

Inibizione della ciclossigenasi e rischio cardiovascolare: farmaci antinfiammatori non steroidei tradizionali e selettivi per la ciclossigenasi-2

Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors

M. Campanini¹, G. Mathieu² *

¹ SCDO Medicina Generale e d'Urgenza, Dipartimento Emergenza e Accettazione, ASO Maggiore della Carità, Novara

² SC Medicina, Dipartimento di Area Medica, ASL 10 Pinerolo, Piemonte

KEY WORDS

Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)
Cyclooxygenase COX 2 inhibitors (COXIBs)
Cardiovascular adverse events

Summary BACKGROUND The development of non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (tNSAIDs) and, more recently, of selective inhibitors of the cyclooxygenase-2 isoform (COXIBs), has contributed greatly towards the effective management of patients with arthritis and pain complaints. Although COXIBs have demonstrated an improved gastrointestinal tolerability compared with tNSAIDs, the cardiovascular effects of the two drugs types are much controversial. By blocking prostacyclin formation but leaving platelet-derived thromboxane A₂ generation unopposed, the potential gastrointestinal benefit of COXIBs may come at cost of increased thrombotic risk. **AIM OF THE STUDY** This review aims at analysing the cardiovascular effects of the tNSAIDs and COXIBs. **METHOD** This review addresses the controversy of effects of COXIBs and tNSAIDs in 4 segments. It begins with a discussion about pathophysiological effects of cyclooxygenase inhibition on cardiovascular system. This is followed by a systematic review and meta-analysis of a control, randomized, double blind study and population-based matched case-control study to compare the risk of serious cardiovascular events with tNSAIDs and COXIBs. Then it answers to key questions with the aim to assist the clinicians for a systematic approach to evaluate the risk-benefit-ratio of NSAIDs in the clinical practice. Finally we analyse the open questions associated with the use of NSAIDs and the cardiovascular events. **RESULTS** The use of rofecoxib demonstrated an increase in adverse cardiovascular events. This toxic effect is not dose-related. The relationship between celecoxib and cardiovascular risk is less clear. The results of different clinical trials are conflicting: some didn't demonstrate increase in cardiovascular toxicity but the APC study and recently a metanalysis reported a significant incidence of adverse cardiovascular events. Also valdecoxib and parecoxib appear to have increased risk for cardiovascular toxicity. Eterocoxib is still the object of three ongoing clinical trials. The TARGET study demonstrated for lumiracoxib a low increase in cardiovascular events compared with ibuprofen and naproxen. Also the use of ibuprofen (800 mg t.i.d.), diclofenac (75 mg b.i.d.) and indomethacin is reported to cause adverse cardiovascular events. The use of naproxen shows a better profile regarding cardiovascular toxicity. tNSAIDs can worsen clinical condition of patients affected by chronic cardiac failure and rofecoxib but not celecoxib can disclose clinical cardiac failure. A polytherapy with both tNSAIDs and rofecoxib demonstrated an increase of blood arterial pressure and peripheral oedema. **CONCLUSIONS** This review confirms the findings from randomized trials, meta-analysis and observational studies regarding the risk of cardiovascular events with rofecoxib, valdecoxib e parecoxib, whereas the evidence for other COXIBs is not so clear. Also in the class of tNSAID some drugs (diclofenac and ibuprofen) can have an increased cardiovascular toxicity.

* Corrispondenza:

Mauro Campanini, SCDO Medicina Generale e d'Urgenza, Dipartimento Emergenza e Accettazione, ASO Maggiore della Carità, c.so Mazzini 18, 28100 Novara, e-mail: mauro.campanini@maggioreosp.novara.it

Introduzione

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) appartengono a una classe terapeutica di uso molto frequente nella pratica clinica quotidiana in quanto utilizzati per il tratta-

mento di condizioni di comune riscontro quali il dolore, le malattie infiammatorie e la febbre. Sebbene siano impiegati in terapia ormai da moltissimi anni, i FANS continuano a essere fonte di vivaci discussioni e approfondimenti a causa dei loro effetti, siano essi vantaggiosi o negativi. Negli ultimi anni, in particolare, nella letteratura scientifica si è sviluppata un'attenzione verso la possibile correlazione tra la somministrazione dei FANS e la comparsa di eventi trombotici, soprattutto l'infarto del miocardio (IMA) e l'ictus. Pur molto differenti tra loro sotto l'aspetto chimico, essi producono i loro effetti terapeutici grazie alla comune capacità di inibire l'attività degli enzimi della ciclossigenasi (COX), come dimostrato da Vane e Moncada oltre trent'anni fa [1-3]. Nonostante l'evidente efficacia terapeutica, l'utilizzo dei FANS risulta spesso condizionato dall'insorgenza di numerosi effetti collaterali, i più evidenti dei quali sono correlati alla loro gastrolesività [4-9].

Negli anni Settanta e Ottanta furono pubblicati alcuni lavori che suggerivano l'esistenza di diverse isoforme della COX, distribuite in modo variabile nei differenti tessuti. Tuttavia, la prima prova dell'esistenza di due forme della COX, distinte dal punto di vista molecolare, provenne da alcuni studi realizzati sugli epitelii polmonari [10], dai quali si giunse alla dimostrazione dell'esistenza di geni differenziati per la loro codifica. Successivamente furono identificate le due isoforme della COX [11-15]: COX1, che rappresenta la forma costitutiva, e COX2, una forma inducibile associata all'infiammazione. Questa scoperta condusse alla formulazione della teoria secondo cui l'inibizione della COX1 risultava responsabile degli effetti collaterali gastrointestinali dei FANS, mentre l'inibizione della COX2 era responsabile degli effetti terapeutici sul dolore e sull'infiammazione [16]. Sulla base di tale assunto, numerose aziende farmaceutiche si orientarono allo studio e alla produzione di inibitori selettivi della COX2 (COXIB), in quanto, se il ragionamento era da ritenersi corretto, essi avrebbero dovuto avere la stessa efficacia terapeutica dei FANS tradizionali senza peraltro presentarne gli effetti avversi a carico dell'apparato gastrointestinale [4,8,9]. Circa cinque anni fa, pertanto, furono introdotti sul mercato i primi di questi nuovi COXIB, il rofecoxib e il celecoxib, che sono divenuti assai rapidamente farmaci di vastissimo uso nella pratica clinica. Tuttavia, sin dalla fase iniziale del loro utilizzo in clinica, si pensò che gli inibitori altamente selettivi della COX2 potessero potenzialmente indurre un incremento della comparsa di eventi cardiovascolari nei soggetti a rischio più elevato, nei quali cioè un processo infiammatorio locale a carico dei vasi sanguigni era in grado di promuovere un aumento dell'espressione della COX2 e, di conseguenza, un'accresciuta sintesi locale di prostaciclina a effetto antitrombotico [17].

Alla fine degli anni Novanta da più parti furono espresse forti preoccupazioni circa la sicurezza di questi farmaci, specialmente dopo la dimostrazione che, negli individui sani, sia il celecoxib [18] sia il rofecoxib [19] erano in grado di provocare una riduzione significativa della secrezione urinaria dei metaboliti della prostaciclina (agente antitrom-

botico), ma non del trombossano A2 (agente protrombotico). Da allora i farmaci COXIB sono stati intensamente studiati sotto tale profilo e il loro futuro commerciale è stato messo in serio dubbio nel settembre 2004, quando il rofecoxib fu ritirato dal mercato in quanto i risultati di uno studio controllato con placebo suggerivano che il suo impiego fosse associato a un aumento significativo di eventi trombotici. Un dibattito acceso si sviluppò sulla stampa scientifica e di informazione circa il loro uso, la loro vendita e le modalità o i ritardi di comunicazione al pubblico degli effetti collaterali da essi prodotti [20-22]. Tutto ciò fu seguito, nel febbraio 2005, da una presa di posizione ufficiale del comitato di esperti della Food and Drug Administration (FDA) statunitense incaricato di valutare se fosse possibile proseguire nel futuro l'utilizzo di questi farmaci. Il comitato alla fine si espresse nel senso di mantenere sul mercato i COXIB in quanto essi producevano un'incidenza minore di ulcere gastrointestinali rispetto ai FANS tradizionali ma, fino a dimostrazione contraria, sul foglietto illustrativo dei COXIB doveva essere riportata l'avvertenza che il loro uso poteva essere correlato a un aumento del rischio di eventi trombotici cardiovascolari, tra cui l'IMA e l'ictus [23,24]. Nell'aprile 2005 furono pubblicate, a cura della FDA, linee guida aggiornate secondo le quali per i FANS da vendere dietro presentazione di ricetta medica si doveva obbligatoriamente prevedere nel foglietto illustrativo una chiara avvertenza circa i potenziali effetti avversi correlati al loro impiego. Queste raccomandazioni furono seguite anche dalla richiesta da parte delle autorità regolatrici americane ed europee di ritirare dal mercato un farmaco selettivo per la COX2, il valdecoxib, a causa delle preoccupazioni suscitate per via del documentato rischio di comparsa di gravi reazioni cutanee. Nonostante tali decisioni, il dibattito sui COXIB, a oggi, non è affatto terminato. Si sono appena conclusi i primi due procedimenti di natura legale relativi ai presunti effetti negativi del rofecoxib, e si attende lo svolgimento di numerosi altri. Tuttavia, al momento attuale, non è ancora del tutto chiaro attraverso quale meccanismo i COXIB possano influenzare il sistema cardiovascolare o quali tipologie di soggetti possano essere particolarmente suscettibili ai loro effetti collaterali. In **Tab. 1** è riportata la classificazione dei farmaci antinfiammatori non steroidei in base alla loro differente COX1/COX2 selettività.

Isoforme della ciclossigenasi

I geni che codificano la COX1 e la COX2 si trovano rispettivamente sui cromosomi 9 e 1 e hanno differenti dimensioni (il gene per la COX1 ha una dimensione di 22 kilobasi, quello per la COX2 di 8 kilobasi) [5,8,9,25]. Anche gli mRNA della COX1 e della COX2 sono tra loro diversi, avendo rispettivamente una dimensione di 2,8 e 4 kilobasi. È interessante notare come, sebbene i geni e gli mRNA per la COX1 e la COX2 differiscano sensibilmente, queste due molecole proteiche siano tra loro abbastanza simili per quanto riguarda la composizione in aminoacidi, la massa

Tabella 1 Classificazione chimica dei FANS e differente COX1/COX2 selettività

Classe chimica	COX1 selettivi e non selettivi	COX2 selettivi
Alcanoni	Nabumetone	–
Acidi antranilici	Acido meclofenamico, acido mefenamico	Esteri e amidi del meclofenamato
Acidi arilpropionici	Ibuprofene, flurbiprofene, ketoprofene, naprossene	
Diarileterocicli	SC560	Celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib
Di-ter-butyl-fenoli	–	Darbufelone
Acidi enolici	Piroxicam, tenoxicam, fenilbutazone	Meloxicam
Acidi acetici eteroarili	Diclofenac, ketorolac, tolmetina	Lumiracoxib
Acidi acetici	Indole e indene-indometacina, sulindac	Etodolac, amidi (ed esteri) dell'indometacina
Derivati del paraminofenolo	Acetaminofene	–
Derivati dell'acido salicilico	Aspirina, diflunisal, sulfasalazine	O-(acetossifenil)ept-2-inil-solfato (APHS)
Solfanilidi	–	Nimesulide, flosulide

molecolare, la localizzazione a livello intracellulare e le funzioni enzimatiche svolte. Studi sulla struttura terziaria della COX1 e della COX2 hanno dimostrato che la successione degli aminoacidi nei siti leganti il substrato e nelle regioni catalitiche è pressoché identica. Si sono tuttavia evidenziate difformità significative in queste regioni, in particolare in relazione allo scambio di isoleucina (presente nella COX1) con valina (presente nella COX2) nelle posizioni 434 e 523. Tali differenze nella successione di aminoacidi, che comportano la presenza di un canale di accesso del substrato più grande e più flessibile nella COX2 rispetto alla COX1, sono state usate nello sviluppo dei COXIB [5,7-9].

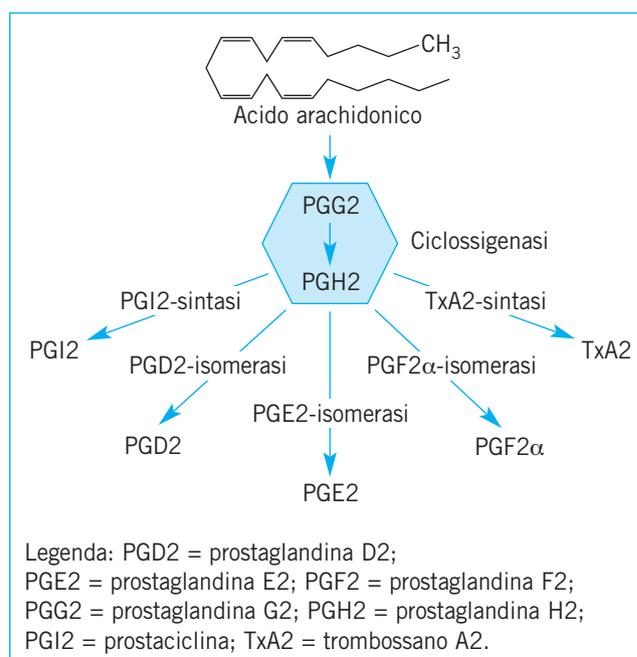
Metaboliti multipli prodotti dall'attività della ciclossigenasi

La grande varietà di metaboliti lipidici che derivano dall'attività delle COX rende conto dell'ampia gamma di effetti generati. Questi prostanoidi vengono prodotti attraverso le azioni di un esteso numero di attività enzimatiche secondarie, che utilizzano prostaglandina H₂ (PGH₂) come substrato e generano trombossano A₂, prostaglandina E₂ (PGE₂), prostaglandina F₂ (PGF₂), prostaglandina D₂ (PGD₂) e prostaciclina (PGI₂) (Fig. 1). La PGD₂ può essere ulteriormente idrolizzata in derivati biologicamente attivi.

Trombossani e prostanoidi producono i propri effetti attivando recettori specifici sulla superficie cellulare o recettori nucleari intracellulari, detti "recettori attivati dal proliferatore del perossisoma" (PPAR), che esercitano importanti funzioni regolatrici sul sistema cardiovascolare, nel tratto gastrointestinale e riproduttivo, nello sviluppo della febbre, del dolore e dell'infiammazione [4,5,8,9]. È proprio il ruolo svolto dai metaboliti della COX nella febbre, nel dolore e nell'infiammazione che rende gli enzimi della COX bersaglio per il trattamento di tali condizioni cliniche. Al contrario, è il ruolo dei prostanoidi nella protezione gastrica e nell'omeostasi cardiovascolare a spiegare gli effetti collaterali specifici dei FANS.

FANS e farmaci selettivi per la COX2

I FANS tradizionali – per esempio naprossene, ibuprofene, diclofenac, flurbiprofene, indometacina, nabumetone, aspirina – inibiscono entrambe le isoforme della COX (Fig. 2). Se non inibissero la COX2 non sarebbero in grado di esercitare la loro attività antinfiammatoria, antipiretica e analgesica. Tuttavia, quando vengono utilizzati per i loro effetti terapeutici, questi farmaci inibiscono anche la COX1, che appare associata, come già sottolineato, agli effetti collaterali gastrointestinali. Pertanto, la maggiore selettività di un farmaco per la COX1 rispetto alla COX2 è correlata con un maggior rischio di comparsa di effetti collaterali a livello gastrointestinale [7,9,16,26-28], mentre gli inibitori più altamente selettivi per la COX2 producono minori effetti collaterali a carico del sistema gastrointestinale [8,9].

**Figura 1** Vie di sintesi dei prostanoidi

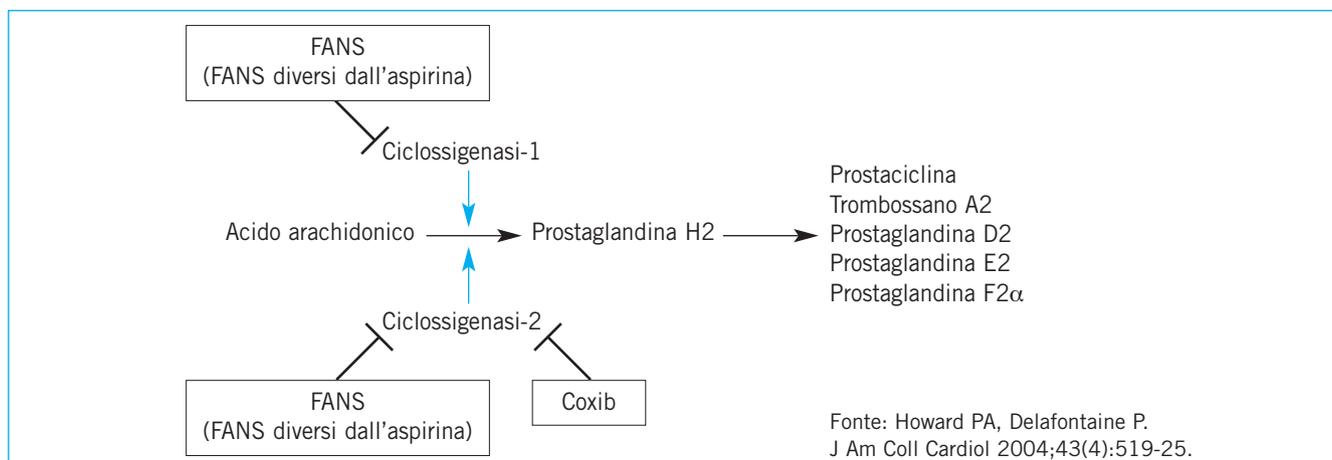


Figura 2 Meccanismo d'azione dei FANS

L'acronimo "COXIB" viene usato impropriamente per designare i farmaci che inibiscono selettivamente la COX2 (**Tab. 2**). In realtà, "COXIB" non definisce una classe di farmaci né dal punto di vista chimico né sotto il profilo farmacologico. Per esempio, in analisi effettuate sul sangue intero umano, il meloxicam ha dimostrato una selettività per la COX2 che differisce poco da quella del celecoxib; il lumiracoxib è simile al diclofenac dal punto di vista chimico, ma è abbastanza differente rispetto al celecoxib e al rofecoxib [9]. Come considerazione generale, occorre ricordare che i COXIB fanno parte comunque della classe dei FANS e tutti producono effetti terapeutici attraverso il meccanismo comune dell'inibizione della COX2; questi farmaci dovrebbero forse essere più correttamente denominati "risparmiatori di COX1" anziché COX2 selettivi [29].

COX1/COX2 e sistema cardiovascolare

Prostaciclina e trombossano

La prostaciclina fu scoperta nel 1976, quando Moncada e Vane dimostrarono che un enzima isolato dalle arterie poteva trasformare gli endoperossidi della prostaglandina, formati dalla COX, in una sostanza instabile che inibiva l'aggregazione piastrinica [30]. Un anno prima Hamberg *et al.* avevano descritto la formazione da parte delle piastrine di trombossano A2, in maniera analoga, a partire dagli endo-

perossidi della prostaglandina [31]. È stato ampiamente descritto come le cellule endoteliali siano in grado di esprimere in grande quantità prostaciclina-sintasi e le piastrine, al contrario, presentino trombossano-sintasi. La prostaciclina esercita un effetto vasodilatatore, inibisce l'aggregazione e l'adesione delle piastrine, riduce il metabolismo e l'assorbimento del colesterolo, contrasta il rimodellamento della muscolatura liscia vascolare. Il trombossano A2, invece, è protrombotico, è un potente vasocostrittore, promuove l'aggregazione piastrinica, favorisce il metabolismo del colesterolo e la proliferazione delle cellule della muscolatura liscia dei vasi [4,7,9] (**Tab. 3**).

Si ritiene che esista una sorta di bilanciamento fra il trombossano A2 generato dalle piastrine e la prostaciclina generata dalle cellule endoteliali: questo bilanciamento risulta di fondamentale importanza per il sistema cardiovascolare. Evidenze a sostegno di un ruolo di bilanciamento tra prostaciclina e trombossano A2 nell'equilibrio del sistema cardiovascolare provengono da studi sugli effetti prodotti dall'aspirina. L'aspirina inibisce in modo irreversibile la COX, in quanto induce l'acetilazione dei residui di serina (serina529 nella COX1 umana e serina516 nella COX2 umana) nel sito attivo, impedendo in modo permanente la conversione dell'acido arachidonico a PGH2. Quando l'aspirina viene assunta a basso dosaggio (30-150 mg/die), essa induce un'inibizione selettiva della COX nelle piastrine senza agire su quella presente nelle cellule endoteliali [32-33]. Ciò avviene in quanto le piastrine non hanno nucleo e

Tabella 2 Struttura chimica, farmacocinetica e farmacodinamica degli inibitori COX2 selettivi

	Struttura chimica	COX1/COX2 IC50 ratio	Biodisponibilità orale (%)	Emivita (ore)	Metabolismo
Coxib di prima generazione					
Celecoxib	Sulfonamide	30	22-40	2-4	Citocromo P450
Rofecoxib	Sulfonile	276	92-93	2-3	Riduzione citosol
Coxib di seconda generazione					
Valdecoxib	Sulfonamide	261	83	2-3	Citocromo P450
Etocoxib	Sulfonile	344	100	1,0	Citocromo P450
Lumiracoxib	Acido fenilacetico	433	74	2-3	Citocromo P450

Tabella 3 Effetti indotti dalla prostaciclina e dal trombossano A2

Prostaciclina (recettori IP)	Trombossano A2 (recettori TP)
Azione antiaggregante piastrinica	Azione aggregante piastrinica
Azione antiadesiva piastrinica	Azione adesiva piastrinica
Vasodilatazione	Vasocostrizione
Riduzione del rimodellamento vascolare	Aumento del rimodellamento vascolare
Riduzione dell'uptake del colesterolo	Aumento del metabolismo del colesterolo

non possono sintetizzare nuova COX per sostituire l'enzima soggetto ad acetilazione, mentre le cellule endoteliali nucleate sono in grado di farlo. Inoltre, le piastrine sono esposte a livelli massimi di aspirina nella circolazione portale, prima cioè del metabolismo dell'aspirina da parte del fegato [34]. Dosaggi bassi e ripetuti di aspirina producono pertanto un'inibizione cumulativa e da ultimo pressoché completa della COX1 delle piastrine, insieme a un effetto di gran lunga minore sulla COX presente nelle cellule endoteliali. In tal modo, l'aspirina a basso dosaggio riduce la sintesi di trombossano A2 piastrinico con scarsa azione sulla prostaciclina endoteliale e realizza un effetto antitrombotico ampiamente documentato. Nelle persone a rischio cardiovascolare elevato tutto ciò è associato a una riduzione significativa degli eventi trombotici, tra cui l'ictus ischemico e l'IMA [33]. L'aspirina è l'unico FANS di uso clinico a generare questi effetti, perché solo essa è un inibitore irreversibile della COX.

In base a tali ragionamenti, appare intuitivo come qualsiasi situazione che sia in grado di ridurre la prostaciclina senza influenzare il trombossano A2 possa promuovere uno stato protrombotico. Questa preoccupazione fu immediatamente sollevata dopo l'osservazione che sia celecoxib [18] sia rofecoxib [19] avevano causato in soggetti sani una riduzione significativa della secrezione urinaria dei metaboliti della prostaciclina ma non del trombossano A2. Il dato sembrerebbe appunto dimostrare che la COX2 è l'isoforma predominante della COX espressa dall'endotelio vascolare e che essa è correlata alla produzione di prostaciclina nella circolazione normale. Chiaramente, se la COX2 venisse di norma espressa in circolo e se la sua presenza risultasse necessaria per una produzione tonica di prostaciclina, allora i COXIB sposterebbero in tutti gli individui il bilanciamento tra prostaciclina e trombossano A2 verso il trombossano A2, con conseguenti rischi cardiovascolari.

Tale assunto differisce completamente da un'altra ipotesi secondo cui la COX2 sarebbe regolata a livelli superiori nei vasi sanguigni sede di infiammazione, come nell'aterosclerosi, ma non sarebbe di norma espressa nei vasi sani. A partire da questa considerazione si suggerì che i COXIB potessero esplicare un effetto protrombotico soltanto negli individui affetti da patologia vascolare in atto [17]. In altri termini, le conseguenze negative indotte dai farmaci COX2 selettivi sul sistema cardiovascolare potrebbero consistere non tanto nell'indurre un aumento del rischio di eventi trombotici spontanei, bensì nel creare le condizioni per una risposta eccessiva agli stimoli protrombotici [35,36] nei

soggetti che già di per sé sono a maggior rischio cardiovascolare per la presenza di condizioni cliniche alterate.

COX1 piastrinica e/o COX2 piastrinica?

Un notevole numero di studi dimostra che le piastrine contengono solo la COX1, il che sembra ampiamente plausibile considerando che in assenza di nucleo il gene della COX2 non può essere indotto e quindi la proteina della COX2 non può essere espressa così come avviene invece nelle cellule nucleate. Tuttavia si deve ricordare che, nonostante le piastrine non abbiano nucleo, esse vengono formate da precursori nucleati, i megacariociti, attraverso il processo della trombopoiesi.

La COX1 è l'isoforma predominante che si trova nei megacariociti [37-39], ma durante la trombopoiesi aumenta l'espressione della COX2 [37,38] e questa isoforma, pertanto, potrebbe essere comunque presente nella piastrina matura. Inoltre, l'esposizione *in vitro* dei megacariociti alle citochine infiammatorie, quali l'interleuchina-1 e il fattore di necrosi tumorale, porta all'espressione della COX2, che può rappresentare fino al 50% dell'attività totale cellulare della COX50. Tale fenomeno è stato dimostrato *in vivo* nei pazienti sottoposti a intervento di bypass coronarico, nei quali è aumentato il livello della COX2 presente nelle piastrine, presumibilmente a causa dell'esposizione dei megacariociti all'aumento sistemico di citochine che consegue a una procedura altamente invasiva [40]. Inoltre, si è recentemente dimostrato che una variante della COX2, la COX2a, aumenta nelle piastrine dei pazienti sottoposti a intervento di bypass coronarico [41]. Al momento l'importanza di tali scoperte non è ancora del tutto chiarita per quanto attiene le possibili conseguenze e i risvolti pratici.

COX1 delle cellule endoteliali e/o COX2 delle cellule endoteliali?

Per meglio comprendere gli effetti esercitati dai FANS e dai COXIB sul sistema cardiovascolare, è fondamentale stabilire quali siano le isoforme predominanti della COX all'interno del sistema vascolare. Come ricordato in precedenza, i risultati di studi effettuati su esseri umani trattati con i COXIB hanno evidenziato una riduzione dei metaboliti della prostaciclina nelle urine, e ciò conduce all'ipotesi che le cellule endoteliali esprimano normalmente la COX2. Tuttavia, finché non si è scoperta quest'azione esercitata dai COXIB sui metaboliti della prostaciclina nelle urine, vi era

un consenso generale circa il fatto che il sistema vascolare esprimesse principalmente COX1, con l'eccezione dei casi in cui erano presenti processi infiammatori in atto, come quelli che si ritrovano per esempio nell'aterosclerosi [41, 42]. Occorre infatti rammentare che la COX2 viene espressa prontamente nei siti sede di lesioni vascolari o di infezione [43-46], dove la sua attività determina un aumento di varie molecole diverse rispetto alla prostaciclina.

Una spiegazione dell'assenza della COX2 nelle cellule endoteliali in coltura è che tali cellule non sono esposte agli stimoli meccanici, come per esempio lo *shear stress*, che *in vivo* è costantemente indotto dalla pressione e dal movimento del sangue nel lume dei vasi. A sostegno di tale ipotesi alcuni ricercatori hanno dimostrato che lo *shear stress* induce l'espressione della COX2 nelle cellule endoteliali anche in coltura [46,47]. Questo effetto non si realizza comunque in modo uniforme. In conclusione, non esistono sicure evidenze che la COX2 sia di norma espressa dalle cellule endoteliali che rivestono la parete dei vasi sanguigni; molte evidenze indicano, anzi, il contrario.

Se tuttavia è dimostrato che la COX1, e non la COX2, è la principale isoforma della COX espressa dall'endotelio e che essa è responsabile della produzione della prostaciclina in circolazione, non è affatto chiaro come si possano spiegare le osservazioni secondo cui i COXIB riducono i metaboliti della prostaciclina nelle urine. Purtroppo al momento non esiste una risposta conclusiva in proposito. È noto, però, che le differenze nel substrato delle COX e l'ambiente intracellulare influenzano fortemente l'attività degli inibitori della COX [48-51]. Vi sono inoltre altri siti particolari all'interno del corpo umano, come per esempio il rene, che di norma esprimono la COX2 [52-56] e che potrebbero essere alla base di parte del fenomeno.

Inibitori selettivi della COX2 e rischio cardiovascolare

Rofecoxib

Inizialmente non sono stati condotti studi prospettici per valutare l'uso dei COXIB e il rischio cardiovascolare, ma alcuni trial, disegnati per valutarne l'efficacia nel trattamento del dolore artrite e gli outcome gastrointestinali, hanno dimostrato la comparsa di eventi cardiovascolari.

Lo studio *Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research* (VIGOR) [57] fu il primo ad aver fatto emergere il problema dei rapporti fra uso dei COXIB e patologia cardiovascolare; nello studio venivano confrontati il rofecoxib (50 mg/die) con il naprossene (500 mg 2 volte/die) per un periodo medio di 9 mesi. Gli end-point primari erano gli eventi gastrointestinali. In modo inaspettato lo studio dimostrò una più elevata incidenza di IMA con il rofecoxib rispetto al naprossene (0,4% vs 0,1%; intervallo di confidenza, CI 95% = 0,1-0,6). Gli autori erano incerti nell'interpretare il dato clinico; ritenevano, infatti, che non fosse provato che gli effetti sfavorevoli cardiovascolari dipendessero dall'impiego del

rofecoxib, ma potessero derivare indirettamente dalla mancata somministrazione dell'aspirina in una categoria di pazienti, ad alto rischio, ove ne esisteva l'indicazione. Difatti l'infarto si manifestò soprattutto nei soggetti che erano candidati a una prevenzione secondaria con aspirina (38% dei casi di IMA). In accordo con tale ipotesi, nei pazienti senza indicazione alla profilassi con aspirina non furono rilevate differenze tra il rofecoxib e il naprossene. I sanguinamenti gastrointestinali, un potenziale indicatore di effetti antitrombotici, furono significativamente inferiori con il rofecoxib rispetto al naprossene (rischio relativo, RR = 0,4; CI 95% = 0,3-0,6). Un effetto cardioprotettivo del naprossene, in quanto potente inibitore dell'aggregazione piastrinica, potrebbe spiegare la differenza di eventi cardiovascolari fra i due tipi di trattamento farmacologico. È importante inoltre sottolineare che la popolazione arruolata nello studio VIGOR comprendeva soggetti affetti da artrite reumatoide, che presentano un rischio cardiovascolare elevato, pari a un *Odds Ratio* (OR) di IMA superiore di circa il 50% rispetto ai pazienti con osteoartrite o senza artrite [58].

Bresalier *et al.*, nello studio *Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx* (APPROVe) [59], avevano valutato l'uso del rofecoxib in pazienti con una storia di adenomi del grosso intestino. L'utilizzo del rofecoxib si associava alla comparsa di eventi trombotici in 1,50/100 pazienti/anno rispetto a 0,78/100 pazienti/anno nel gruppo in trattamento con placebo, con RR = 1,92 (CI 95% = 1,1-3,11; p = 0,008). L'aumentato rischio di eventi cardiovascolari compariva dopo 18 mesi di trattamento ed era dovuto soprattutto all'insorgenza di un maggior numero di eventi trombotici. Se si consideravano anche lo scompenso cardiaco e l'edema polmonare, le curve di incidenza di manifestazioni cardiovascolari si separavano prima, con un *Hazard Ratio* (HR) di 4,61 nel gruppo rofecoxib rispetto al gruppo placebo (CI 95% = 1,50-18,83). Durante il trial, inoltre, i pazienti che assumevano rofecoxib dimostrarono un aumento dei valori di pressione arteriosa. Questo effetto si manifestò precocemente ed era strettamente correlato soprattutto con la comparsa di scompenso cardiaco e di edema polmonare piuttosto che con gli eventi trombotici.

Un'analisi condotta valutando 23 trial clinici [60] che avevano arruolato complessivamente 28.000 pazienti affetti da artrite reumatoide, osteoartrite o dolore cronico non aveva invece evidenziato un aumentato rischio di eventi trombotici quando l'uso del rofecoxib era confrontato con il placebo o altri FANS tradizionali (diclofenac, nabumetone e ibuprofene). Questi risultati potrebbero dipendere dall'impiego di end-point combinati cardiovascolari che sarebbero in grado di diluire l'aumentato rischio di IMA. Altro elemento è che, a differenza che nella pratica clinica quotidiana, i trial tendono ad arruolare solo pochi pazienti con precedenti cardiovascolari. Il rischio trombotico era però più elevato se il rofecoxib veniva confrontato solo con il naprossene (RR = 1,69; CI = 1,07-2,69) e ciò potrebbe confermare l'ipotesi che il naprossene sia in effetti capace di svolgere un ruolo protettivo dal punto di vista cardiovascolare.

Una metanalisi di 18 trial controllati e randomizzati e di 11 studi osservazionali [61] effettuati su pazienti affetti da malattie muscolo-scheletriche croniche, che hanno confrontato il rofecoxib con altri FANS, dimostrò che il rischio relativo combinato associato all'uso del rofecoxib era pari a 2,24 (CI 95% = 1,24-4,02); fu evidenziata una piccola differenza di rischio relativo a seconda del gruppo di controllo (placebo, FANS diversi dal naprossene o naprossene; $p = 0,04$). Il rischio relativo di IMA risultò inoltre maggiore nei trial in cui gli eventi erano stati valutati da un comitato di esperti esterni allo studio. Gli autori dimostrarono un aumentato rischio di IMA acuto nei trial sia di breve sia di lunga durata. I dati di letteratura comprovano che i pazienti sono ugualmente a rischio quando assumono il rofecoxib anche solo per pochi mesi, in quanto la tossicità non pare essere dose-dipendente. Di recente, infatti, è stata rilevata in un'ampia casistica di pazienti ad alto rischio (sia per l'età media vicina agli 80 anni sia per la presenza di soggetti con precedenti cardiovascolari, vale a dire il 7% con IMA e il 6% con un ictus nei 6 mesi precedenti), che avevano assunto per la prima volta rofecoxib, un'aumentata incidenza di eventi cardiovascolari (2,70 eventi/100 pazienti/anno) già nei primi 60 giorni di trattamento [62]

Un ulteriore elemento da considerare è che, come si è accennato sopra, i trial tendono a includere solo pochi pazienti con una storia di malattia cardiovascolare, un dato che è in contrasto con quanto si verifica nella pratica clinica. Infatti, per esempio, nella popolazione del Tennessee Medicaid Programme, Ray *et al.* [63] riportano che oltre il 40% dei pazienti in trattamento con rofecoxib aveva precedenti cardiovascolari e che, confrontati con la popolazione dei trial, presentavano un rischio di IMA fatale o non fatale 8 volte superiore (11,6 vs 1,45/1.000 pazienti/anno). Tale rischio, tradotto in *numbers needed to treat*, implica che per avere un IMA occorre trattare 556 pazienti nella popolazione dei trial e solo 70 pazienti nella popolazione del Tennessee Medicaid Programme avente caratteristiche corrispondenti alla popolazione reale.

Celecoxib

Il celecoxib è il meno selettivo dei COXIB, risultando solo lievemente più selettivo del diclofenac. È metabolizzato mediante ossidazione da parte di enzimi citocromo P450, con la possibilità pertanto di interazioni farmacologiche.

Il *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study* (CLASS) [64] non ha dimostrato un aumentato rischio di IMA con l'uso del celecoxib rispetto ad altri FANS. Questo trial includeva 8.059 pazienti con osteoartrite o artrite reumatoide. L'end-point primario era la tossicità gastrointestinale. Il celecoxib (400 mg 2 volte/die) è stato confrontato con l'ibuprofene (800 mg 3 volte/die) o il diclofenac (75 mg 2 volte/die). L'aspirina era permessa nel 20% di entrambi i gruppi. Non sono emerse differenze significative fra i due gruppi per IMA ed eventi cardiovascolari totali, anche se numericamente si sono manifestati più IMA nel gruppo in trattamento con celecoxib.

Lo studio *Adenoma Prevention with Celecoxib* (APC) [65], sponsorizzato dal National Cancer Institute, includeva pazienti a cui veniva somministrato celecoxib alla dose di 400 mg e 800 mg/die o placebo; la durata media del trattamento era di 33 mesi. I risultati hanno dimostrato un aumento del rischio di eventi cardiovascolari maggiori, fatali e non fatali (ictus, IMA o decesso) di 2,5 volte nei pazienti che assumevano celecoxib alla dose di 400 mg e un aumento di 3,4 volte al dosaggio di 800 mg rispetto al placebo. In dettaglio, nel gruppo placebo si sono manifestati 6 eventi (0,9%), nel gruppo celecoxib 400 mg 15 eventi (2,2%) e nel gruppo celecoxib 800 mg 20 eventi (3,0%).

Al contrario, lo studio *Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps* (PreSAP) [66] non ha evidenziato alcun incremento del rischio di eventi cardiovascolari per il celecoxib alla dose di 400 mg/die rispetto al placebo.

Valdecoxib

Due ulteriori studi sull'utilizzo del valdecoxib e del suo pro-farmaco parecoxib hanno sollevato altri dubbi sulla sicurezza di impiego dei COXIB. I due trial erano rivolti a una popolazione ad alto rischio, rappresentata da pazienti sottoposti a intervento cardiocirurgico in elezione di rivascularizzazione del miocardio. L'uso dei COXIB era mirato a ottenere un effetto analgesico. Tutti i soggetti arruolati assumevano aspirina. I pazienti sono stati randomizzati in tre gruppi a ricevere: parecoxib per via endovenosa per almeno 3 giorni, seguito da valdecoxib per os fino al giorno 10; placebo per via endovenosa seguito da valdecoxib per os fino al giorno 10; placebo per 10 giorni. L'end-point primario era la frequenza di eventi avversi predefiniti, tra cui eventi cardiovascolari, insufficienza o disfunzione renale, ulcera gastroduodenale e complicanze nella guarigione della ferita. Rispetto al gruppo che riceveva solamente placebo, entrambi i gruppi trattati con parecoxib e valdecoxib e il gruppo a cui venivano somministrati placebo e valdecoxib presentavano una proporzione superiore di pazienti con almeno un evento avverso confermato (7,4% in ognuno di questi due gruppi rispetto al 4,0% nel gruppo placebo, e un rapporto di rischio pari a 1,9). Al follow-up a 30 giorni, gli eventi cardiovascolari (tra cui IMA, arresto cardiaco, ictus ed embolia polmonare) risultarono più frequenti nei pazienti che avevano assunto parecoxib e valdecoxib rispetto al placebo (2,0% vs 0,5%; $p = 0,03$) [67].

Lumiracoxib

Questo COXIB è stato oggetto di valutazione nello studio *Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial* (TARGET), che per la prima volta ha osservato in modo prospettico gli eventi cardiovascolari, oltre a quelli gastrointestinali. Oltre 18.000 pazienti sono stati randomizzati a ricevere lumiracoxib (a una dose 2-4 volte superiore a quella raccomandata nell'osteoartrosi), naprossene e ibuprofene. I soggetti a elevato rischio cardiovascolare sono stati sottoposti a trattamento concomitante con aspirina a

basso dosaggio. Al follow-up a un anno gli end-point cardiovascolari erano lievemente superiori nel gruppo lumiracoxib rispetto al gruppo trattato con FANS non selettivi, ma non in modo statisticamente significativo. Per quanto riguarda l'incidenza di IMA, non è stata riscontrata una differenza significativa nel gruppo lumiracoxib, anche se in questo braccio si è osservato un eccesso di eventi, specie in confronto al braccio naprossene. La potenza dello studio non ha consentito, tuttavia, di valutare la presenza di una differenza significativa negli eventi di IMA nei soggetti che non assumevano aspirina. I pazienti in terapia con aspirina a bassa dose avevano un'incidenza di eventi cardiovascolari composti più elevata rispetto a quelli che non assumevano aspirina, indipendentemente dal braccio in cui erano stati arruolati. Infine, un incremento delle transaminasi di oltre 3 volte rispetto al basale era di più frequente riscontro nel braccio lumiracoxib rispetto ai 2 bracci di pazienti trattati con FANS non selettivi [68].

Etoricoxib

L'etoricoxib è in corso di valutazione nell'ambito di tre trial clinici: *Etoricoxib vs Diclofenac Gastrointestinal Evaluation* (EDGE I), con 7.111 pazienti arruolati; *Etoricoxib vs Diclofenac sodium Gastrointestinal tolerability and Effectiveness trial in rheumatoid arthritis patients* (EDGE II), con 4.000 pazienti affetti da artrite reumatoide arruolati; *Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term* (MEDAL), con inclusione di 23.500 pazienti affetti da artrite reumatoide e osteoartrosi. I dati di questi trial daranno origine alla casistica più numerosa studiata finora con l'utilizzo di COXIB. I risultati finali non sono ancora disponibili, ma dati preliminari sembrano suggerire un aumentato rischio di eventi cardiovascolari, ipertensione e insufficienza cardiaca [69].

Considerazioni conclusive sul rischio cardiovascolare ischemico

Per meglio definire i rapporti fra COXIB ed eventi cardiovascolari è stato recentemente pubblicato uno studio caso-controllo [70]. Sono stati esaminati 9.218 casi con diagnosi di IMA durante i 4 anni dello studio (2000-2004) ed è stato analizzato l'OR, corretto e non corretto, per IMA associato a rofecoxib, celecoxib, naprossene, ibuprofene e diclofenac. L'OR è stato corretto per i seguenti fattori: fumo, comorbidità, uso di statine, aspirina e antidepressivi. I dati di OR non corretti, in un'analisi univariata, hanno dimostrato che ogni tipo di FANS è associato a un significativo aumento del rischio di IMA. L'utilizzo corrente di rofecoxib, diclofenac e ibuprofene è risultato connesso con un aumento del rischio di IMA pari al 24-25% anche dopo correzione per potenziali fattori confondenti. Un simile incremento del rischio è stato evidenziato anche con altri FANS e con il naprossene, raggiungendo però un grado di significatività modesto ($p = 0,05$). Il limite metodologico di tale studio osservazionale è che i FANS possono essere pre-

scritti, a scopo analgesico, per un dolore toracico espressione però di sindrome coronarica acuta e il campione di pazienti di età superiore a 65 anni era esiguo, a differenza della pratica clinica quotidiana.

Un altro studio recente [71] ha valutato, con un disegno retrospettivo di popolazione, pazienti anziani di età superiore a 66 anni ai quali era stato prescritto rofecoxib o celecoxib o FANS tradizionali dopo la dimissione dall'ospedale, ove erano stati ricoverati per uno scompenso cardiaco. Il rischio di decesso o di scompenso cardiaco congestizio ricorrente è risultato maggiore nei pazienti in trattamento con FANS tradizionali o con il rofecoxib rispetto al celecoxib. Queste differenze potrebbero essere spiegate con una diversa selettività nei confronti degli isoenzimi COX. Limite importante dello studio è consistito nell'assenza di un gruppo di controllo di soggetti non trattati per stabilire se il celecoxib aumentasse il rischio di ricorrenza dello scompenso cardiaco rispetto a coloro che non assumono FANS tradizionali e COXIB.

Studi osservazionali caso-controllo e anche alcuni autori, com'è già stato sottolineato, hanno avanzato l'ipotesi di un possibile effetto cardioprotettivo del naprossene. Uno studio retrospettivo, condotto utilizzando il database dei pazienti del New Jersey Medicare e Medicaid, su 4.425 pazienti ricoverati per sindromi coronariche acute e 17.700 controlli, non aveva dimostrato differenze fra coloro che erano in terapia e coloro che non lo erano. Il naprossene era associato a una significativa riduzione del rischio di IMA (OR = 0,84; CI 95% = 0,72-0,98; $p = 0,03$) [72]. Uno studio retrospettivo condotto in Gran Bretagna dimostra che i pazienti affetti da artrite reumatoide che hanno assunto naprossene presentano un numero di eventi cardiovascolari ischemici inferiore rispetto a coloro che non hanno assunto il farmaco (OR = 0,61; CI 95% = 0,39-0,94); al contrario, non è dimostrato un effetto protettivo con l'ibuprofene o il diclofenac [73]. Il dato tuttavia è controverso, in quanto un recente studio in doppio cieco, multicentrico, di confronto tra celecoxib (200 mg 2 volte/die) o naprossene sodico (200 mg 2 volte/die) e placebo (*Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial*, ADAPT; www.jhucct.com/adapt/documents.htm), dimostra un aumento del rischio cardiovascolare e di eventi cerebrovascolari con il naprossene ma non con il celecoxib. I dati non sono conclusivi, poiché lo studio ADAPT è stato interrotto precocemente dopo la pubblicazione dei risultati dello studio APC [65], ma ripropongono il problema dei rapporti tra FANS tradizionali e rischio cardiovascolare.

Una recente metanalisi ha valutato 138 trial, comprendenti studi di confronto tra i COXIB e placebo e i FANS tradizionali, per un totale di 145.373 partecipanti [74]. I COXIB erano associati a un significativo aumento (di 1,4 volte) degli eventi cardiovascolari severi, rappresentato soprattutto da un accresciuto rischio di IMA (circa 2 volte maggiore). L'aumentato rischio emergeva solo dopo un anno di trattamento. La metanalisi non è stata in grado di chiarire se il rischio cardiovascolare fosse dose-dipendente e influenzato o meno dall'uso dell'aspirina. Di estremo in-

teresse, però, è che i FANS tradizionali dimostrano importanti effetti negativi cardiovascolari. Infatti l'ibuprofene (800 mg 3 volte/die) e il diclofenac ad alte dosi di (75 mg 2 volte/die) sono associati a un maggior rischio di eventi cardiovascolari, mentre il naprossene (500 mg 2 volte/die) non sembra aumentare significativamente il rischio. Pertanto, dosaggi elevati di FANS tradizionali sono in grado di accrescere significativamente il rischio cardiovascolare e in futuro si dovrà valutare se anche dosaggi più bassi, quali quelli abitualmente utilizzati in clinica, presentino le medesime conseguenze.

Nello studio MEDAL, 24.913 soggetti con osteoartrite e 9.787 con artrite reumatoide sono stati assegnati in modo randomizzato a ricevere etorocoxib o diclofenac e sono stati seguiti per un periodo medio di 18 mesi. L'efficacia sulla sedazione del dolore è risultata simile per i due farmaci. Nell'analisi *intention-to-treat* l'etorocoxib non era associato a un aumentato rischio di eventi cardiovascolari trombotici rispetto al diclofenac (HR = 1,05; CI 95% = 0,93-1,19). Gli eventi gastrointestinali avversi non differivano fra i due gruppi (0,30 eventi/100 persone/anno per etorocoxib; 0,32 eventi/100 persone/anno per diclofenac) [75].

Il diclofenac è il FANS più prescritto al mondo, ma probabilmente non è il composto ideale per un confronto sulla tossicità cardiovascolare; infatti, se si considera il già citato studio di Kearney *et al.* [74], si dimostra che quando i COXIB sono confrontati con il diclofenac presentano un rischio solo lievemente inferiore (RR = 0,92; CI 95% = 0,81-1,05) per gli eventi cardiovascolari ischemici. Al contrario, se il confronto è con il naprossene, i COXIB sono associati a un rischio aumentato (RR = 1,57; CI 95% = 1,21-2,03). Questi dati evidenziano per il diclofenac un rischio di eventi vascolari superiore del 70% rispetto al naprossene. La FDA, pertanto, raccomanda di utilizzare, nei trial con COXIB, il naprossene come farmaco di confronto [76].

La review sistematica di McGettigan *et al.* [77], che ha analizzato 7.086 lavori per valutare il rischio di eventi cardiovascolari severi e l'uso di COXIB o FANS tradizionali e considerato idonei per l'inserimento nello studio 17 studi caso-controllo e 6 studi di coorte, ha dimostrato che:

- tra i FANS tradizionali, il diclofenac è quello associato a un aumentato rischio;
- l'indometacina presenta un elevato rischio;
- l'uso del naprossene non è associato a una riduzione del rischio;
- il rischio con il rofecoxib è elevato, dose-dipendente e compare nei primi 30 giorni di trattamento;
- alla dose di 200 mg/die il celecoxib non è associato a un aumentato rischio, che tuttavia non si può escludere per i dosaggi più elevati.

Anche un recente studio caso-controllo dimostra una moderata associazione (< 2 volte) tra il primo episodio di IMA e l'uso di FANS [78]. L'aumento del rischio associato ai singoli prodotti variava dal 121% per l'etorocoxib al 19% con il naprossene rispetto ai soggetti che non assumevano antinfiammatori. Un altro importante aspetto da sottolineare è la stretta associazione fra il tempo trascorso dall'as-

sunzione di FANS e la possibile insorgenza di IMA: maggiore è il tempo dalla sospensione dei FANS, minore è l'associazione con la cardiopatia ischemica. L'età dei pazienti non modifica in modo sostanziale il rischio.

Una recente review sistematica di studi osservazionali sul rischio di IMA in relazione all'uso di FANS tradizionali e COXIB ha dimostrato un aumento del 10% del rischio di infarto rispetto ai soggetti che non assumevano FANS. Il naprossene era associato a una riduzione del rischio non significativa ma pari al 2%, mentre per l'ibuprofene e il diclofenac il rischio aumentava rispettivamente del 7 e del 44%. Il rofecoxib accresceva il rischio di IMA del 30% con un effetto dose-dipendente (soprattutto a dosaggi > 25 mg/die), mentre il celecoxib non risultava associato a un aumentato rischio. Il naprossene era associato a una riduzione del 17% del rischio di IMA in soggetti a basso rischio che non assumevano aspirina [79].

Studio di notevole interesse è quello di Arellano *et al.* [80], che ha descritto il pattern di impiego dei FANS tradizionali e dei COXIB nei database della Health Improvement Network (THIN) nel Regno Unito e di PharMetrics negli Stati Uniti, valutando 1,8 milioni di pazienti e 4,6 milioni di prescrizioni. Il dato che emerge nella pratica clinica, a differenza dei trial, è che l'uso dei FANS tende a essere breve e a bassi dosaggi. Queste considerazioni possono in parte spiegare la differente incidenza di eventi cardiovascolari con i COXIB nei trial rispetto agli studi osservazionali e con disegno non sperimentale. Infatti, per esempio, nella pratica clinica la somministrazione del celecoxib per 12 mesi e a dosi > 400 mg/die, ovvero le condizioni sperimentali dello studio APC [65], è poco comune, tanto che negli studi di registro sulla popolazione è pari al 3% nel PharMetrics e allo 0,1% nel THIN. È dunque possibile che i pazienti inclusi negli studi epidemiologici, espressione della pratica clinica, non siano esposti alla dose di farmaco e alla durata della terapia sufficienti a determinare un aumentato rischio di IMA. Non si può che auspicare, pertanto, che i dati degli studi epidemiologici e dei trial clinici siano compatibili e complementari.

Numerose sono anche le segnalazioni di un rapporto fra scompenso cardiaco e FANS tradizionali; l'argomento è trattato per esteso nel paragrafo seguente.

Scompenso cardiaco

L'utilizzo di FANS tradizionali, com'è stato sottolineato, è associato a un aumentato rischio di comparsa di scompenso cardiaco congestizio o di peggioramento delle condizioni di compenso emodinamico in preesistente scompenso cardiaco. Ciò è evidente in soggetti anziani che assumono diuretici, nei quali il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco congestizio tende a raddoppiare, con particolare riguardo ai pazienti con preesistente diagnosi di scompenso cardiaco. In altri termini, i dati ricavati dagli studi pubblicati negli ultimi anni, prevalentemente in soggetti anziani, dimostrano che l'uso dei FANS induce perlo-

più una riacutizzazione piuttosto che una prima comparsa di scompenso cardiaco. Nello studio di Rotterdam, condotto su 7.727 pazienti, a un'analisi multivariata aggiustata per altri fattori di rischio, il consumo di FANS induceva un incremento di circa 10 volte del rischio di *relapse* di scompenso cardiaco [81-84].

Risulta meno chiaro se anche l'uso di COXIB induca la comparsa di un rischio analogo. Sembra che l'assunzione di rofecoxib, ma non quella di celecoxib, sia associata all'insorgenza di scompenso cardiaco congestizio. Uno studio di coorte, di ampie dimensioni, ha valutato i tassi di ospedalizzazione per scompenso cardiaco relativi a 3 gruppi di pazienti anziani, tutti senza storia anamnestica di precedente uso di FANS, posti in terapia con rofecoxib (N = 14.583), celecoxib (N = 18.908) e FANS non selettivi (N = 5.391), confrontati con un gruppo di controllo che non assumeva FANS (N = 100.000). Il rischio relativo di ricovero per scompenso cardiaco congestizio, in confronto con i pazienti di controllo e dopo aggiustamento per la presenza di possibili fattori confondenti, risultava essere significativamente più elevato nel gruppo rofecoxib (RR = 1,8; CI 95% = 1,5-2,2) e nel gruppo FANS non selettivi (RR = 1,4; CI 95% = 1,0-1,9), ma non nel gruppo celecoxib (RR = 1,0; CI 95% = 0,8-1,3) [85].

In un altro studio retrospettivo di coorte, svolto in Quebec su 2.256 pazienti di età \geq 66 anni, a cui erano somministrati FANS o COXIB dopo un precedente ricovero per scompenso cardiaco, il rischio di decesso e di recidiva di scompenso cardiaco è risultato maggiore nei pazienti che assumevano FANS o rofecoxib rispetto a quelli che erano in terapia con celecoxib (HR = 1,26 con CI 95% = 1,00-1,57; HR = 1,27 con CI 96% = 1,09-1,49 rispettivamente), suggerendo una maggiore sicurezza d'impiego per il celecoxib negli anziani affetti da scompenso cardiaco [71].

Nello studio APPROVe, l'insorgenza di scompenso cardiaco congestizio ed edema polmonare acuto era più precoce (circa 5 mesi dopo l'inizio del farmaco) e il tasso di incidenza era più elevato nel gruppo rofecoxib rispetto al gruppo di controllo (HR = 4,61; CI 95% = 1,50-18,83) [59].

COXIB e vasculopatia cerebrale ischemica

Uno studio caso-controllo svolto sullo UK General Practice Research Database ha valutato il rischio di stroke ischemico associato all'uso di COXIB, suggerendo che il rofecoxib determina un aumentato rischio (OR = 2,38; CI 95% = 1,33-2,13), così come l'eterecoxib (OR = 2,38; CI 95% = 1,10-5,13), ma non il celecoxib (OR = 1,07; CI 95% = 0,79-1,44) [86].

Invece una metanalisi che ha valutato solo trial clinici controllati e randomizzati in doppio cieco, della durata di almeno 4 settimane, confrontando l'uso di COXIB vs placebo o altri trattamenti attivi, per esempio FANS tradizionali, non ha evidenziato una differente incidenza di manifestazioni cerebrovascolari (stroke ischemico o emorragico e attacco ischemico transitorio) fra i vari gruppi analizzati. Inol-

tre, non emerse differenze significative quando venivano confrontati i singoli COXIB [87].

COX e rene

Aumenti della pressione arteriosa di poche unità sono stati direttamente correlati a un aumento del rischio di IMA e di ictus [88]. È noto che entrambe le isoforme della COX sono presenti nel rene e che i loro metaboliti sono coinvolti nella regolazione del bilancio idrico e della pressione sanguigna [29,88]. Negli animali la COX1 e la COX2 sono localizzate nella macula densa, mentre negli esseri umani la COX2 appare maggiormente situata a livello dei podociti e dei vasi renali. Nei soggetti con funzione renale normale, l'effetto dell'inibizione della COX2 nel rene appare del tutto silente; né la pressione sanguigna né la funzione renale (determinata in base a criteri quali la secrezione di sodio nelle urine, la clearance della creatinina e le variazioni ponderali) sono influenzate in maniera significativa da dosi standard di celecoxib, rofecoxib, diclofenac o naprossene [88,89]. Tuttavia, in individui sani con deplezione salina, l'inibizione selettiva della COX2 provoca ritenzione di sodio e potassio, a dimostrazione che in tali condizioni un farmaco con aumentata selettività per la COX2 non risparmia il rene [90-92]. Ciò è coerente con gli studi su animali che dimostrano come una ridotta espressione del gene della COX1 sia associata alla perdita di sodio, mentre la riduzione di sodio aumenta l'espressione della COX2 nella macula densa e l'inibizione della COX2 nella macula densa comporta ipertensione sodio-sensibile [93,94]. Inoltre, nei pazienti anziani con funzione renale potenzialmente compromessa, celecoxib, rofecoxib e naprossene provocano una riduzione della filtrazione glomerulare e della secrezione di sodio, PGE2 e 6-cheto-PGF1 nelle urine [95].

Lo studio TARGET ha dimostrato che l'assunzione di naprossene o ibuprofene è correlata a un aumento significativo della pressione arteriosa, mentre aumenti minori vengono riscontrati nei pazienti che assumono un inibitore selettivo della COX2 quale il lumiracoxib (così come evidenziato in un'analisi effettuata *post hoc*, in quanto lo studio non era stato disegnato per valutare le variazioni della pressione arteriosa) [68]. Si può concludere sottolineando come l'uso di farmaci che inducono inibizione della COX2 nei siti dov'è presente infiammazione sia perlopiù associato all'inibizione della COX2 nel rene. Nella popolazione generale ciò potrebbe non rivestire un particolare significato. In individui suscettibili, tuttavia, gli aumenti della pressione arteriosa potrebbero avere conseguenze secondarie sul bilancio idrico e sul volume plasmatico. Ovviamente, ciò può fortemente influenzare lo stato del sistema cardiovascolare.

COXIB e rischio di ipertensione arteriosa

L'uso dei FANS è risultato essere associato ad aumento dei valori di pressione arteriosa e a comparsa di edemi perife-

rici. Anche i COXIB, e il rofecoxib in particolare, manifestano questo stesso rischio. I meccanismi fisiopatologici implicati coinvolgono la riduzione della sintesi di prostaglandine e l'azione sul sistema renina-angiotensina, che inducono, da un lato, una riduzione del flusso ematico renale e del filtrato glomerulare e, dall'altro lato, un incremento del riassorbimento tubulare del sodio e del cloro anche attraverso l'aumentata secrezione di ormone antidiuretico. L'attivazione di questi meccanismi determina in ultima analisi una ritenzione di acqua e sale, con conseguente innalzamento dei valori pressori **[96,97]**.

È noto che tra le cause più frequenti di ipertensione arteriosa resistente vi sia l'utilizzo di farmaci impropri; secondo alcune casistiche, fino al 58% dei casi di ipertensione arteriosa resistente troverebbe una causa correlata all'uso di farmaci **[98]**. Numerosi composti possono essere implicati in tale effetto sfavorevole, sia attraverso un incremento diretto dei valori pressori, sia mediante un'interferenza con i farmaci antipertensivi somministrati **[99,100]**. È ampiamente documentato che i FANS non selettivi possono ridurre la risposta pressoria agli ACE-inibitori e agli antagonisti dei recettori per l'angiotensina II **[101]**.

In una metanalisi di 19 trial clinici randomizzati e controllati riguardante 45.461 pazienti, la differenza media di pressione arteriosa sistolica/diastolica è risultata uguale a +3,85/+1,06 mmHg e +2,83/+1,34 mmHg quando i COXIB erano confrontati rispettivamente con il placebo e i FANS tradizionali. Tra i diversi COXIB paragonati al placebo, il maggiore incremento di pressione arteriosa sistolica era determinato dal rofecoxib (+5,66 mmHg vs +2,60 mmHg con celecoxib). Inoltre l'uso del rofecoxib risultava associato in modo statisticamente significativo a un incremento del rischio di sviluppare ipertensione arteriosa (RR = 2,63; CI 95% = 1,42-4,85), a differenza del celecoxib (RR = 0,81; CI 95% = 0,13-5,21) e dell'etoricoxib (RR = 1,23; CI 95% = 0,44-3,44) **[102]**.

Uno studio recente ha indagato gli effetti di una terapia con COXIB e con FANS tradizionali sulla pressione arteriosa nelle 24 ore, in pazienti ipertesi, diabetici e affetti da osteoartrosi. La percentuale di soggetti che all'inizio della terapia antinfiammatoria risultavano normotesi sotto trattamento farmacologico adeguato (pressione arteriosa sistolica ambulatoriale < 135 mmHg) e che dopo 6 settimane di trattamento sviluppavano un mancato controllo pressorio (pressione arteriosa sistolica ambulatoriale \geq 135 mmHg) risultava quasi doppia nel gruppo rofecoxib (30,1%) rispetto ai gruppi celecoxib (16,2%) e naprossene (19,3%) **[103]**.

Questi dati confermano quanto già evidenziato in uno studio precedente che aveva confrontato gli effetti del celecoxib (200 mg 2 volte/die per 4 settimane) rispetto al placebo, in termini di modificazione dei valori della pressione arteriosa ambulatoriale nelle 24 ore, in una popolazione di pazienti affetti da ipertensione arteriosa essenziale trattati e adeguatamente controllati con ACE-inibitori (lisinopril a dose variabile tra 10 e 40 mg/die). Le modificazioni dei valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica nelle 24 ore rispetto al basale risultò pari a 2,61/1,5 \pm

0,9/0,6 mmHg nei pazienti che assumevano celecoxib vs 1,0/0,3 \pm 1,0/0,6 mmHg nel gruppo placebo ($p = 0,34$ per la pressione arteriosa sistolica; $p = 0,45$ per la pressione arteriosa diastolica). Inoltre, la percentuale di soggetti i cui valori di pressione arteriosa nelle 24 ore aumentarono di 5, 10, 15 o 20 mmHg risultò sovrapponibile nei pazienti trattati con celecoxib o placebo **[104]**.

In un altro studio di confronto tra celecoxib e rofecoxib sulla modificazione dei valori pressori indotti dopo 6 settimane di trattamento in pazienti di età superiore a 65 anni, ipertesi e affetti da osteoartrosi che assumevano dosi fisse di farmaci antipertensivi, un numero maggiore di soggetti del gruppo rofecoxib rispetto al gruppo celecoxib sviluppava un incremento dei valori di pressione arteriosa sistolica, intesa come variazione > 20 mmHg + un valore assoluto \geq 140 mmHg, durante lo studio (14,9% vs 6,9%). Inoltre il rofecoxib determinava il maggiore incremento di pressione arteriosa sistolica nei pazienti trattati con ACE-inibitori o beta-bloccanti, mentre nei pazienti che assumevano calcio-antagonisti o diuretici non si registrava un significativo incremento dei valori pressori né con il rofecoxib né con il celecoxib **[105]**.

In considerazione dell'esteso utilizzo di numerosi farmaci analgesici non appartenenti alla classe dei FANS o dei COXIB, spesso assunti al di fuori di uno stretto controllo medico, pare opportuno ricordare come anche l'assunzione cronica di acetaminofene sia risultata correlata a un aumento significativo del rischio di comparsa di ipertensione arteriosa in un'ampia popolazione di sesso femminile, in varie fasce di età (51-77 anni e 34-45 anni) e normotesa all'inizio del periodo di osservazione. Rispetto ai soggetti di sesso femminile che non assumevano acetaminofene, l'analisi multivariata, condotta anche con aggiustamento per altri fattori di rischio, ha documentato nelle donne più anziane trattate con una dose giornaliera di acetaminofene > 500 mg un rischio relativo di sviluppare ipertensione arteriosa pari a 1,93 (1,30-2,88), mentre nelle donne più giovani il rischio era pari a 1,99 (1,39-2,85) **[106-107]**.

Sebbene i dati degli studi riportati nella letteratura scientifica sull'effetto dei farmaci inibitori della COX2 sulla pressione arteriosa non siano del tutto conclusivi e richiedano un'ulteriore e più approfondita valutazione, questi farmaci andrebbero comunque utilizzati con cautela nei pazienti ipertesi noti, monitorando strettamente i valori pressori quando per motivate esigenze cliniche debbano essere somministrati. Gli studi oggi disponibili sono spesso di piccole dimensioni e perlopiù retrospettivi; tuttavia, anche quelli prospettici e di maggiori dimensioni non sono stati disegnati per valutare l'effetto degli inibitori della COX2 sulla pressione arteriosa; al contrario, il riscontro di un innalzamento dei valori pressori è segnalato come un evento avverso.

Considerando l'elevata prevalenza di ipertensione arteriosa e osteoartrosi nella popolazione anziana e la possibile destabilizzazione del controllo pressorio negli ipertesi che assumano farmaci antinfiammatori, è ragionevole raccomandare il mantenimento di un corretto controllo dei va-

lori pressori in tali pazienti. Infatti, anche modesti incrementi della pressione arteriosa sistolica nei soggetti ipertesi affetti da osteoartrosi possono determinare un significativo aumento del *burden* clinico ed economico correlato alle malattie cardiovascolari. Il mantenimento di un buon controllo dei valori pressori, al contrario, può essere associato a un sostanziale beneficio [108].

Interpretazione fisiopatologica

Una delle ipotesi in grado di spiegare l'aumentato rischio cardiovascolare con l'uso dei COXIB è quella che considera gli effetti del trombossano A2 non bilanciato dalla produzione di prostaciclina (PGI2). Questa molecola è un potente inibitore della funzione piastrinica e un importante agente vasodilatatore, ed è in grado di contrastare a livello locale gli stimoli protrombotici [109]. È dimostrato che tale funzione è presente anche *in vivo*, poiché nel ratto l'eliminazione della PGI2 (con meccanismo di delezione autosomica) determina un'aumentata risposta trombotica quando venga provocato un danno endoteliale [110].

Queste osservazioni conducono alla considerazione che pazienti con precedenti fattori di rischio per eventi trombotici, come la presenza di aterosclerosi o di un processo infiammatorio vascolare, possono essere a rischio di complicanze cardiovascolari se trattati con COXIB. Esistono, però, sempre maggiori evidenze circa il fatto che l'inibizione selettiva delle COX2 non si limiti a favorire gli eventi trombotici, ma determini effetti diretti sulla struttura della parete arteriosa. Modelli animali hanno dimostrato che la COX2 è espressa a bassi livelli nelle cellule endoteliali in condizioni statiche, ma viene indotta in situazioni di aumentato *shear stress*. Il trapianto di midollo in ratti geneticamente deficienti di COX2 determina un'accelerazione nello sviluppo delle lesioni precoci dell'aterosclerosi [111]. Anche la distruzione della via di trasduzione del segnale della PGI2, attraverso la delezione del recettore IP, induce un'accelerazione nello sviluppo delle lesioni precoci dell'aterosclerosi nel ratto [112]. L'assenza del recettore IP aumenta l'interazione fra le piastrine e i leucociti a livello endoteliale, incrementando lo stress ossidativo. Quest'ultimo è associato a un'elevata sintesi di trombossano A2, un indice di attivazione piastrinica *in vivo* [112]. Al contrario la soppressione dell'attività COX1-trombossano A2 ritarda l'aterogenesi [111], suggerendo che la sintesi di trombossano A2 mediata dalla COX1 e la sintesi di PGI2 mediata dalla COX2 possano avere effetti opposti nello sviluppo dell'aterogenesi. Le opposte attività di tali mediatori fanno sì che il grado di selettività per le COX2 possa condizionare gli effetti sull'aterogenesi, con un rischio maggiore all'aumentare del grado di selettività [113].

Inoltre l'osservazione che gli eventi cardiovascolari compaiono con maggiore frequenza dopo un lungo periodo di trattamento, generalmente superiore a un anno, sembra confermare l'ipotesi che un blocco permanente della COX2 vascolare possa giocare un ruolo fondamentale nello svi-

luppo degli eventi cardiovascolari. Le prostaglandine derivate dall'isoenzima COX2 sono in grado di esercitare un'up-regulation dell'espressione della trombomodulina nelle cellule muscolari lisce. La trombina, legandosi alla trombomodulina, attiva la proteina C, che è un potente anticoagulante naturale [114]. Studi recenti hanno dimostrato che la produzione della trombomodulina è inibita dall'etoricoxib così come dal diclofenac. Il diclofenac (75 mg 2 volte/die) determina, rispetto al celecoxib (200 mg 2 volte/die) e al rofecoxib (25 mg/die), una completa inibizione delle COX2 protratta nel tempo [115].

Le attuali raccomandazioni

In base a quanto finora detto, non sorprende che nell'aprile 2005 la FDA sia pervenuta alla conclusione che l'uso dei FANS selettivi per la COX2 è associato a un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari rispetto al placebo (<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/cox2/NSAIDmedguide.pdf>). I dati disponibili, tuttavia, non hanno permesso alla FDA di realizzare una sorta di classifica di questi farmaci rispetto al rischio cardiovascolare. I dati provenienti da studi clinici controllati, di lungo periodo e di grandi dimensioni, con un confronto tra FANS selettivi e non, dimostrano con minore chiarezza la presenza di un rischio accresciuto di eventi avversi cardiovascolari indotto dall'impiego dei FANS selettivi per la COX2. In attesa dei risultati di ulteriori studi clinici controllati di più lungo periodo, la FDA ha concluso che i dati oggi disponibili sono interpretabili al meglio come un "effetto classe" di aumento del rischio cardiovascolare per tutti i FANS, selettivi e non selettivi per la COX2. La FDA ha permesso di continuare a utilizzare il celecoxib e ha richiesto che sia il celecoxib sia i FANS tradizionali siano accompagnati dall'avvertenza che sottolinea il potenziale aumento di rischio cardiovascolare e di emorragie gastrointestinali. Inoltre la FDA ha sottolineato che la selettività per la COX2 riduce in modo significativo l'incidenza di ulcere gastrointestinali visibili endoscopicamente rispetto ad alcuni FANS non selettivi, ma che solo per il rofecoxib è stata dimostrata la diminuzione del rischio di gravi emorragie gastrointestinali rispetto a un FANS non selettivo (naprossene), a seguito di una somministrazione cronica. Resta pertanto incerto il beneficio generale degli altri COXIB nella riduzione del rischio di gravi emorragie gastrointestinali.

Al momento, l'Agenzia Europea per la Valutazione dei Prodotti Medicinali (EMA) consente la vendita di celecoxib, etoricoxib e parecoxib per via iniettiva. Lumiracoxib è approvato solo nel Regno Unito, ma al momento non è ancora in commercio in Italia. L'EMA ha stabilito che gli inibitori della COX2 non dovrebbero essere utilizzati nei pazienti affetti da patologia cardiaca ischemica conclamata e/o da patologia cerebrovascolare, così come nei pazienti con malattie vascolari periferiche, e che dovrebbero essere somministrati con grande cautela ai pazienti che presentano fattori di rischio per malattie cardiovascolari, qua-

Box 1 Le raccomandazioni della European Medicines Agency (EMA)

- La classe farmacologica dei COXIB appare associata a un aumentato rischio di eventi cardiovascolari.
- Il rapporto rischio/beneficio del valdecoxib è da considerarsi negativo a causa di reazioni avverse a livello cutaneo quali la sindrome di Steven-Johnson e la necrolisi epidermica, spesso con conseguenze fatali.
- Per gli altri COXIB, il rapporto rischio/beneficio rimane positivo, considerando una serie di controindicazioni e di particolari attenzioni volte a limitarne l'uso in gruppi di soggetti ad alto rischio, quali per esempio pazienti con cardiopatia ischemica nota, arteriopatie periferiche, malattia cerebrovascolare e scompenso cardiaco congestizio (classe NYHA II-IV).
- Analoga attenzione nella prescrizione dei COXIB andrebbe assicurata ai pazienti con fattori di rischio per cardiopatia ischemica quali ipertensione, iperlipidemia (ipercolesterolemia), diabete e fumo di sigaretta.
- Nei pazienti con malattie cardiovascolari, quando si usano i COXIB, si dovrebbe prevedere la dose minore possibile, per il periodo più breve possibile.

li l'ipertensione, le iperlipidemie e il diabete mellito. Nel **Box 1** sono sintetizzate le raccomandazioni dell'EMA.

L'EMA sta inoltre esaminando il profilo di sicurezza dei FANS tradizionali per vagliare la necessità di ulteriori raccomandazioni. In particolare, l'EMA sta valutando il rapporto rischio/beneficio dei FANS tradizionali in rapporto ai recenti studi clinici e ai dati epidemiologici che hanno riproposto il problema della sicurezza cardiovascolare di questa classe di farmaci [116].

Al momento attuale, pertanto, gli enti regolatori americani ed europei affermano che non è chiaro se i risultati relativi agli inibitori della COX2 siano applicabili anche ai FANS tradizionali. Esistono tuttavia preoccupazioni sufficienti tali da richiedere ulteriori e più approfonditi studi al riguardo.

Infine, vale la pena ricordare che nel luglio 2005 un panel di esperti sanitari canadesi (Health Canada, www.hc-sc.gc.ca/english/protection/cox2/index_e.html#hcpres) ha affermato, esprimendo un parere a maggioranza, che i benefici del rofecoxib sono superiori ai suoi potenziali danni cardiovascolari. Secondo il panel, tutti gli inibitori della COX2 aumentano il rischio di eventi cardiovascolari, ma tale rischio è superiore in caso di assunzione per periodi di tempo prolungati, quando i pazienti già presentano fattori di rischio per malattie cardiache e, forse, in caso di dosaggio elevato. È interessante notare come il panel abbia altresì concluso che l'aumento del rischio di malattie cardiovascolari provocato dai COXIB sembra del tutto simile a quello associato all'uso della maggior parte dei FANS.

Come si può dedurre dalle decisioni assunte dalle autorità legislative, i dubbi relativi alla sicurezza dei COXIB hanno comportato in alcuni casi una rivalutazione generale dei FANS tradizionali, in altri casi incertezze sulla loro sicurezza

d'impiego. Roth, per esempio, ha proposto di non utilizzare affatto i FANS a causa dei loro problemi di tossicità generale, e in particolare per i possibili danni a livello gastrointestinale [117]. Tuttavia, com'è stato sottolineato, molti pazienti traggono considerevoli benefici dai FANS e i soggetti trattati rispondono in modo variabile ai diversi componenti della famiglia dei FANS. Non esiste una chiara ragione che spieghi tali differenze d'azione e al momento attuale la disponibilità di una serie di farmaci tra cui scegliere (ivi compresi i principi selettivi per la COX2) consente di ottimizzare la terapia [118].

Problemi aperti e conclusioni

Alcune domande fondamentali devono ancora trovare una risposta. Quali sono i meccanismi alla base degli effetti pro-trombotici dei FANS? Sono dovuti esclusivamente a una variazione nel bilanciamento tra le azioni della prostaciclina e del trombossano A2? Quali isoforme della COX producono la prostaciclina in circolo (studi farmacologici hanno suggerito la COX2, ma studi istochimici e di altra natura mostrano sempre una predominanza della COX1)? Quali sono i rischi associati a un uso protratto dei FANS tradizionali? Occorre inoltre ricordare che i COXIB agiscono allo stesso modo dei FANS tradizionali, a eccezione del risparmio della COX1: questo risparmio costituisce veramente la differenza fondamentale tra le due classi di farmaci? Se è così, come si può correlare tale caratteristica con ciò che da tempo è noto circa la necessità di un'inibizione pressoché completa della COX piastrinica per indurre un effetto sull'attività piastrinica? Come si possono spiegare i risultati di recenti studi osservazionali secondo i quali la cessazione del consumo di FANS, in particolare dopo un uso prolungato, può associarsi a un aumento del rischio di IMA? [119] A numerose altre domande si dovrebbe fornire una risposta definitiva.

Tutti i COXIB sono uguali? Ogni molecola ha dimostrato in qualche misura di indurre la comparsa di eventi avversi cardiovascolari, potendosi ipotizzare una sorta di "effetto classe". Tuttavia, i dati di molti trial suggeriscono che vi sia una sostanziale diversità nel grado di rischio connesso con i vari COXIB. Sono state documentate chiare differenze nel grado di COX2 selettività e nella struttura chimica che potrebbero, almeno in parte, spiegare le divergenze nei dati raccolti. Non sono stati espletati a oggi studi clinici di confronto, testa a testa, tra differenti molecole che possano permettere di valutare con precisione l'entità del rischio cardiovascolare. Ulteriore elemento confondente è rappresentato dal fatto che l'impatto sugli outcome clinici è variabile in funzione dei differenti dosaggi dei farmaci utilizzati. Per esempio, nello studio APC gli eventi avversi determinati dall'uso di celecoxib sono risultati dose-dipendenti.

Quanto incide il profilo di rischio cardiovascolare di un paziente nella decisione clinica di utilizzare o non utilizzare un COXIB? Quando il rischio cardiovascolare assoluto è ele-

vato, per esempio in presenza di una cardiopatia ischemica o di multipli fattori di rischio cardiovascolare associati, è più prudente evitare l'utilizzo dei COXIB. Per un paziente giovane, a basso rischio cardiovascolare individuale, la decisione può essere più difficile, in assenza di dati chiari provenienti da studi clinici *ad hoc*. Come già ricordato, non sono attualmente disponibili risultati conclusivi circa il profilo di sicurezza cardiovascolare dei FANS tradizionali, così come dei COXIB, in quanto non sono stati effettuati a oggi studi controllati vs placebo, di durata sufficiente, per misurare gli outcome cardiovascolari [120].

È utile aggiungere in terapia aspirina quando si prescrive un COXIB a un paziente a rischio cardiovascolare intermedio o elevato? La risposta derivante dal buonsenso clinico sembrerebbe essere favorevole a questa ipotesi. Com'è già stato sottolineato, dallo studio VIGOR emerge che, nei pazienti per i quali esisteva un'indicazione ad assumere aspirina e questa non veniva somministrata, è stata osservata un'aumentata incidenza di IMA con l'uso del rofecoxib [27]. I dati degli studi APC [65] e APPROVe [59] non sembrerebbero dimostrare in modo convincente un effetto favorevole connesso all'associazione con aspirina, poiché ciò non è stato finora accertato in trial randomizzati. Inoltre, quando i COXIB sono associati all'aspirina, viene meno il vantaggio in termini di sicurezza sotto il profilo del rischio gastroenterologico. Occorre ancora ricordare che l'ibuprofene può ridurre l'effetto antiaggregante piastrinico dell'aspirina, verosimilmente attraverso un legame alla COX1 e un blocco del canale che l'aspirina deve attraversare per legarsi all'enzima COX1. Per evitare interferenze, è comunque raccomandabile assumere l'aspirina, preferibilmente in forma solubile, almeno 2 ore prima del FANS. Dati del Physician's Health Study dimostrano che i FANS tradizionali riducono l'effetto cardioprotettivo dell'aspirina nella prevenzione primaria dell'IMA [121].

Alla luce dell'aumentato rischio cardiovascolare, vi è ancora spazio per l'utilizzo dei COXIB nei pazienti con dolore cronico? Esistono alternative altrettanto efficaci ma più sicure? L'indicazione alla prescrizione dei COXIB dovrebbe riguardare gruppi selezionati di pazienti: soggetti, cioè, che richiedono una continua somministrazione di FANS nonostante una corretta terapia di fondo della patologia presente, a basso rischio cardiovascolare e ad elevato rischio di sanguinamento gastroenterico. Occorre inoltre ribadire come la risposta individuale al controllo della sintomatologia dolorosa in un paziente sia spesso assai variabile, e che la scelta del farmaco maggiormente efficace nel singolo soggetto non dipende dal grado di selettività COX2.

Quando si decide di evitare la prescrizione di un COXIB, quale alternativa terapeutica è raccomandabile? La prescrizione combinata di un FANS con un farmaco inibitore della pompa protonica (PPI) offre una sicurezza analoga ai COXIB in termini di protezione rispetto a una complicanza emorragica a carico del tratto digestivo superiore, ma non

per i sanguinamenti a carico del tratto digestivo inferiore (in cui la somministrazione di PPI non esercita alcun effetto protettivo). L'associazione FANS-PPI, specie se si utilizzano farmaci generici, è particolarmente favorevole per il basso costo. In pazienti a elevato rischio cardiovascolare, in cui è comunque consigliabile prescrivere l'aspirina, possono essere prese in considerazione due alternative terapeutiche: COXIB + aspirina + PPI ovvero FANS + aspirina + PPI, anche se i due differenti schemi terapeutici non sono stati sottoposti finora a studi di comparazione.

Ovviamente servono altri dati. Purtroppo per molti FANS tradizionali è difficile ottenerli; i produttori di nuovi principi farmacologici finanziano studi clinici su larga scala, mentre è assai difficile trovare sponsor per studi su farmaci generici. Tale aspetto tocca un punto particolare della nostra discussione. Pur in presenza di una richiesta di eliminazione dal mercato dei COXIB e di un ritorno all'impiego dei FANS tradizionali, occorre adeguatamente riconsiderare che questi vecchi agenti, sebbene in commercio, non hanno mai dovuto soddisfare gli standard di controllo ora richiesti per i trial clinici effettuati per i COXIB. Per esempio, si è scritto molto sui pericoli potenziali degli alti dosaggi di rofecoxib. Lo studio VIGOR [57] ha messo a confronto un dosaggio elevato di rofecoxib (50 mg) con un dosaggio standard di naprossene (1.000 mg), ma una dose elevata di rofecoxib non è mai stata raccomandata per più di 5 giorni (anzi, in alcuni Paesi tali dosaggi non sono mai stati autorizzati). Nonostante le differenze di dosaggio, lo studio VIGOR non ha dimostrato differenze significative circa la sicurezza generale (eventi avversi totali) tra rofecoxib e naprossene. Anche lo studio CLASS [64] ha messo a confronto un dosaggio elevato di celecoxib (400 mg 2 volte/die) con dosaggi standard di ibuprofene e diclofenac (abituamente, per il trattamento di osteoartrosi, artrite reumatoide e dolore acuto, si raccomanda di assumere il celecoxib alla dose massima di 200 mg 2 volte/die). Si dovrebbe operare una riflessione su quali risultati si sarebbero raggiunti, in termini di rischio di eventi avversi, se i FANS tradizionali fossero stati valutati a dosaggi così alti e per periodi protratti. Non è affatto da escludere, allo stato attuale delle conoscenze, che si potrebbe giungere alla conclusione che i COXIB presentino un rischio pressoché analogo ai normali FANS in termini di incidenza di eventi cardiovascolari, ma un rischio gastrointestinale significativamente minore. In tal caso si ritornerebbe al punto in cui è iniziata la storia dei COXIB, cioè alla possibilità di disporre di nuovi farmaci con una migliore sicurezza generale (ossia lo stesso rischio cardiovascolare rispetto ai FANS, ma con una riduzione del rischio gastrointestinale).

Al momento attuale, pertanto, la strategia da adottare nell'uso dei FANS non selettivi e selettivi dovrebbe fare riferimento alle seguenti regole generali riportate in letteratura:

- i FANS sono da prescrivere preferenzialmente a pazienti a basso rischio di eventi trombotici (assenza di storia anamnestica di cardiopatia ischemica o stroke, basso profilo di rischio cardiovascolare);

- è preferibile prescrivere inizialmente farmaci con un più basso profilo di rischio di eventi trombotici (aspirina, acetaminofene). Se la sintomatologia dolorosa non risulta adeguatamente controllata, occorre valutare adeguatamente il rapporto rischio/beneficio prima di utilizzare farmaci a più elevato rischio trombotico (il grado relativo di COX2 selettività non può essere utilizzato per una valutazione comparata del rischio indotto dai farmaci);
- occorre limitare il più possibile la durata del trattamento con FANS, al fine di ridurre contestualmente il periodo di rischio;
- se le circostanze cliniche richiedono che siano prescritti FANS a pazienti a elevato rischio di eventi trombotici e/o per periodi prolungati, è opportuno aggiungere in terapia aspirina. Quando l'aspirina è usata in combinazione con un altro FANS, si deve inoltre prendere in seria considerazione l'aggiunta di un PPI per contrastare il rischio di un sanguinamento gastroenterico;
- durante la terapia con FANS, bisogna monitorare attentamente il paziente (pressione arteriosa, comparsa di edemi, deterioramento della funzione renale, comparsa di sanguinamento gastrointestinale).

Bibliografia

- [1] Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971; 231(25):232-5.
- [2] Ferreira SH, Moncada S, Vane JR. Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from the spleen. *Nat New Biol* 1971;231(25):237-9.
- [3] Smith JB, Willis AL. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nat New Biol* 1971; 231(25):235-7.
- [4] Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:97-120.
- [5] Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. *Annu Rev Biochem* 2000;69:145-82.
- [6] Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 1998;12(12):1063-73.
- [7] FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345(6):433-42.
- [8] Flower RJ. The development of COX2 inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2(3):179-91.
- [9] Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J* 2004; 18(7):790-804.
- [10] Rosen GD, Birkenmeier TM, Raz A, Holtzman MJ. Identification of a cyclooxygenase-related gene and its potential role in prostaglandin formation. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;164(3):1358-65.
- [11] Xie WL, Chipman JG, Robertson DL, Erikson RL, Simmons DL. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88(7):2692-6.
- [12] Kujubu DA, Fletcher BS, Varnum BC, Lim RW, Herschman HR. TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. *J Biol Chem* 1991; 266(20):12866-72.
- [13] Hla T, Neilson K. Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89(16):7384-8.
- [14] Masferrer JL, Seibert K, Zweifel B, Needleman P. Endogenous glucocorticoids regulate an inducible cyclooxygenase enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89(9):3917-21.
- [15] O'Banion MK, Winn VD, Young DA. cDNA cloning and functional activity of a glucocorticoid-regulated inflammatory cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89(11):4888-92.
- [16] Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90(24):11693-7.
- [17] Mitchell JA, Evans TW. Cyclooxygenase-2 as a therapeutic target. *Inflamm Res* 1998;47(Suppl 2):S88-92.
- [18] McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, Kapoor S, Lawson JA, FitzGerald GA. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(1):272-7.
- [19] Catella-Lawson F, McAdam BF, Morrison BW, et al. Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;289(2):735-41.
- [20] FitzGerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004;351(17):1709-11
- [21] Horton R. Vioxx, the implosion of Merck, and aftershocks at the FDA. *Lancet* 2004;364(9450):1995-6.
- [22] Topol EJ. Failing the public health - rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004;351(17):1707-9.
- [23] Okie S. Raising the safety bar - the FDA's coxib meeting. *N Engl J Med* 2005;352(13):1283-5.
- [24] Antman EM, DeMets D, Loscalzo J. Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk. *Circulation* 2005;112(5):759-70.
- [25] Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev* 2004;56(3):387-437.
- [26] Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96(13):7563-8.
- [27] Mitchell JA, Warner TD. Cyclo-oxygenase-2: pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy. *Br J Pharmacol* 1999;128(6):1121-32
- [28] Perini R, Fiorucci S, Wallace JL. Mechanisms of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal injury and repair: a window of opportunity for cyclooxygenase-inhibiting nitric oxide donors. *Can J Gastroenterol* 2004; 18(4):229-36.
- [29] Vane JR, Warner TD. Nomenclature for COX-2 inhibitors. *Lancet* 2000;356(9239):1373-4.
- [30] Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976;263(5579):663-5.
- [31] Hamberg M, Svensson J, Samuelsson B. Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72(8):2994-8.

- [32] Roth GJ, Machuga ET, Ozols J. Isolation and covalent structure of the aspirin-modified, active-site region of prostaglandin synthetase. *Biochemistry* 1983;22(20):4672-5.
- [33] Patrono C. Aspirin: new cardiovascular uses for an old drug. *Am J Med* 2001;110(1A):62S-65S.
- [34] Pedersen AK, FitzGerald GA. Dose-related kinetics of aspirin. Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *N Engl J Med* 1984;311(19):1206-11.
- [35] Murata T, Ushikubi F, Matsuoka T, et al. Altered pain perception and inflammatory response in mice lacking prostacyclin receptor. *Nature* 1997;388(6643):678-82.
- [36] Cheng Y, Austin SC, Rocca B, et al. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A₂. *Science* 2002;296(5567):539-41.
- [37] Rocca B, Secchiero P, Ciabattini G, et al. Cyclooxygenase-2 expression is induced during human megakaryopoiesis and characterizes newly formed platelets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(11):7634-9.
- [38] Tanaka N, Sato T, Fujita H, Morita I. Constitutive expression and involvement of cyclooxygenase-2 in human megakaryocytopoiesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(3):607-12.
- [39] Hasan K, Warner TD, Vojnovic I, et al. Characterisation of cyclo-oxygenase activity in human megakaryocytes: relevance to platelet COX-2. *pa2 online e-Journal of the British Pharmacological Society*. www.pa2online.org/abstract/search.jsp
- [40] Weber AA, Przytulski B, Schumacher M, et al. Flow cytometry analysis of platelet cyclooxygenase-2 expression: induction of platelet cyclooxygenase-2 in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Br J Haematol* 2002;117(2):424-6.
- [41] Censarek P, Freidel K, Udelhoven M, et al. Cyclooxygenase COX-2a, a novel COX-2 mRNA variant, in platelets from patients after coronary artery bypass grafting. *Thromb Haemost* 2004;92(5):925-8.
- [42] Belton O, Byrne D, Kearney D, Leahy A, Fitzgerald DJ. Cyclooxygenase-1 and -2-dependent prostacyclin formation in patients with atherosclerosis. *Circulation* 2000;102(8):840-5.
- [43] Bishop-Bailey D, Pepper JR, Haddad EB, Newton R, Larkin SW, Mitchell JA. Induction of cyclooxygenase-2 in human saphenous vein and internal mammary artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(9):1644-8.
- [44] Bishop-Bailey D, Pepper JR, Larkin SW, Mitchell JA. Differential induction of cyclooxygenase-2 in human arterial and venous smooth muscle: role of endogenous prostanoids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(10):1655-61.
- [45] Jimenez R, Belcher E, Sriskandan S, et al. Role of Toll-like receptors 2 and 4 in the induction of cyclooxygenase-2 in vascular smooth muscle. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(12):4637-42.
- [46] Topper JN, Cai J, Falb D, Gimbrone MA Jr. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(19):10417-22.
- [47] Inoue H, Taba Y, Miwa Y, Yokota C, Miyagi M, Sasaguri T. Transcriptional and posttranscriptional regulation of cyclooxygenase-2 expression by fluid shear stress in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(9):1415-20.
- [48] Riendeau D, Charleson S, Cromlish W, Mancini JA, Wong E, Guay J. Comparison of the cyclooxygenase-1 inhibitory properties of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and selective COX-2 inhibitors, using sensitive microsomal and platelet assays. *Can J Physiol Pharmacol* 1997;75(9):1088-95.
- [49] Boutaud O, Aronoff DM, Richardson JH, Marnett LJ, Oates JA. Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H₂ synthases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(10):7130-5.
- [50] Aronoff DM, Boutaud O, Marnett LJ, Oates JA. Inhibition of prostaglandin H₂ synthases by salicylate is dependent on the oxidative state of the enzymes. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;304(2):589-95.
- [51] Lucas R, Warner TD, Vojnovic I, Mitchell JA. Cellular mechanisms of acetaminophen: role of cyclo-oxygenase. *FASEB J* 2005;19(6):635-7.
- [52] Harris RC, McKanna JA, Akai Y, Jacobson HR, Dubois RN, Breyer MD. Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. *J Clin Invest* 1994;94(6):2504-10.
- [53] Athirakul K, Kim HS, Audoly LP, Smithies O, Coffman TM. Deficiency of COX-1 causes natriuresis and enhanced sensitivity to ACE inhibition. *Kidney Int* 2001;60(6):2324-9.
- [54] Epstein M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the continuum of renal dysfunction. *J Hypertens Suppl* 2002;20(6):S17-23.
- [55] Whelton A. COX-2-specific inhibitors and the kidney: effect on hypertension and oedema. *J Hypertens Suppl* 2002;20(6):S31-5.
- [56] Therland KL, Stubbe J, Thiesson HC, et al. Cyclooxygenase-2 is expressed in vasculature of normal and ischemic adult human kidney and is colocalized with vascular prostaglandin E₂ EP₄ receptors. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(5):1189-98.
- [57] Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al; VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *VIGOR Study Group*. *N Engl J Med* 2000;343(21):1520-8.
- [58] Watson DJ, Rhodes T, Guess HA. All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK General Practice Research Database. *J Rheumatol* 2003;30(6):1196-202.
- [59] Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al; Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352(11):1092-102.
- [60] Konstam MA, Weir MR, Reicin A, et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001;104(19):2280-8.
- [61] Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004;364(9450):2021-9.
- [62] Solomon DH, Avorn J, Sturmer T, Glynn RJ, Mogun H, Schneeweiss S. Cardiovascular outcomes in new users of coxibs and nonsteroidal antiinflammatory drugs: high-risk subgroups and time course of risk. *Arthritis Rheum* 2006;54(5):1378-89.
- [63] Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, Hall K, Arbogast PG, Griffin MR. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002;360(9339):1071-3.
- [64] Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory

- drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;284(10):1247-55.
- [65] Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al; Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352(11):1071-80.
- [66] Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000;342(26):1946-52.
- [67] Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;352(11):1081-91.
- [68] Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, et al; TARGET Study Group. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364(9435):675-84.
- [69] Marwali MR, Mehta JL. COX-2 inhibitors and cardiovascular risk. Inferences based on biology and clinical studies. *Thromb Haemost* 2006;96(4):401-6.
- [70] Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 2005;330(7504):1366.
- [71] Hudson M, Richard H, Pilote L. Differences in outcomes of patients with congestive heart failure prescribed celecoxib, rofecoxib, or non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based study. *BMJ* 2005;330(7504):1370.
- [72] Solomon DH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002;162(10):1099-104.
- [73] Rahme E, Pilote L, LeLorier J. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002;162(10):1111-5.
- [74] Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006;332(7553):1302-8.
- [75] Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al; MEDAL Steering Committee. 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(9549):1771-81.
- [76] Psaty BM, Weiss NS. NSAID trials and the choice of comparators – questions of public health importance. *N Engl J Med* 2007;356(4):328-30.
- [77] McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006;296(13):1633-44.
- [78] Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J* 2006;27(14):1657-63.
- [79] Hernandez-Diaz S, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. Non-steroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98(3):266-74.
- [80] Arellano FM, Yood MU, Wentworth CE, et al. Use of cyclooxygenase 2 inhibitors (COX-2) and prescription non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in UK and USA populations. Implications for COX-2 cardiovascular profile. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15(12):861-72.
- [81] Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, Ottervanger JP, Stricker BH, Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med* 1998;158(10):1108-12.
- [82] Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an under-recognized public health problem. *Arch Intern Med* 2000;160(6):777-84.
- [83] Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE, Stricker BH. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 2002;162(3):265-70.
- [84] Amabile CM, Spencer AP. Keeping your patient with heart failure safe: a review of potentially dangerous medications. *Arch Intern Med* 2004;164(7):709-20.
- [85] Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004;363(9423):1751-6.
- [86] Andersohn F, Schade R, Suissa S, Garbe E. Cyclooxygenase-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of ischemic stroke: a nested case-control study. *Stroke* 2006;37(7):1725-30.
- [87] Chen LC, Ashcroft DM. Do selective COX-2 inhibitors increase the risk of cerebrovascular events? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther* 2006;31(6):565-76.
- [88] Singh G, Miller JD, Huse DM, Pettitt D, D'Agostino RB, Russell MW. Consequences of increased systolic blood pressure in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30(4):714-9.
- [89] Dilger K, Herrlinger C, Peters J, Seyberth HW, Schweer H, Klotz U. Effects of celecoxib and diclofenac on blood pressure, renal function, and vasoactive prostanoids in young and elderly subjects. *J Clin Pharmacol* 2002;42(9):985-94.
- [90] Rossat J, Maillard M, Nussberger J, Brunner HR, Burnier M. Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66(1):76-84.
- [91] Patrignani P, Capone ML, Tacconelli S. Clinical pharmacology of etoricoxib: a novel selective COX2 inhibitor. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4(2):265-84.
- [92] Alsalameh S, Burian M, Mahr G, Woodcock BG, Geisslinger G. Review article: The pharmacological properties and clinical use of valdecoxib, a new cyclo-oxygenase-2-selective inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(4):489-501.
- [93] Zewde T, Mattson DL. Inhibition of cyclooxygenase-2 in the rat renal medulla leads to sodium-sensitive hypertension. *Hypertension* 2004;44(4):424-8.
- [94] Whelton A, Schulman G, Wallemark C, et al. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch Intern Med* 2000;160(10):1465-70.
- [95] Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;133(1):1-9.

- [96] Cheng HF, Harris RC. Cyclooxygenases, the kidney, and hypertension. *Hypertension* 2004;43(3):525-30.
- [97] Francois H, Coffman TM. Prostanoids and blood pressure: which way is up? *J Clin Invest* 2004;114(6):757-9.
- [98] Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR; RUSH University Hypertension Service. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens* 2005;18(5 Pt 1):619-26.
- [99] Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993;153(4):477-84.
- [100] Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994;121(4):289-300.
- [101] Conlin PR, Moore TJ, Swartz SL, et al. Effect of indomethacin on blood pressure lowering by captopril and losartan in hypertensive patients. *Hypertension* 2000;36(3):461-5.
- [102] Aw TJ, Haas SJ, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med* 2005;165(5):490-6.
- [103] Sowers JR, White WB, Pitt B, et al; Celecoxib Rofecoxib Efficacy and Safety in Comorbidities Evaluation Trial (CRESCENT) Investigators. The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165(2):161-8.
- [104] White WB, Kent J, Taylor A, Verburg KM, Lefkowitz JB, Whelton A. Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors. *Hypertension* 2002;39(4):929-34.
- [105] Whelton A, White WB, Bello AE, Puma JA, Fort JG; SUCCESS-VII Investigators. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients > or = 65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol* 2002;90(9):959-63.
- [106] Curhan GC, Willett WC, Rosner B, Stampfer MJ. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. *Arch Intern Med* 2002;162(19):2204-8.
- [107] Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension* 2005;46(3):500-7.
- [108] Johnson DL, Hisel TM, Phillips BB. Effect of cyclooxygenase-2 inhibitors on blood pressure. *Ann Pharmacother* 2003;37(3):442-6.
- [109] FitzGerald GA, Smith B, Pedersen AK, Brash AR. Increased prostacyclin biosynthesis in patients with severe atherosclerosis and platelet activation. *N Engl J Med* 1984;310(17):1065-8.
- [110] Cheng Y, Austin SC, Rocca B, et al. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A2. *Science* 2002;296(5567):539-41.
- [111] Burleigh ME, Babaev VR, Oates JA, et al. Cyclooxygenase-2 promotes early atherosclerotic lesion formation in LDL receptor-deficient mice. *Circulation* 2002;105(15):1816-23.
- [112] Egan KM, Lawson JA, Fries S, et al. COX-2-derived prostacyclin confers atheroprotection on female mice. *Science* 2004;306(5703):1954-7.
- [113] Grosser T. The pharmacology of selective inhibition of COX-2. *Thromb Haemost* 2006;96(4):393-400.
- [114] Rabausch K, Bretschneider E, Sarbia M, et al. Regulation of thrombomodulin expression in human vascular smooth muscle cells by COX-2-derived prostaglandins. *Circ Res* 2005;96(1):e1-6.
- [115] Whelton A, Fort JG, Puma JA, Normandin D, Bello AE, Verburg KM; SUCCESS VI Study Group. Cyclooxygenase-2 – specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther* 2001;8(2):85-95.
- [116] Heim HK, Broich K. Selective COX-2 inhibitors and risk of thromboembolic events – regulatory aspects. *Thromb Haemost* 2006;96(4):423-32.
- [117] Roth SH. Nonsteroidal antiinflammatory drug gastropathy: we started it, why don't we stop it? *J Rheumatol* 2005;32(7):1189-91.
- [118] Olsen NJ. Tailoring arthritis therapy in the wake of the NSAID crisis. *N Engl J Med* 2005;352(25):2578-80.
- [119] Fischer LM, Schlienger RG, Matter CM, Jick H, Meier CR. Discontinuation of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and risk of acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2004;164(22):2472-6.
- [120] Zarraga IG, Schwarz ER. Coxibs and heart disease: what we have learned and what else we need to know. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(1):1-14.
- [121] Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, et al. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Circulation* 2003;108(10):1191-5.