

Profilo di sicurezza dei COX-2 inibitori selettivi

Giuseppe Serafini

Università degli Studi di Roma Tor Vergata

Cattedra di Anestesia, Rianimazione e Terapia del Dolore (Dir. Prof. A.F. Sabato)

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), compresa l'aspirina, sono i farmaci più ampiamente usati nel mondo; si pensa che siano circa 300 milioni le persone che usano FANS. Negli Stati Uniti, l'1.2% della popolazione utilizza questi agenti quotidianamente, consumando più di 40 miliardi di compresse d'aspirina e 100 milioni di prescrizioni di FANS annualmente. L'uso di questi farmaci aumenta con l'età e fra molte popolazioni anziane, il punto di prevalenza di prescrizione dei FANS eccede il 10%. In più, quasi il 40% dei pazienti riceve ogni anno almeno un trattamento di breve durata di FANS. A causa delle loro proprietà analgesiche ed antinfiammatorie, i FANS sono un sostegno primario nella terapia per patologie muscolo-scheletriche quale l'artrite reumatoide e l'osteoartrite e questo requisito è probabile che aumenti con l'aumento dell'età della popolazione. Questi farmaci inoltre sono usati per un numero crescente di patologie non reumatiche, compreso il dolore acuto e cronico, la dismenorrea, la fibromialgia, le malattie del tessuto connettivo, le spondiloartropatie, la gotta e le lesioni muscolo-scheletriche.

La terapia con FANS non è tuttavia senza problemi. Sono associati con effetti collaterali che variano dalla dispepsia all'ulcerazione ed al sanguinamento gastrointestinali, così come alla funzione renale ridotta in pazienti a rischio. Questi effetti sono soprattutto il risultato della loro attività di inibizione della prostaglandina. Sono stati sviluppati FANS più selettivi che ostruiscono la sintesi della prostaglandina inibendo un tipo prescelto di cicloossigenasi, la COX-2. Questa selettività tiene conto dell'inibizione della prostaglandina soprattutto nel tessuto infiammato, mentre risparmia l'attività della prostaglandina in altri tessuti quale la mucosa gastrointestinale. È importante che si abbia una comprensione libera dei problemi connessi con i FANS tradizionali ed essere informati dei vantaggi potenziali di una nuova categoria di FANS, gli inibitori selettivi della COX-2.

I COX-2 inibitori selettivi oggi a disposizione sono 3: celecoxib, rofecoxib e valdecoxib, che è il più nuovo sul mercato.

Abbiamo accennato inizialmente che gli inibitori specifici COX-2 erano un avanzamento importante nel trattamento del dolore e della malattia reumatica. Perché? È riconosciuto che l'efficacia del COX-2 inibitore specifico è più o meno equivalente al FANS tradizionale, di modo che il non nostro guadagno è nella sicurezza. Una delle cose da tenere presente, infatti, è che se non si può prendere un farmaco a causa della tossicità terapeutica, la sua efficacia è zero.

Ci sono stati molti trials di risultati che sono stati pubblicati per testare il profilo di sicurezza dei coxib. C'è un trial open-label con celecoxib ed uno con valdecoxib. Abbiamo, inoltre, i trials più importanti: il CLASS (Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study); il VIGOR, (the Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research trial); ed il Successive Celecoxib Efficacy and Safety Studies 1 (SUCCESS I), che è un trial internazionale.

In conclusione, questi farmaci sono molto, molto sicuri. Sia i coxib che i FANS tradizionali hanno ridotti tassi di ulcerazioni rilevate all'endoscopia, diminuite complicazioni dell'ulcera e ridotte ulcere sintomatiche e sembrano avere una tollerabilità molto buona. Ed anche se non sono più efficaci dei FANS standard, hanno il vantaggio di non presentare tutti gli effetti secondari gastrointestinali dei FANS e di essere farmaci monodose.

Il problema grande comunque sono i problemi trombovascolari. Le buone notizie sono che i farmaci COX-2 inibitori risparmiano le piastrine, le cattive sono che non impediscono il rischio cardiovascolare. Se un paziente ha bisogno dell'aspirina, occorre somministrare l'aspirina. Il vantaggio è che, aggiungendo l'aspirina ad un coxib-- sì, aumenta il rischio di avere problemi GI,

ma non aumenta quel rischio sopra ed oltre il rischio che avrebbero avuto se si aggiungesse l'aspirina ad un FANS tradizionale.

Per concludere, invece, c'è differenza rispetto alle funzioni cardiorenali.

Se si utilizza uno di questi farmaci-- valdecoxib, celecoxib o rofecoxib, o persino un FANS standard -- realmente occorre fare attenzione con i pazienti che hanno ipertensione. Specie usando il rofecoxib.

Bibliografia essenziale

- Almekinders LC. The efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of ligament injuries. *Sports Med.* 1990;9:137-142.
- Amadio P, Cummings DM, Amadio PB. NSAIDs revisited: selection, monitoring, and safe use. *Postgrad Med.* 1997;101:257-271.
- Bombardier et al. *N Engl J med.* 2000; 343:1520-28.
- Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs -- differences and similarities. *N Engl J Med.* 1991;324:1716-1725.
- Drugs for rheumatoid arthritis. *Med Lett Drugs Ther.* 2000;42:57-64.
- FDA Arthritis Advisory Committee Meeting. February 7, 2001, Gaithersburg, Maryland.
- Fries JF, Williams CA, Bloch DA, Michel BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: incidence and risk factor models. *Am J Med.* 1991;91:213-222.
- Garcia-Rodriguez LA, Huerta-Alvarez C. Reduced risk of colorectal cancer among long-term users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Epidemiology.* 2001;12:88-93.
- Goldstein et al. *DDW* 2001; A114:Abstract 555.
- Griffin MR, Scheiman JM. Prospects for changing the burden of nonsteroidal anti-inflammatory drug toxicity. *Am J Med.* 2001;110(suppl 1):S33-S37.
- Kremer J. From prostaglandin replacement to specific COX-2 inhibition: a critical appraisal. *J Rheumatol Suppl.* 2000;60:9-12.
- Kwo PY, Tremaine WJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy: case discussion and review of the literature. *Mayo Clin Proc.* 1995;70:55-61.
- Laine L, Harper S, Simon T, et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Study Group. *Gastroenterology.* 1999;117:776-783.
- Sandler DP, Burr FR, Weinberg CR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for chronic renal disease. *Ann Intern Med.* 1991;115:165-172.
- Simon LS, Weaver AL, Graham DY, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;282:1921-1928.
- Silverstein et al. *JAMA* 2000; 284:1247-1255.
- Soll AH, Weinstein WM, Kurata J, McCarthy D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Ann Intern Med.* 1991;114:307-319.
- Tamblyn R, Berkson L, Dauphinee WD, et al. Unnecessary prescribing of NSAIDs and the management of NSAID-related gastropathy in medical practice. *Ann Intern Med.* 1997;127:429-438.
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1999;340:1888-1899.
- Yeomans ND. Approaches to healing and prophylaxis of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated ulcers. *Am J Med.* 2001;110(suppl 1):S24-S28.