

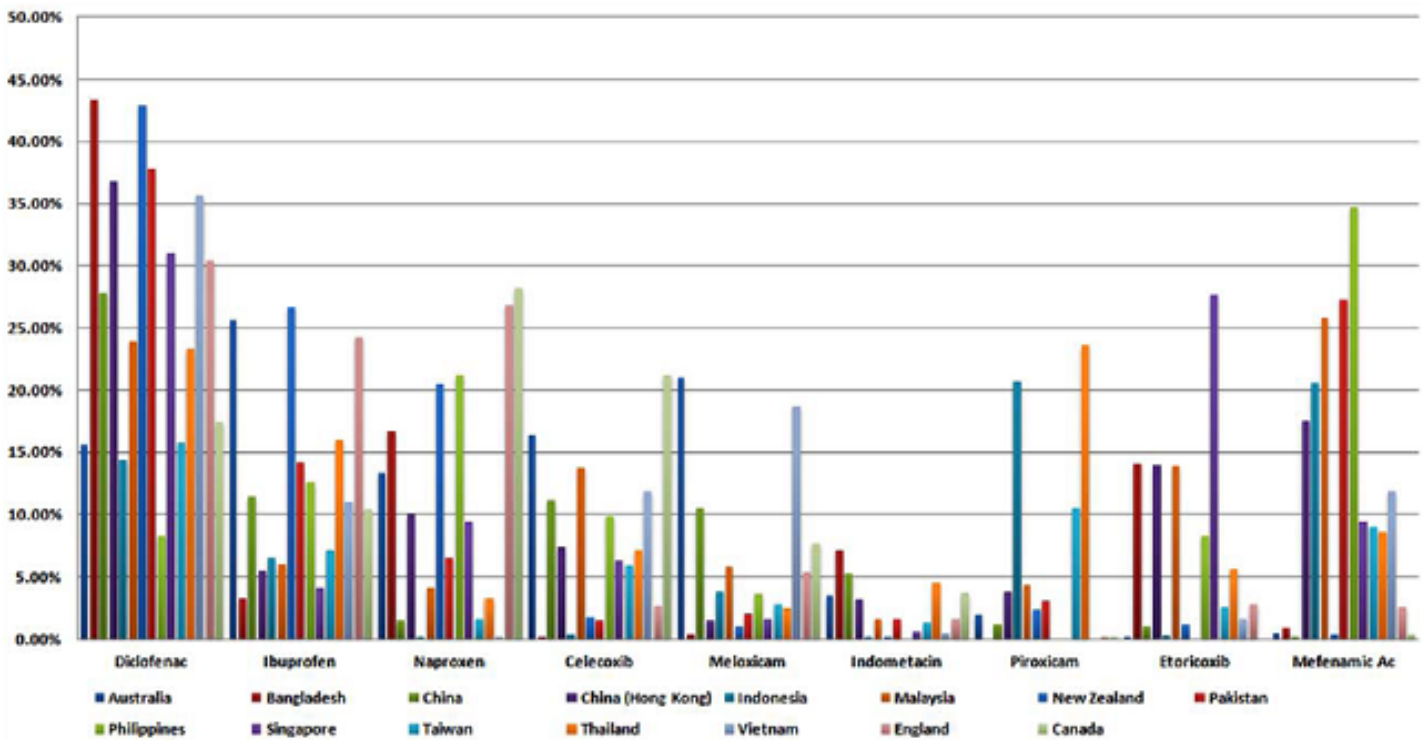


## Rischio Cardiovascolare da FANS

Data 24 febbraio 2013  
Categoria cardiovascolare

Il diclofenac è il farmaco antinfiammatorio con un elevato rischio cardiovascolare.

In questo studio (1) sono state valutate le prescrizioni (DDL) e il rischio CV dei principali FANS prescritti in 15 nazioni. I FANS più prescritti sono risultati il diclofenac e l'etoricoxib che insieme rappresentano un terzo di tutte le prescrizioni.





Il diclofenac rappresenta il FANS più largamente usato nonostante abbia un RR simile al rofecoxib (ritirato dal commercio nel 2004 per aumento del rischio di eventi trombotici, <http://goo.gl/SRCEz>)

NSAID	Serious Cardiovascular Events; RR (95% CI) Versus Non-use of NSAIDs					
	Observational Studies (Outcomes)				Randomised Studies (Outcomes)	
	Hernandez-Diaz et al., 2006 [4] (AMI)	Singh et al., 2006 [5] (AMI)	McGettigan and Henry, 2006 [6] (CV Events)	McGettigan and Henry, 2011 [9] (CV Events)	Trelle et al., 2011 [7] (APTC Composite Outcomes)	Kearney et al., 2006 [8] (CV Events)
Etoricoxib	nr	nr	nr	2.05 (1.45–2.88)	1.53 (0.74–3.17)	nr
Etodolac	nr	nr	nr	1.55 (1.28–1.87)	nr	nr
Rofecoxib	1.27 (1.12–1.44)	nr	1.35 (1.15–1.59)	1.45 (1.33–1.59)	1.44 (1.00–1.99)	1.42 (1.13–1.78) (with celecoxib) <sup>a</sup>
Diclofenac	1.39 (1.18–1.64)	1.38 (1.22–1.57)	1.40 (1.16–1.70)	1.40 (1.27–1.55)	1.60 (0.85–2.99)	1.63 (1.12–2.37)
Indometacin	nr	nr	1.30 (1.07–1.60)	1.30 (1.19–1.41)	nr	nr
Meloxicam	nr	nr	1.25 (1.00–1.55)	1.20 (1.07–1.33)	nr	nr
Ibuprofen	1.01 (0.89–1.15)	1.11 (1.06–1.17)	1.07 (0.97–1.18)	1.18 (1.11–1.25)	2.26 (1.11–4.89)	1.51 (0.96–2.37)
Celecoxib	0.97 (0.86–1.08)	nr	1.06 (0.91–1.23)	1.17 (1.08–1.27)	1.43 (0.94–2.16)	1.42 (1.13–1.78) (with rofecoxib) <sup>b</sup>
Naproxen	0.98 (0.87–1.11)	0.99 (0.88–1.11)	0.97 (0.87–1.07)	1.09 (1.02–1.16)	1.22 (0.78–1.93)	0.92 (0.67–1.26)
Piroxicam	nr	nr	1.06 (0.70–1.59)	1.08 (0.91–1.30)	nr	nr

I FANS con alto rischio cardiovascolare sono risultati il rofecoxib, l'etoricoxib e il diclofenac. Indometacina e meloxicam hanno un rischio moderato rispetto al naprossene. Celecoxib e ibuprofene sono associati ad un elevato rischio quando usati in alte dosi ma non a basse dosi, tipicamente nella pratica del MMG. Il naprossene è il FANS a più basso rischio. Sei metanalisi trovarono il naprossene a rischio neutro.

L'OMS mette nella Lista dei Medicinali Essenziali (EML) tre FANS/analgesici, l'ASA, il paracetamolo e l'ibuprofene. (2)  
I FANS presenti nei 15 paesi presi in esame erano: ASA (88 paesi), ibuprofene (90 paesi), diclofenac (74 paesi), indometacina (56 paesi), naprossene (27 paesi). Stranamente 51 paesi in cui era presente il diclofenac non era presente il naprossene.

E in Italia?

I farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi sono a carico del cittadino per circa il 63% della quota, mentre gli inibitori della COX2 (COXIB) sono prescritti per il 91% a carico del SSN (Tavola seguente). In termini di prescrizione i primi tre principi attivi si confermano essere, nell'ordine, nimesulide, diclofenac e ketoprofene: il primo in calo sia come quantità prescritte che come spesa (-15,1% e -14,8%, rispettivamente), il secondo in ascesa sia per consumo che per spesa (+1,4% e +2,5%, rispettivamente) e il terzo in ascesa come consumi e in discesa come spesa (+4,9% e -2,5%, rispettivamente).

Rapporto OSMED 2010. <http://goo.gl/KtqM5>



*Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), consumo (DDD/1000 ab die)  
per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2003-2011*

Sottogruppi e sostanze	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Δ % 11-03*
Altri FANS per via sistemica	20,7	20,8	22,0	22,5	21,7	22,0	21,8	20,9	19,4	-0,7
Anti-cox2	8,3	10,3	4,0	3,8	4,1	4,4	4,1	4,4	4,5	-6,5
Ketorolac	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	-5,1
<b>FANS</b>	<b>29,4</b>	<b>31,5</b>	<b>26,5</b>	<b>26,7</b>	<b>26,1</b>	<b>26,7</b>	<b>26,2</b>	<b>25,7</b>	<b>24,2</b>	<b>-2,1</b>
etoricoxib	-	3,0	2,1	2,3	2,6	2,7	2,7	3,1	3,2	6,3
diclofenac	3,3	3,4	3,7	3,9	4,1	4,4	4,4	4,7	4,3	0,9
ketoprofene	2,3	2,4	2,8	2,9	3,2	3,7	4,1	4,3	4,1	6,6
celecoxib	4,5	3,8	1,6	1,5	1,5	1,6	1,5	1,3	1,3	-1,1
nimesulide	7,8	7,7	7,2	7,2	6,0	5,8	5,6	4,7	4,2	-3,6
ibuprofene	0,7	0,8	1,2	1,2	1,4	1,9	2,0	2,0	2,1	13,0
aceclofenac	0,6	0,8	1,1	1,1	1,0	1,1	1,0	1,0	0,9	4,4
ketorolac	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	-4,8
pirossicam	1,6	1,5	1,4	1,2	1,1	0,8	0,7	0,7	0,6	-3,3
naprossene	1,1	1,1	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,9	0,9	-2,2

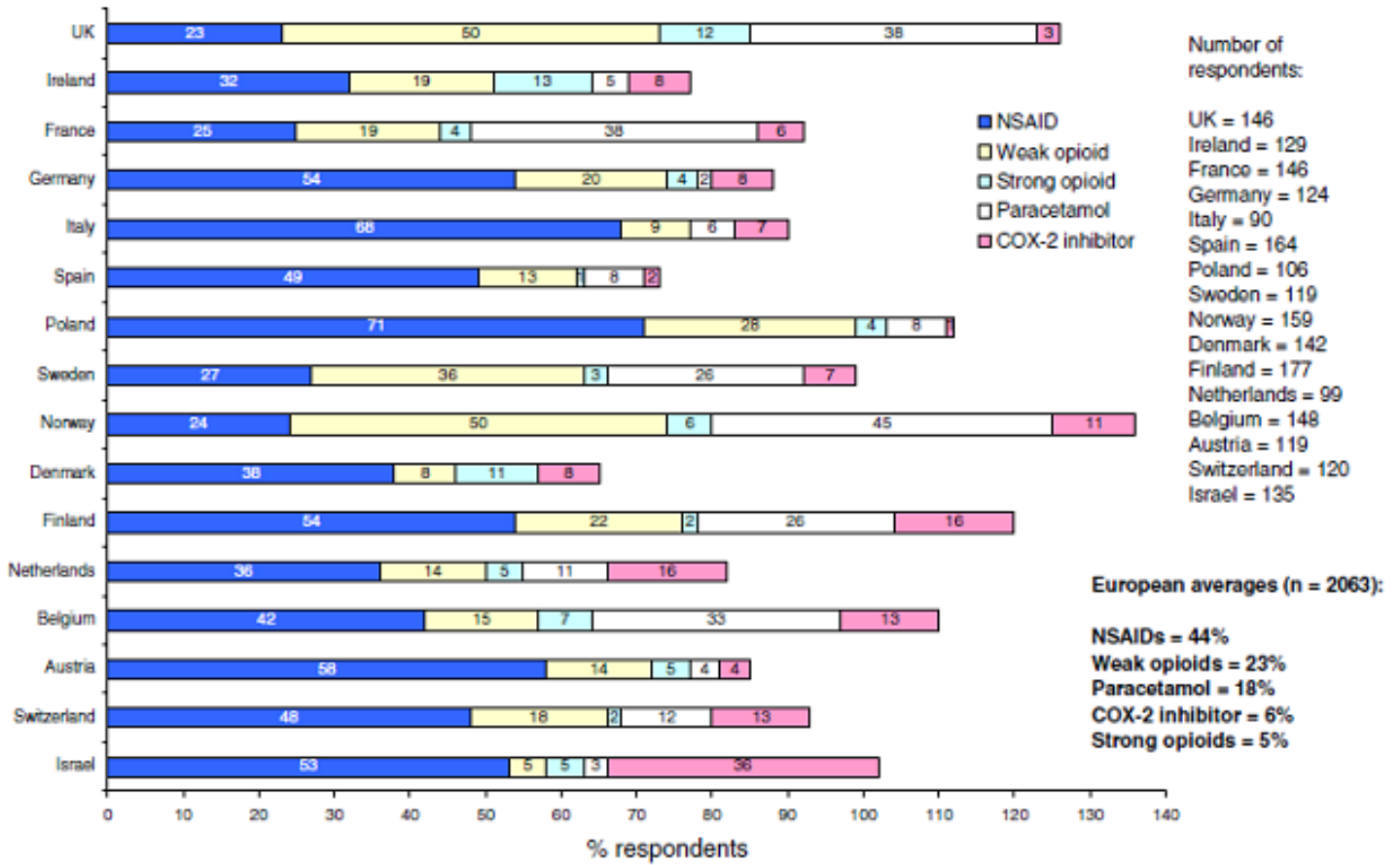
\* *Indice medio di variazione annua (CAGR)*

*Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), prescrizione per categoria terapeutica  
e per sostanza nel 2011*

Sottogruppi e sostanze	Spesa lorda pro capite	Δ % 11-10	DDD/1000 ab die	Δ % 11-10	% spesa privata
Altri FANS per via sistemica	2,50	-7,5	19,4	-7,3	66,7
Anti-cox2	1,42	2,8	4,5	2,4	10,2
Ketorolac	0,13	-9,7	0,3	-8,9	64,7
<b>FANS</b>	<b>4,04</b>	<b>-4,2</b>	<b>24,2</b>	<b>-5,6</b>	<b>57,2</b>
etoricoxib	1,00	4,8	3,2	4,2	11,4
diclofenac	0,64	-8,3	4,3	-8,7	46,0
ketoprofene	0,48	-7,5	4,1	-3,5	58,7
celecoxib	0,41	-1,7	1,3	-1,7	7,0
nimesulide	0,36	-10,1	4,2	-12,1	45,8
ibuprofene	0,36	3,7	2,1	5,0	85,8
aceclofenac	0,18	-7,4	0,9	-7,4	17,1
ketorolac	0,13	-9,7	0,3	-8,9	64,7
pirossicam	0,09	-8,2	0,6	-11,4	31,9
naprossene	0,08	-4,7	0,9	-5,8	79,1



L'Italia è il paese europeo con la più alta prescrizione di FANS, 68% contro una media del 44%. (4)





A conferma di questi dati sono i risultati emersi dallo studio FATA (Fans Analysis Therapeutical Audit) che ha coinvolto la Federazione italiana medici di medicina generale (Fimmg), la Società italiana medicina generale (Simg) e l'università di Parma. A seguito degli eventi che hanno portato alla restrizione dell'uso della nimesulide i medici invece di prescrivere farmaci più appropriati, come gli oppioidi, per il dolore hanno sostituito la nimesulide con altri FANS con dosaggi superiori.

In questo modo si sono registrati un aumento delle complicanze gastroesofagee, dal 24,5% del 2003 al 33,4% di oggi. Inoltre sono aumentate in maniera indiscriminata le prescrizioni dei farmaci "gastroprotettori" o antiulcera, passati dal 38,7% al 52,8%. Altro dato che emerge da questo studio è il tipo di paziente che ha cominciato ad assumere più FANS; sono state soprattutto le donne ultra sessantacinquenni del Sud a pagare lo scotto maggiore. (5,6)

Altro dato interessante è l'uso dell'etoricoxib presente in ben 63 paesi, tra cui l'Italia, nonostante abbia un rischio cardiovascolare simile al diclofenac, studio MEDAL (7,8,9,10), e per questo la FDA non ha dato l'autorizzazione alla immissione in commercio negli USA. (11,12,13) L'etoricoxib è uno dei FANS più prescritti in Italia specialmente per pazienti con osteoartrite e Artrite Reumatoide che escono dai reparti di Reumatologia. Così si esprimeva la rivista Informazione sui Farmaci nel 2004 sull'etoricoxib. "Etoricoxib è un inibitore selettivo della COX-2, il terzo commercializzato nel nostro paese. Non comporta vantaggi significativi, né in termini di efficacia né di effetti indesiderati, nei confronti dei FANS non selettivi dotati di migliore tollerabilità gastrointestinale. Come per gli altri coxib non può essere escluso un possibile rischio cardiovascolare." <http://goo.gl/R5s1K>

Quali consigli dare al clinico?

Sicuramente una miglior definizione del dolore (infiammatorio, meccanico e neuropatico) e la scelta appropriata dei farmaci da utilizzare. In caso di dolore infiammatorio evitare il diclofenac e orientarsi su FANS più maneggevoli come il naprossene, il meloxicam e l'ibuprofene. Nel dolore cronico dare preferenza ai farmaci oppioidi. (14)

**ClementinoStefanetti**

## Bibliografia

1. Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs That Elevate Cardiovascular Risk: An Examination of Sales and Essential Medicines Lists in Low-, Middle-, and High-Income Countries. PLoS Med. 2013; 10(2) <http://goo.gl/pxhzQ>
2. WHO Model List of Essential Medicines. Marzo 2011. <http://goo.gl/iAs1t>
3. Cardiovascular Risk of NSAIDs: Time to Translate Knowledge into Practice. <http://goo.gl/cXhFP>
4. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J Pain 2006; 10: 287-333. <http://goo.gl/aS8sP>
5. Fanelli G, Compagnone C, Loraprile P, Cricelli C. Analisi retrospettiva sul profilo prescrittivo di nimesulide nella popolazione italiana afferente agli ambulatori di medicina generale. Perimed 2010; 4:15-31.
6. Effects of the European restrictive actions concerning nimesulide prescription: a simulation study on hepatopathies and gastrointestinal bleedings in Italy. Ann Ist super sAnItà 2010 | Vol. 46, no. 2: 153-157. <http://goo.gl/26LXV>
7. 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 Nov 18;368(9549):1771-81.
8. Etoricoxib No FDA <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3296>
9. Studio medal <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2888>
10. Etoricoxib e studio MEDAL. La Bussola. 2007. <http://goo.gl/UzIXy>
11. COX-2 parere della FDA <http://goo.gl/EDkIL>
12. COX-2 parere dell'EMA <http://goo.gl/hiGmu>
13. <http://www.citizen.org/hrg1806>
14. Dolore in Italia. Analisi della situazione. Proposte operative. Recenti progressi in medicina. <http://goo.gl/63dTI>