

# Farmaci anti-infiammatori non steroidei e malattie cardiovascolari

Paola Patrignani, Marta L. Capone, Stefania Tacconelli

Sezione di Farmacologia, Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento

Università di Chieti "Gabriele D'Annunzio"

c/o Palazzina Se.B.I.

Via dei Vestini 31, 66013 Chieti, Italy

Phone: +39-0871-3556775; Fax: +39-0871-3556718

e-mail: [ppatrignani@unich.it](mailto:ppatrignani@unich.it)

**Sommario della pubblicazione effettuata su Heart 2008; 94: 395-397**

**Autorizzato da BMJ PUBLISHING GROUP LTD. Licenza n° 1947691238703 (14 maggio 2008)**

**Parole chiave:** farmaci anti-infiammatori non steroidei, coxib, rischio cardiovascolare

I farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) sono un gruppo eterogeneo di composti utilizzati per il trattamento del dolore acuto e di quello cronico associato all'osteoartrite e all'artrite reumatoide (Fitzgerald et al, 2001). I FANS inibiscono la produzione di prostanoide, sostanze che svolgono diverse funzioni all'interno del nostro organismo e che sono alla base dell'infiammazione e del dolore. L'enzima che sintetizza i prostanoide si chiama ciclo-ossigenasi (COX). Ne esistono due isoforme, chiamate COX-1 e COX-2, che si differenziano per una diversa induzione. La COX-1 è presente in tutte le cellule del nostro organismo ed è coinvolta nella regolazione delle normali funzioni dell'organismo stesso, mentre la COX-2 è espressa prevalentemente nei tessuti infiammati. I FANS esplicano i loro effetti terapeutici agendo su quest'ultima isoforma ma la loro azione non è esente da effetti collaterali. I più comuni sono a carico dell'apparato gastrointestinale (possiamo riscontrare effetti di modesta tossicità, come la dispepsia, ma anche una bassa incidenza di effetti più gravi come l'ulcerazione, il sanguinamento, la perforazione e l'ostruzione) e sono principalmente dovuti all'inibizione dell'attività della COX-1. Questa è espressa nella mucosa gastrica dove sintetizza prostanoide che proteggono lo stomaco dall'erosione e dall'ulcerazione.

Per limitare gli effetti collaterali dei FANS sull'apparato gastrointestinale, sono stati recentemente sviluppati FANS di nuova generazione, inibitori selettivi della COX-2, chiamati coxib (celecoxib, valdecoxib, rofecoxib, etoricoxib, lumiracoxib e parecoxib) (FitzGerald, 2001; Grosser et al, 2006). Studi clinici condotti su pazienti che avevano assunto i coxib, hanno però evidenziato che questi farmaci sono tossici per l'apparato cardiovascolare. Infatti, è stato riportato che sia rofecoxib che valdecoxib e celecoxib conferiscono un piccolo, ma significativo aumento dell'incidenza di eventi vascolari trombotici (Grosser et al, 2006). Per questo, rofecoxib (2004) e valdecoxib (2005) sono stati ritirati dal mercato negli Stati Uniti ed in Europa.

Un altro coxib, l'etoricoxib, che è in commercio in Italia, non è stato invece approvato per la vendita negli Stati Uniti a causa dei risultati di studi clinici che non mostravano un vantaggio di efficacia sugli effetti collaterali (gastrointestinali e cardiovascolari) rispetto ad un FANS tradizionale come il diclofenac (Cannon et al, 2006). Il lumiracoxib, un altro coxib non approvato dall'FDA, è stato recentemente ritirato dal commercio sia in Australia che in Europa in seguito al verificarsi di seri effetti epatici nei pazienti che lo assumevano. L'Agenzia Europea per la valutazione di prodotti medicinali (EMA) ha riconosciuto che l'assunzione di coxib (in commercio in Italia abbiamo solo il celecoxib e l'etoricoxib) aumenta il rischio di eventi avversi cardiovascolari, ma ha comunque permesso l'uso di questi farmaci anche se con alcune restrizioni. Al contrario, negli USA, l'unico coxib commercialmente disponibile attualmente è il celecoxib. L'FDA ha inoltre richiesto che il foglietto illustrativo di tutti i FANS, sia coxib che FANS tradizionali, fosse revisionato ed evidenziasse sia gli effetti cardiovascolari che il rischio di sanguinamento gastrointestinale.

Tra i FANS, solo l'aspirina, somministrata anche a basse dosi, è cardioprotettiva come dimostrato da diversi studi clinici (Patrono et al, 2005). L'effetto dell'aspirina è il risultato di una completa e persistente inibizione della biosintesi di trombano  $A_2$ , un prostanoide coinvolto nell'aggregazione delle piastrine e prodotto dalla COX-1. L'aspirina è diversa da tutti gli altri FANS perché inibisce irreversibilmente la COX-1 delle piastrine (cellule prive di nucleo), permettendo così un blocco permanente della sintesi del trombano  $A_2$ .

Ma quali sono i meccanismi alla base della cardiotoxicità dei FANS tradizionali e dei coxib? I ricercatori hanno scoperto che questi farmaci inibiscono profondamente la produzione di prostaciclina, un prostanoido cardioprotettivo prodotto per l'azione della COX-2 da parte delle cellule endoteliali che rivestono i vasi sanguigni (Grosser et al, 2006). L'effetto dei coxib e dei FANS tradizionali sull'apparato cardiovascolare sembra dipendere dalla dose somministrata (Grosser et al, 2006), quindi la riduzione della dose dovrebbe limitare il numero di pazienti esposti al rischio cardiovascolare. Bisogna considerare, inoltre, che esiste una variabilità nella risposta ai FANS, da parte dei pazienti, che dipende dalla loro predisposizione genetica: la stessa dose di FANS potrebbe essere tossica per alcuni soggetti ed innocua per altri. La trombogenesi indotta dalla inibizione della prostaciclina vascolare (che come abbiamo detto deriva principalmente dalla COX-2) può essere limitata da una contemporanea riduzione della sintesi di trombossano  $A_2$  delle piastrine. Un tale effetto può essere ottenuto dal naprossene, un FANS tradizionale che blocca in modo bilanciato sia la COX-1 che la COX-2. Così, il naprossene, nonostante inibisca la sintesi vascolare di prostaciclina, non sembra essere associato ad un aumento del rischio cardiovascolare perché contemporaneamente blocca la COX-1 piastrinica in modo simile all'aspirina, almeno in alcuni soggetti. Bisogna comunque chiarire che il naprossene non è un FANS cardioprotettivo.

Importanti risultati della ricerca biomedica hanno portato a sviluppare dei marcatori genetici e/o biochimici che potrebbero essere predittivi della risposta ai FANS sia per quanto riguarda l'efficacia che la tossicità. Vogliamo mettere in evidenza che per limitare il rischio nei pazienti che fanno uso di FANS, non basta ritirare dal commercio alcuni farmaci o aggiungere controindicazioni nel foglietto illustrativo. L'unica opportunità sarà quella di condurre studi genetici e biochimici per identificare biomarcatori capaci di identificare i pazienti predisposti a sviluppare eventi trombotici in seguito alla inibizione della prostaciclina.

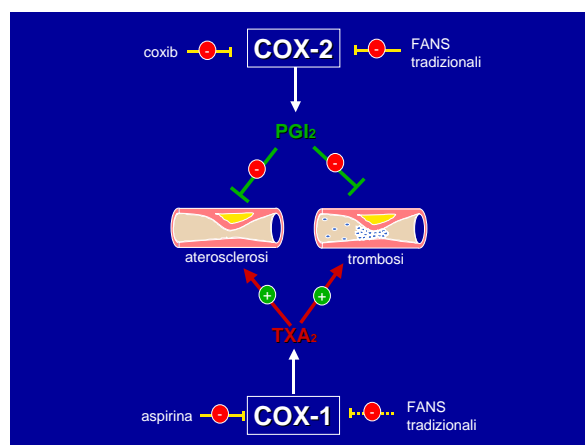
## Bibliografia

Cannon CP, Curtis SP, Fitzgerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006; 368: 1771-81

Fitzgerald GA, Patrono C. The Coxibs, selective inhibitors of Cyclooxygenase-2. *New Engl J Med* 2001; 345: 433-42

Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest* 2006; 116: 4-15

Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *New Engl J Med* 2005; 353: 2373-83



**Meccanismo della tossicità cardiovascolare dei coxib e dei FANS tradizionali e della protezione cardiovascolare dell'aspirina**