentato rischio di fibrillazione atriale.

Associazione tra uso di FANS e COX 2 e fibrillazione atriale

L'uso di FANS può aumentare il rischio di fibrillazione atriale attraverso gli effetti avversi renali—per esempio, la rienzione di liquidi, i disturbi elettrolitici, e la destabilizzazione della pressione sanguigna— ma l'evidenza per questi effetti è limitata. Sebbene non siano state pubblicate ricerche originali sui COX 2 inibitori, una precedente metanalisi ha riassunto i dati di 114 trials clinici ed ha trovato che il rofecoxib era associato ad un aumentato rischio di aritmia cardiaca (rischio relativo 2.90, 95% IC da 1.07 a 7.88). Poiché la metanalisi aveva incluso soltanto 286 aritmie incidenti, la precisione era bassa e il rischio dei sottotipi di aritmia, quali la fibrillazione atriale, non poteva essere esaminato. Recentemente i FANS (che erano FANS non-selettivi e vecchi COX 2 inibitori) sono stati associati ad un aumentato rischio di fibrillazione atriale cronica (rate ratio di incidenza 1.44, da 1.08 a 1.91). Una eventuale conferma di associazione tra uso di FANS e fibillazione atriale potrebbe avere importanti implicazioni cliniche e di salute pubblica. Particolarmente a rischio gli anziani, per la prevalenza d'uso di FANS e perché l'incidenza di fibrillazione atriale aumenta con l'età. Partendo da queste premesse, gli autori di questo studio caso-controllo (basato-su-popolazione, condotto nella Danimarca del Nord, su di una popolazione di circa 1,7 milioni di persone) hanno voluto valutare il rischio di fibrillazione o di flutter atriale associato all'uso di FANS (ibuprofene, naprossene, ketoprofene, dexibuprofene, piroxicam, e acido tolfenamico), di vecchi COX 2 inibitori (diclofenac, etodolac, nabumetone, e meloxicam) e di nuovi COX 2 inibitori (celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib ed etoricoxib). Sono stati valutati 32.602 pazienti con una prima diagnosi ospedaliera di fibrillazione o flutter atriale tra il 1999 e il 2008 e paragonati a 325.918 controlli scelti per sesso, per età e per tipo di rischio. Le principali misure di esito erano l'esposizione all'uso di FANS al tempo del ricovero (uso attuale) e precedentemente (uso recente). L'uso recente è stato definito da una più recente prescrizione 61-365 giorni prima della data della diagnosi. L'uso attuale è stato ulteriormente classificato come nuovo uso (prima prescrizione entro i 60 giorni precedenti la data della diagnosi) o uso a lungo termine (prima prescrizione precedente ai 60 giorni precedenti la diagnosi). Sono stati definiti non-utilizzatori coloro che non avevano avuto prescrizioni nei 365 giorni precedenti la data della diagnosi.

Risultati

2.925 casi (9%) e 21.871 controlli (7%) erano utilizzatori attuali sia di FANS sia di COX 2 inibitori. Rispetto ai non-utilizzatori, la rate ratio di incidenza, associata all'uso attuale, della fibrillazione atriale e del flutter era di 1.33 (95% intervallo di confidenza da 1.26 a 1.41) per i FANS e di 1.50 (da 1.42 a 1.59) per i COX 2 inibitori. Gli aggiustamenti per sesso, per età, e per fattori di rischio per fibrillazione atriale o flutter hanno ridotto la rate ratio di incidenza a 1.17 (da 1.10 a 1.24) per i FANS e a 1.27 (da 1.20 a 1.34) per i COX 2 inibitori. Tra i nuovi utilizzatori, la rate ratio aggiustata era di 1.46 (da 1.33 a 1.62) per i FANS e di 1.71 (da 1.56 a 1.88) per i COX 2 inibitori. I risultati per i singoli FANS erano simili.

Conclusioni

L'uso dei FANS (non-aspirina) è associato ad un aumentato rischio di fibrillazione atriale o di flutter. Rispetto ai non-utilizzatori, la associazione era più forte per i nuovi utilizzatori, con un incremento di rischio relativo del 40-70% (più basso per i FANS e più alto per i COX 2 inibitori). Pertanto, gli autori concludono che il loro studio aggiunge evidenza al fatto che la fibrillazione o il flutter atriali dovrebbero essere aggiunti al rischio cardiovascolare che si prende in considerazione quando si prescrivono FANS.
Gli autori sottolineano che in questo studio è stato trovato un aumentato rischio di fibrillazione e di flutter atriali sia con i vecchi sia con i nuovi COX 2 inibitori. In particolare, il diclofenac era associato ad un rischio più elevato rispetto ai FANS, indicando un importante ruolo farmacologico della inibizione COX 2. Essi, pertanto, fanno anche riferimento al meccanismo patogenetico, relativo sia ad un effetto renale, sia cardiovascolare. Il 5% dei pazienti trattati con FANS sperimenta sindromi nefrotossiche. Entrambi gli enzimi COX sono espressi in distinte regioni anatomiche del tessuto renale adulto. Pertanto, la inibizione della sintesi delle prostaglandine COX derivate danneggia una varietà di processi fisiologici. Queste modificazioni possono indurre incremento della pressione arteriosa dovuta alla espansione del volume plasmatico, incremento delle resistenze periferiche, attenuazione degli effetti dei farmaci diuretici ed antipertensivi e fluttuazione del potassio serico come risultato della ridotta escrezione di potassio nel nefrone distale. Pertanto, l'aumentato rischio nei nuovi utilizzatori può essere attribuibile agli effetti avversi renali a breve termine dei FANS, che conseguentemente scatenano la fibrillazione atriale. Supporta questa ipotesi il fatto che pazienti con insufficienza renale cronica hanno un rischio marcatamente più elevato quando iniziano un trattamento con COX 2 inibitori.

Limitazioni ammesse dagli autori

Variabili confondenti potrebbero essere la mancata valutazione delle condizioni infiammatorie sottostanti l'uso di FANS e degli stili di vita, compresi l'abitudine al fumo e il BMI.

Fonti:

Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population based case-control study
Morten Schmidt, Christian F Christiansen, Frank Mehnert, Kenneth J Rothman, Henrik Toft Sørensen
BMJ 2011;343:d3450 doi: 10.1136/bmj.d3450

NSAIDs and atrial fibrillation
The risk is unproved, but NSAIDs should be used with caution in high risk patients anyway
Jerry H Gurwitz professor of medicine and executive director BMJ 2011;343:d2495 doi: 10.1136/bmj.d2495

Commento di Patrizia Iaccarino

Nell'editoriale di accompagnamento allo studio, Jerry H Gurwitz scrive: " La validità dei risultati dello studio deve essere considerata con prudenza, perché gli studi caso-controllo sono suscettibili di confondenti non misurati, che potenzialmente limitano le inferenze che possono derivare dai risultati. Anche se dopo aggiustamento i valori riscontrati si modificano di poco, Schmidt e coll. ammettono di aver mancato la valutazione di importanti parametri clinici, quali il BMI. L'obesità è fortemente associata alla osteoartrite, una delle più comuni indicazioni all'uso dei FANS; questa variabile confondente potrebbe aver influenzato i risultati dello studio, poiché l'obesità è un definito fattore di rischio per la fibrillazione atriale. Un precedente studio caso-controllo aveva riportato una associazione tra uso di FANS e fibrillazione atriale, utilizzando i dati dell'United Kingdom General Practice Research Database; dallo studio era emersa un'associazione tra uso di FANS e fibrillazione atriale, ma, diversamente da questo studio, maggiore per i vecchi utilizzatori. In entrambi gli studi, la relazione dose-risposta non era significativa, il che rende l'associazione ancora più tenue. La associazione tra FANS e fibrillazione atriale non implica una relazione causa-effetto. Una spiegazione proposta per la associazione è l'esistenza di una sottostante condizione infiammatoria che aumenta il rischio di FA da un lato e l'uso di FANS dall'altro. Forse uno scenario più probabile è che questi farmaci scatenano o esacerbano condizioni cliniche, quali scompenso cardiaco e ipertensione, che innescano la via patogenetica della fibrillazione atriale. Cosa possono fare i medici alla luce dell'attuale evidenza? La suscettibilità degli studi caso-controllo a confondenti non misurati e i risultati inconsistenti nei due studi realizzati ultimamente, spingono ad un approccio cauto nell'applicare i risultati degli studi alla cura dei pazienti. Tuttavia, i FANS e i COX 2 dovrebbero continuare ad essere usati con cautela in pazienti anziani con una storia di ipertensione o di scompenso cardiaco, che sono ad alto rischio per gli eventi avversi di questi farmaci, indipendentemente dal fatto che esista attualmente una associazione tra FANS e fibrillazione atriale". Infatti, fibrillazione atriale o meno, cogliamo l'occasione per ricordare che, nei soggetti anziani, soprattutto d'estate, per la possibile maggiore disidratazione, il danno renale da FANS aumenta, soprattutto quando il paziente è già in trattamento con un ACE-inibitore o un sartano ed un diuretico (TRIPLE WAMMY o triplice iattura).
Su questo sito sono state varie volte trattati gli eventi avversi da FANS e COX 2 inibitori. Ricordiamo quelli in cui è stata citata anche la fibrillazione atriale.
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4320
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2720
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2508