



## La terapia ormonale sostitutiva farebbe bene al cuore, ma non insieme ai FANS

**Data** 23 maggio 2007  
**Categoria** cardiovascolare

L'assunzione contemporanea di antinfiammatori non steroidei non selettivi annullerebbe l'effetto cardioprotettivo della terapia ormonale sostitutiva.

Al fine di analizzare se la terapia concomitante (pregressa o in atto) con FANS non selettivi possa interferire con l'effetto della terapia ormonale sostitutiva sull'incidenza dell'infarto miocardico (IMA) o della morte cardiovascolare sono stati analizzati retrospettivamente i dati del database dei GP inglesi relativi a 1673 donne con infarto o morte per cardiopatia ischemica ed ad un gruppo di controllo di 7005 donne. Sono state analizzate le prescrizioni delle donne partecipanti relativamente a: preparati per la terapia ormonale sostitutiva, FANS non selettivi, aspirina antipertensivi, antidepressivi e PPI.

L'uso corrente di TOS è risultato associato con un rischio ridotto di IMA con un OR di 0.78 (95% CI 0.61–1.00). Tra le donne che erano in terapia da lungo tempo con TOS (più di due anni) l'OR è risultato di 0.72 (95% CI 0.52–0.99). Questo suggestivo effetto "cardioprotettivo" della TOS era del tutto assente nelle donne che stavano assumendo FANS (OR 1.50; 95% CI 0.85–2.64). Nelle donne che non avevano avuto prescrizioni di FANS l'OR della TOS è risultato 0.66 (95% CI 0.50–0.88). Un test standard di interazione tra la prescrizione di TOS e di FANS, è risultato significativo  $p = 0.0012$  e tale interazione è risultata significativa indipendentemente dall'assunzione di soli estrogeni ORs of 1.39 (95% CI 0.65–2.95) o di estroprogestinici 1.86 (95% CI 0.79–4.42). L'interazione tra prescrizioni di TOS e di FANS era presente anche se la prescrizione di FANS era stata effettuata 2 mesi prima dall'evento, ma non era influenzata dalla durata della terapia con FANS. Analizzando le donne con età superiore a 55 anni i risultati non sono mutati in modo sostanziale: l'uso di TOS senza assunzione di FANS ha dato luogo ad un OR di 0.68 (95% CI 0.50–0.93). Restrigndo l'analisi alle donne senza evidenza clinico-anamnestica di cardiopatia ischemica l'OR è stato di 1.57 (95% CI 0.78–3.18) nelle donne trattate per più di anni con TOS che assumevano FANS contemporaneamente. Sono state effettuate altre 15 comparazioni combinando la prescrizione di vari farmaci di largo impiego. L'uso di ASA a dosi fino a 75mg/die, che inibisce prevalentemente la COX1 è risultato associato con un OR di 0.71 (95% CI 0.26–1.94) cioè simile a quello delle donne che non avevano ricevuto prescrizioni di ASA (OR 0.77; 95% CI 0.59–1.00) mentre l'OR è risultato più elevato 1.41 (95% CI 0.47–4.22) tra chi aveva ricevuto prescrizioni di TOS e di dosi di ASA di 150 mg/die ed oltre, che comporta un'inibizione più pronunciata della COX 2. Gli autori prudentemente fanno notare che questi dati più che come dei risultati vanno presi per degli spunti di studio, ma avanzano speculativamente l'ipotesi che sia l'assunzione di FANS tradizionali, cioè non selettivi attraverso l'inibizione della COX2 infici l'effetto cardioprotettivo della TOS.

**Fonte:** PLoS Med 4(5): e157  10.1371/journal.pmed.0040157

### Commento di Luca Puccetti

La donna prima della menopausa ha meno infarti dell'uomo. Perché mai allora la TOS invece di far bene aumenta gli eventi rispetto al placebo come evidenziato dal WHI? Negli anni 90 caterve di studi retrospettivi, osservazionali, avevano fatto presumere un effetto protettivo a livello cardiovascolare della TOS stimabile addirittura in un 20-30% di infarti in meno. Gli estrogeni agirebbero mediante un effetto sul loro recettore che determinerebbe un aumento della formazione di Prostaciclina COX-2 dipendente, che, agendo sul rispettivo recettore, si opporrebbe sia all'attivazione delle piastrine che allo stress ossidativo. Nei topi ovariectomizzati l'inibizione della Prostaciclina COX 2-dipendente determina un aumento dell'aterogenesi quando vengono esposti agli estrogeni a causa della perdita del recettore delle LDL. Partendo dalle osservazioni su questo modello animale viene dunque costruita un'ipotesi: la perdita dell'effetto cardioprotettivo della TOS sarebbe dovuta all'inibizione della formazione della Prostaciclina che a sua volta sarebbe causata dalla inibizione della COX-2 ad opera dei FANS (i dati disponibili per ora si riferiscono ai FANS non COX selettivi). Allora gli Autori hanno pensato di esaminare se esiste un'interazione tra la prescrizione di FANS tradizionali, che inibiscono in diversa misura sia la COX-1 che la COX-2, e la prescrizione di TOS sull'incidenza dell'IMA e della morte coronarica. Questo studio sembra confermare che una tale interazione esiste, è specifica ed altamente significativa.

Gli autori concedono che quando le evidenze degli studi osservazionali sono in contrasto con quelle derivanti da RCT esse devono normalmente cedere il passo. Tuttavia il WHI presenterebbe una serie di limitazioni come il fatto che il 40% del gruppo placebo fosse in cieco vs il 6% del gruppo attivo, la graduale perdita di omogeneità tra gruppo attivo e placebo durante lo studio, ma soprattutto l'età molto avanzata di molte donne arruolate nel WHI in cui ben due terzi delle donne all'inizio dello studio aveva più di 60 anni, mentre solo un quinto delle donne del presente studio era in quel range di età. Un'analisi dei dati del WHI (1) dimostra che le donne che iniziano la TOS in epoca vicina alla menopausa tendono ad avere meno complicazioni cardiache rispetto a quelle che la intraprendono dopo molti anni dalla menopausa ed una tendenza simile, sia pure non significativa, è stata osservata anche in merito alla mortalità globale. Invece nessun diverso effetto è stato osservato sull'incidenza di ictus che sono stati più frequenti nel gruppo TOS rispetto a quello placebo indipendentemente dagli anni trascorsi dalla menopausa. I dati sui topi presi insieme ai risultati del presente studio potrebbero dunque spiegare la contraddizione tra i risultati degli studi osservazionali e quelli del WHI che hanno affossato la TOS. Sarebbe dunque l'assunzione di FANS che mediante il blocco della COX-2 determinerebbe una diminuzione della prostaciclina che, a sua volta, farebbe diminuire il recettore delle LDL il che indurrebbe a sua



volta la comparsa di una precoce aterogenesi in presenza di estrogeni. Gli autori ricordano che nel WHI nessun dato è stato raccolto circa il consumo di FANS.

Lo studio presenta una serie rilevante di limitazioni. Prima di tutto è retrospettivo e su numeri relativamente piccoli, secondariamente si basa su dati relativi a prescrizioni senza alcun controllo sull'effettiva assunzione dei preparati prescritti e sul tipo delle formulazioni usate per la TOS. Inoltre, come ammesso dagli stessi autori, lo studio ha effettuato moltissime diverse comparazioni tra classi di farmaci ed è risaputo che l'aumento delle combinazioni porta ad un aumento della possibilità che qualche confronto raggiunga la significatività solo per l'azione del caso. Certamente appare interessante la diversa interazione sull'incidenza di IMA tra TOS e ASA a basse ed alte dosi rilevata nel presente studio. E' intrigante che nelle donne che avevano ricevuto prescrizione per la TOS e di ASA fino a 75 mg/die l'incidenza di IMA sia risultata simile a quella riscontrata nelle donne senza prescrizioni di ASA, mentre è risultata molto più elevata inelle donne con prescrizioni di ASA superiori a 150 mg/die, in cui putativamente prevarrebbe l'inibizione della COX-2 rispetto a quella sulla COX-1. Naturalmente rimangono gli effetti negativi della TOS sull'ictus e sulla mortalità per cancro mammario mentre più incerto, alla luce di questo studio sembra l'effetto sull'incidenza di infarti. E' aa notare che la popolazione studiata è la stessa che nel 2004 aveva dimostrato che i FANS tradizionali non avrebbero incrementato il rischio di IMA (2), mentre la ben nota metanalisi di RCT (3) di Kaearney e coll. del 2006 ha successivamente evidenziato l'esatto contrario.

### Referenze

- 1) JAMA. 2007;297:1465-1477 <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3268>
- 2) Circulation 109: 3000-3006.
- 3) BMJ 2006 Jun 3; 332:1302-1308 <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2508>