

FANS tradizionali, coxib e ASA a basso dosaggio: facciamo un po' di chiarezza

Davide Gatti

Riabilitazione Reumatologica
Università degli Studi di Verona
Ospedale di Valeggio sul Mincio (VR)

Spesso i pazienti in trattamento con basse dosi di acido acetilsalicilico a scopo antiaggregante ricorrono ai FANS per la presenza di sindromi dolorose. L'aumento delle conoscenze sul meccanismo d'azione degli antinfiammatori non steroidei ci permette di chiarire i meccanismi che distinguono le diverse molecole e di impostare il trattamento più razionale

Le patologie cardiovascolari, malgrado i grandi progressi nel campo della prevenzione e del trattamento, rimangono tra le prime cause di morbidità e mortalità e l'uso di basse dosi di acido acetilsalicilico (ASA) come cardioprotezione nei soggetti a rischio si è così diffuso da arrivare a coinvolgere, a seconda delle stime, fino al 20% dei soggetti ultratrentacinquenni e il 35% dei soggetti ultrasessantacinquenni. Le piastrine sono cellule che hanno una vita media di circa 10 giorni e derivano dalla frammentazione citoplasmatica dei megacariociti. Sono le cellule fondamentali per il fisiologico processo emostatico e riparativo, ma purtroppo giocano un ruolo chiave anche nella fisiopatogenesi della patologia aterosclerotica.¹ L'ulcerazione di una placca aterosclerotica comporta la liberazione di fattori (tra cui fibrina, trombina, ecc) che innescano la coagulazione. La presenza della placca con relativa parziale ostruzione vasale si accompagna a un'alterazione locale del normale flusso sanguigno. Tutto ciò produce un'esagerata attivazione delle piastrine che, nel frattempo, sono state richiamate sul luogo della lesione, con liberazione di acido arachidonico. Nelle piastrine l'acido arachidonico ha un'obbligata via metabolica che dipende dalla sequenziale azione della ciclossigenasi-1 (COX-1) e della trombassano-sintetasi. L'unico prostanoidi che può essere prodotto alla fine è il trombassano A2 (TXA2) che, oltre ad avere un effetto vasocostrittore, rappresenta il più potente agonista dell'aggregazione piastrinica. Si verifi-

ca così un circolo vizioso, che amplifica l'aggregazione piastrinica e trasforma il fisiologico fenomeno della formazione del coagulo nel fattore scatenante l'evento trombotico.²

■ Effetto cardioprotettivo dell'ASA

L'azione protettiva dell'acido acetilsalicilico a basso dosaggio è legata alla sua capacità di bloccare l'aggregazione piastrinica. L'ASA, infatti, nella COX-1 induce l'acetilazione irreversibile e selettiva del residuo di serina in posizione 529 impedendo così l'accesso al sito catalitico dell'acido arachidonico.³ In questo modo la COX-1 è completamente inibita in presenza di ASA con conseguente blocco permanente della sintesi di trombassano. Bisogna infatti ricordare che le piastrine sono cellule senza nucleo e quindi prive della possibilità di una nuova sintesi proteica. Perché si ristabilisca la normale aggregazione bisogna quindi aspettare l'arrivo di nuove piastrine.

L'effetto antiaggregante dell'ASA si realizza in maniera completa con bassi dosaggi giornalieri, a differenza dell'effetto antinfiammatorio che richiede l'assunzione di quantità maggiori e ripetute durante la giornata, con un rapporto tra dose quotidiana antiaggregante e antinfiammatoria di circa 1 a 100.⁴

■ Azione antiaggregante dell'ASA e dei FANS tradizionali

Gli antinfiammatori non steroidei, anche se scoperti da circa 40 anni, restano una delle classi di farmaci più uti-

lizzate, grazie alla loro capacità di soddisfare la principale esigenza dei pazienti: il controllo del dolore e della flogosi sia acuta sia cronica. Il capostipite di questa classe di farmaci è l'acido acetilsalicilico che, nel corso degli anni, è divenuto fondamentale anche per la sua azione cardioprotettiva. Diventa quindi ovvio chiedersi se i FANS tradizionali condividano o meno questa azione protettiva tipica del loro capostipite.

Questo tipo di informazione è ovviamente fondamentale nella pratica clinica, per esempio per decidere se è possibile in un paziente interrompere la terapia antiaggregante con ASA qualora sia necessario avviare un concomitante trattamento antinfiammatorio.

I FANS tradizionali devono la loro azione antinfiammatoria alla capacità di inibire la COX-2 inducibile, tipica della flogosi. La loro azione tuttavia non è COX-selettiva e si esplica pertanto anche sulla COX-1 piastrinica. Tuttavia, mentre l'azione dell'ASA porta a una inibizione irreversibile e persistente della COX-1 piastrinica che è completa già a basse dosi,^{5,6,7} l'inibizione assicurata dai FANS sulla COX-1 piastrinica, e quindi sulla produzione di trombassano, è invece parziale e del tutto transitoria.⁷

Nelle piastrine la capacità di sintesi (via COX-1) del trombassano può arrivare ad essere circa tre volte superiore a quella "basale" e la relazione tra inibizione della COX-1 e blocco della sintesi del trombassano non è lineare. Per potere avere un'inibizione clinicamente rilevante della sintesi del trombassano è necessario quindi che il

blocco della COX-1 sia praticamente completo (oltre che persistente).⁸ Per questo motivo l'effetto antiaggregante dei FANS tradizionali, pur essendo farmacologicamente dimostrabile, non è clinicamente rilevante e quindi se si vuole avere un effetto antiaggregante clinicamente rilevante è comunque necessario l'uso dell'acido acetilsalicilico.

L'ASA è diverso da tutti gli altri FANS perché è l'unico che inibisce irreversibilmente la COX-1 delle piastrine, permettendo di ottenere un blocco completo e permanente della sintesi del trombossano.⁷

■ FANS tradizionali e interferenza con l'azione antiaggregante dell'ASA

Un gran numero di pazienti in trattamento con basse dosi di ASA a scopo antiaggregante ricorre spesso all'uso di FANS per la gestione di sindromi dolorose acute e/o croniche. L'uso, e spesso l'abuso, degli antinfiammatori non steroidei è favorito dal fatto che in molti casi il loro acquisto non è soggetto ad alcun controllo medico (prodotti da banco). Pertanto appare fondamentale conoscere se il concomitante uso di FANS e acido acetilsalicilico può in qualche modo condizionare l'effetto cardioprotettivo di quest'ultimo. In generale i FANS tradizionali possono competere con l'acido acetilsalicilico per il legame sullo stesso canale della COX-1 piastrinica. Alla molecola di ASA viene impedito "fisicamente" di legarsi all'enzima e di inibirne irreversibilmente l'azione.⁹ L'entità dell'interferenza sarebbe massima quando si assume prima un FANS e poi ASA, mentre sembrerebbe essere meno rilevante quando per primo viene assunto ASA, anche se lo stesso studio che ha dimostrato questa particolare dinamica ha evidenziato che in caso di somministrazioni multiple nel corso della giornata, una dose antinfiammatoria serale è comunque in grado di condizionare negativamente l'efficacia di ASA il mattino dopo.¹⁰

L'entità dell'interferenza tra FANS e ASA non è uguale per tutte le molecole antinfiammatorie. Nel caso di na-

prossene, e soprattutto di ibuprofene, l'azione negativa appare molto più evidente, al punto da emergere non solo sulla base di studi di laboratorio, ma addirittura anche su end point clinici. Infatti, in uno studio condotto su oltre 7.000 pazienti in trattamento antiaggregante con ASA in prevenzione secondaria, dopo 3 anni di follow-up è emerso un significativo aumento del 70% della mortalità cardiaca nei soggetti in cui vi era un concomitante uso di ibuprofene, non soltanto rispetto al gruppo che assumeva ASA da solo, ma addirittura anche rispetto a chi oltre all'ASA assumeva altri FANS.¹¹ Va tuttavia ricordato che l'efficacia dell'ASA come antiaggregante piastrinico è condizionata dalla pressoché completa inibizione della COX-1 e, pertanto, specie nei pazienti a rischio, andrebbe evitata ogni possibile interferenza a questo livello.

■ Coxib e interferenza con l'azione antiaggregante di ASA

Negli ultimi anni, allo scopo di ridurre la tossicità gastrointestinale dei FANS sono stati sviluppati degli inibitori selettivi della COX-2: i coxib. Queste molecole condividono con i FANS tradizionali la capacità di inibire la COX-2 inducibile tipica della flogosi ma, a differenza degli antinfiammatori tradizionali, non hanno alcun effetto sull'attività dell'isoforma COX-1 coinvolta nella biosintesi di prostanoidei citoprotettivi per la mucosa gastrica e del trombossano A₂ pro-aggregante delle piastrine. I coxib pertanto non presentano alcuna attività antiaggregante piastrinica, neanche di tipo "laboratoristico", e non possono pertanto in-

terferire in alcun modo con l'azione dell'ASA sulla COX-1. L'associazione ASA e coxib dal punto di vista dell'antiaggregazione piastrinica è sovrapponibile a quella tra ASA e placebo, a differenza di quanto avviene con i FANS tradizionali, come spiegato in precedenza.¹²

■ Conclusioni

L'aumento delle conoscenze relative al meccanismo d'azione degli antinfiammatori non steroidei (COX-1, COX-2, ecc.) ha permesso di chiarire i meccanismi che distinguono le diverse molecole, non tanto come efficacia, ma soprattutto in termini di tollerabilità (gastrica, ecc.). L'acido acetilsalicilico, capostipite di questa classe di farmaci, si differenzia da tutte le altre molecole in quanto è l'unico che inibisce irreversibilmente la COX-1 delle piastrine, blocca in maniera completa e permanente la sintesi del trombossano e quindi ha un effetto antiaggregante piastrinico cardioprotettivo. Nei pazienti in terapia antiaggregante con ASA, quest'ultimo trattamento non deve assolutamente essere sospeso qualora si avvii una concomitante terapia antinfiammatoria. I FANS tradizionali, infatti, non solo non assicurano un'antiaggregazione piastrinica significativa, ma possono addirittura compromettere quella assicurata dal concomitante trattamento con ASA. Per questo motivo nei pazienti in trattamento antiaggregante con ASA nei quali abbiamo necessità di un trattamento antinfiammatorio la scelta più razionale non può che essere quella con inibitori selettivi della COX-2: i coxib.

BIBLIOGRAFIA

1. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2482-94
2. Belton O, Byrne D, Kearney D et al. Cyclooxygenase-1 and -2-dependent prostacyclin formation in patients with atherosclerosis. *Circulation* 2000; 102: 840-5
3. Roth G, Majerus P. The mechanism of the effect of aspirin on human platelets: I. Acetylation of a particulate fraction protein. *J Clin Invest* 1975; 56: 624-32
4. Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 199S-233S
5. Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* 1982; 69: 1366-72
6. Patrono C, Collier B, Fitzgerald GA et al. Platelet-active drugs: the relationship among dose, effectiveness and side effects. *Chest* 2004; 126: 234S-64S
7. Patrono C, Baigent C. Low-dose aspirin, coxibs, and other NSAIDs: a clinical mosaic emerges. *Mol Interv* 2009; 9: 31-9
8. Patrono C, Ciabattini G, Pugliese F et al. Estimated rate of thromboxane secretion into the circulation of normal man. *J Clin Invest* 1986; 77: 590-4
9. Gaziano JM, Gibson CM. Potential for drug-drug interactions in patients taking analgesics for mild-to-moderate pain and low-dose aspirin for cardioprotection. *Am J Cardiol* 2006; 97: 23-9
10. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809-17
11. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003; 361: 573-4
12. Gladding PA, Webster MW, Farrell HB et al. The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1060-3