FANS, ipertensione e coronaropatia

Data 27 dicembre 2011
Categoria cardiovascolare

Si consiglia prudenza con l'uso di FANS in pazienti ipertesi con malattia coronarica stabile.

Anche se precedenti trials clinici e revisioni sistematiche hanno dimostrato che gli inibitori selettivi delle ciclossigenasi-2 aumentano il rischio di infarto miocardico, tuttavia i dati attuali sono incompleti rispetto al profilo di safety di questi farmaci. Tra pazienti con una bassa prevalenza di sindrome coronarica ed uso di aspirina, gli studi hanno documentato in maniera significativa l'aumento del rischio cardiovascolare con il diclofenac. Naprossene ed ibuprofene vengono in genere visti come farmaci sicuri; tuttavia, una recente network metanalisi in più di 100.000 pazienti ha documentato un più alto rischio di stroke con l'ibuprofene. Inoltre, un trial disegnato per prevenire la demenza di Alzheimer con i FANS è stato terminato in anticipo per un possibile eccesso di eventi cardiovascolari con il naprossene. In pazienti con malattia coronarica, l'aspirina è inequivocabilmente di beneficio; tuttavia, i dati sull'uso concomitante di FANS sono limitati. In uno studio, l'uso di aspirina più ibuprofene (almeno 1200 mg al giorno) dopo un infarto miocardico acuto è stato associato ad un aumento di mortalità di 2,2-volte, nonostante la durata d'uso relativamente breve (media di 37 giorni). Anche un report breve in pazienti in post-infarto miocardico ha documentato un aumento di mortalità con aspirina più ibuprofene. Riassumendo, le evidenze attuali circa la safety a lungo termine dei FANS sono incomplete, soprattutto rispetto a pazienti con malattia coronarica. Inoltre, la maggior parte di questi studi non sono stati disegnati per controllare la pressione arteriosa durante il follow-up, e ancora, non sono riusciti a cogliere appropriati dati prospettici di outcome cardiovascolari.
Invece, lo studio INVEST (The INternational VErapamil Trandolapril Study) ha fornito un'opportunità per indagare ulteriormente l'associazione tra uso cronico di FANS, trattamento antipertensivo ed eventi avversi. Inoltre, lo scopo di questo studio era proprio quello di esplorare l'associazione tra uso cronico di FANS, pressione arteriosa, ed effetti avversi cardiovascolari in pazienti ipertesi con malattia coronarica.

Lo studio attuale è un'analisi post-hoc dallo studio INVEST, che ha arruolato pazienti con ipertensione e malattia coronarica (almeno 50 anni di età); condotto in 14 paesi, ha paragonato gli effetti di un calcioantagonista (verapamil) con un betabloccante (atenololo) per l'ipertensione in pazienti con malattia coronarica stabile. Le visite di follow-up si sono verificate ogni 6 settimane per i primi 6 mesi e poi due volte l'anno per 2 anni dopo l'arruolamento dei pazienti. A ciascuna visita, ai pazienti è stato chiesto se stessero attualmente assumendo FANS. I pazienti che hanno riportato l'uso di FANS a ciascuna visita sono stati definiti utilizzatori cronici di FANS, mentre tutti gli altri (utilizzatori occasionali o non-utilizzatori) sono stati definiti come non-utilizzatori cronici di FANS. L'esito primario composito era composto da morte-per-tutte-le-cause, infarto miocardico non-fatale, o stroke-non-fatale. E'stata usata la regressione di Cox per costruire un'analisi multivariata per l'esito primario.

Risultati

Vi erano 882 utilizzatori cronici di FANS e 21.694 non-utilizzatori cronici di FANS (n = 14.408 mai utilizzatori e n=7.286 utilizzatori intermittenti). Ad un follow-up medio di 2.7 anni, l'esito primario si è verificato ad un tasso di 4.4 eventi per 100 pazienti-anno nel gruppo uso cronico di FANS, versus 3.7 eventi per 100 pazienti-anno nel gruppo non-uso di FANS (hazard ratio aggiustata 1.47; 95% intervallo di confidenza , 1.19-1.82; P=.0003). Questa differenza era dovuta ad un incremento di mortalità cardiovascolare (HR aggiustata 2.26; 95% IC, 1.70-3.01; P<.0001).

Conclusioni

Tra pazienti con malattia coronarica stabile ed ipertensione, l'uso cronico di FANS, autoriportato, era associato ad esiti dannosi, per cui questo tipo di pratica dovrebbe essere evitata quando possibile. Questa associazione non sembra essere dovuta ad elevata pressione arteriosa, perché gli utilizzatori cronici di FANS in trattamento antipertensivo avevano una pressione media leggermente più bassa su di una media di 2.7 anni di follow-up. Finché non saranno disponibili nuovi dati, si dovrebbero prendere in considerazione modi alternative per il sollievo dal dolore per questo tipo dipazienti.

Limitazioni ammesse dagli autori

1)Non vi sono informazioni sul tipo specifico di FANS o sulle dosi che i pazienti hanno assunto. In un campione molto limitato di pazienti nello studio i FANS più comunemente usati erano naprossene e ibuprofene. Diclofenac e celecoxib sono stati riportati da una piccola proporzione di pazienti.
2)L'uso a lungo termine di FANS potrebbe essere un marker di condizioni infiammatorie croniche, quali l'artrite reumatoide, che si sono dimostrate predittori indipendenti di eventi avversi. Non si hanno informazioni alla linea basale

su artrite reumatoide e osteoartrite.
3)È stato considerato l'uso di FANS ad ogni visita di follow-up come dimostrazione di uso quotidiano. È possibile che alcuni pazienti categorizzati come utilizzatori cronici non fossero utilizzatori quotidiani, ma questa potenziale errata categorizzazione avrebbe creato problemi se non si fosse trovata nessuna associazione con l'uso cronico di FANS.

Fonte:

Bavry AA et al. Harmful Effects of NSAIDs among Patients with Hypertension and Coronary Artery Disease. Am J Med. 2011Jul;124:614-20.

Commento di Patrizia Iaccarino

Due le considerazioni da fare. La prima riguarda il meccanismo dell'eventuale effetto dannoso dei FANS, dal momento che non sembra essere in relazione all'aumento di pressione arteriosa. Nella discussione degli autori, essi ipotizzano che l'effetto dannoso possa essere attribuibile alla interferenza dei FANS con la inibizione irreversibile sulla ciclo ossigenasi 1 da parte dell'aspirina, dal momento che essi competono a livello dello stesso sito. Pertanto, questo effetto potrebbe essere minimizzato dalla assunzione di un FANS almeno 30 o 60 minuti dopo l'assunzione dell'aspirina, o assumendo l'aspirina almeno 8 ore dopo l'assunzione di un FANS a breve durata di azione. In attesa di studi più chiarificatori, nel caso in cui pazienti ipertesi con malattia coronarica, avessero necessità di assumere un FANS, tali consigli circa l'assunzione potrebbero essere utili e poco dispendiosi.
La seconda considerazione riguarda la differenza tra i risultati degli studi (anche quelli di safety) e la loro applicazione pratica. Spesso, noi medici di medicina generale ci troviamo a discutere con i pazienti circa i rischi dei trattamenti, ma quello che dobbiamo sempre tenere presente è il rapporto beneficio/rischio per QUEL paziente; nel caso in questione, ad esempio, trovandoci a gestire la terapia di malattie osteoartritiche e del dolore, sappiamo bene che non esiste il "farmaco ideale" efficace e sicuro, per cui ogni singola volta dobbiamo aiutare il paziente a scegliere nel modo migliore per lui. A volte ci sentiamo dire: "Meglio rischiare l'infarto che vivere così" …