

FANS e rischio cardiovascolare

Gaetano D'Ambrosio¹, Damiano Parretti², Alessandra Medolla³

¹ Collaboratore Area Cardiovascolare, SIMG; ² Referente Area Cardiovascolare, SIMG, ³ Medico di Medicina Generale, Perugia

Gli anti-infiammatori non steroidei (FANS) sono tra i farmaci più prescritti al mondo, utilizzati soprattutto come analgesici nel trattamento di una grande varietà di stati dolorosi, dalle cefalee al dolore acuto di origine traumatica, fino al trattamento delle patologie osteo-articolari croniche, dove l'azione anti-infiammatoria spesso contribuisce al miglioramento dei sintomi. Essi agiscono inibendo le cicloossigenasi, enzimi che regolano la sintesi dei prostanoidei (Fig. 1).

I FANS rivestono un ruolo fondamentale nella gestione di diversi tipi di dolore,

al punto da essere contemplati al primo gradino nella scala OMS del trattamento del dolore, ma proprio per questo motivo è necessario che ogni medico sia ben cosciente del profilo benefici-rischi a essi associato e delle differenze che intercorrono tra molecola e molecola, così da poter contenere l'insorgenza di effetti collaterali, soprattutto nelle sottopopolazioni maggiormente a rischio, e garantire il trattamento analgesico ottimale a ogni paziente.

Da sempre la tollerabilità gastro-intestinale è stata considerata il principale problema dei FANS, tanto che oggi gli inibitori della

pompa protonica (IPP) sono tra i farmaci più venduti, tra i più abusati e spesso inappropriatamente utilizzati a scopo gastroprotettivo.

Un'altra possibile risposta al problema della tolleranza gastrica dei FANS è rappresentata dalla sintesi di molecole in grado di inibire selettivamente la COX2, i cosiddetti COXIB, e pertanto (Fig. 1) di esercitare un'azione anti-infiammatoria senza provocare i temuti effetti collaterali a livello gastroenterico.

Purtroppo le cose non sono così semplici. Innanzitutto perché in realtà non esiste una differenziazione dicotomica tra FANS attivi

FIGURA 1.

La COX1 catalizza la sintesi del TXA2 che promuove l'aggregazione piastrinica. La COX2 produce la prostaciclina PGI2 che determina vasodilatazione. L'inibizione selettiva della COX2 sbilancia l'emostasi verso la trombosi aumentando il rischio di eventi CV.

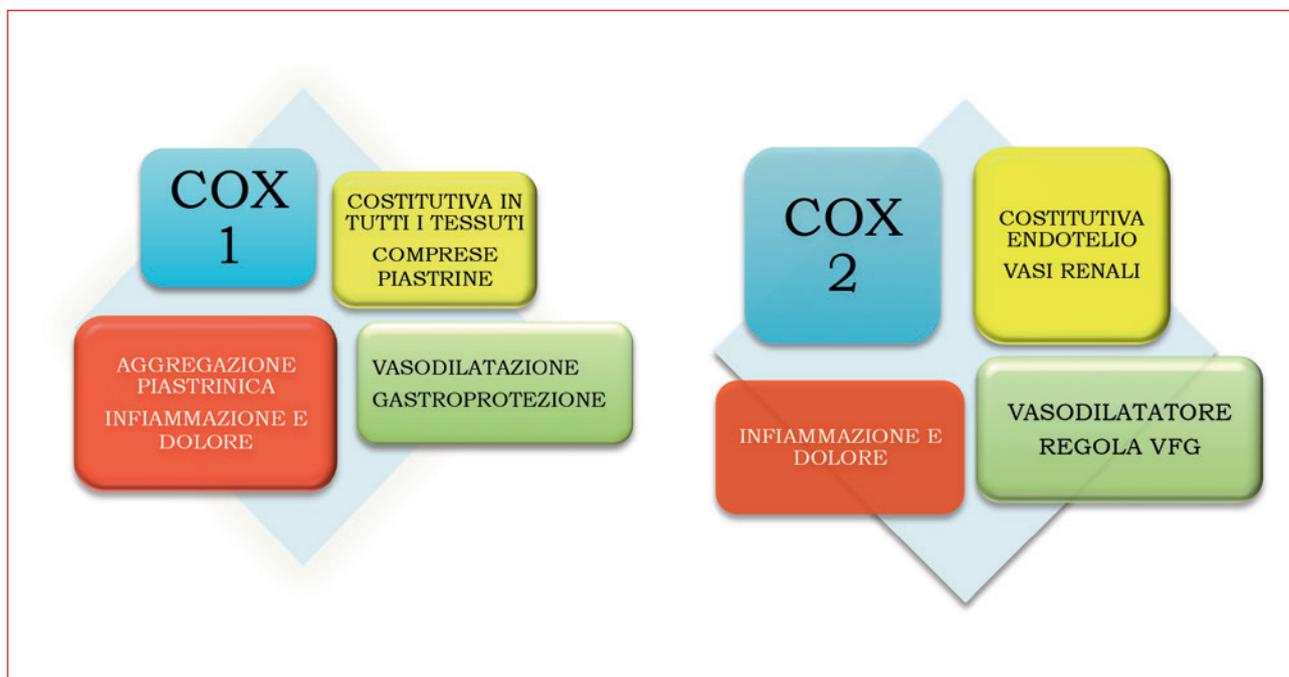


FIGURA 2.

Spettro di selettività dei FANS. È evidente come non esista una separazione netta tra farmaci COX2 selettivi e farmaci non selettivi e che la selettività per la COX2 non sia patrimonio esclusivo dei coxib. Per esempio, farmaci considerati non selettivi come diclofenac, nimesulide e meloxicam, hanno una selettività paragonabile a quella di celecoxib (dal position paper ESC 2016¹).

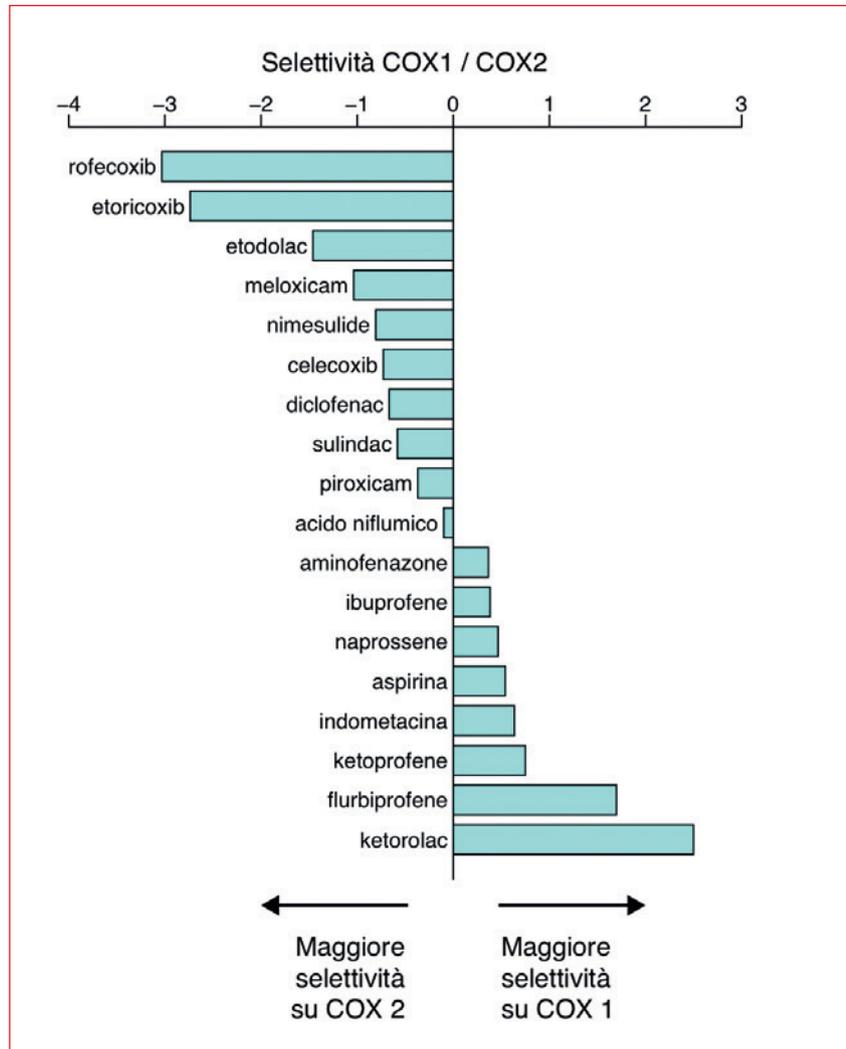


TABELLA I.

Aumento dei valori pressori
Anche in soggetti normotesi i FANS possono determinare una ritenzione idrosalina con aumento della PAS e PAD
Nefrotossicità
Il FANS agisce impedendo i meccanismi di compenso renale determinando riduzione del filtrato glomerulare
Interazione farmacologica
I FANS interferiscono con antiipertensivi (ACE-i; Sartani), diuretici e ASA
Incremento del rischio CV
In particolare i COXIB possono accelerare l'aterosclerosi, favorire trombosi e vasocostrizione e indurre aritmie

sulla COX1 e FANS attivi sulla COX2. Al contrario, esiste uno spettro di selettività che comprende farmaci particolarmente attivi su una delle due cicloossigenasi e farmaci con meccanismo di azione più bilanciato (Fig. 2).

Pertanto la gastrolesività è una caratteristica che, in varia misura, accomuna tutti i FANS, compresi i COXIB. In secondo luogo, la fisiologia delle cicloossigenasi è decisamente complessa e comprende un ampio spettro di sostanze biologicamente attive che agiscono in vario modo su vari sistemi e in particolare sulla funzione renale, sull'equilibrio, sul cuore e sui vasi¹.

Gli effetti collaterali a carico dell'apparato cardiovascolare (CV) sono noti da decenni, ma il caso è emerso nel 2004 quando il Rofecoxib è stato ritirato dal commercio in quanto ritenuto responsabile di un significativo aumento del rischio di ictus e infarto acuto del miocardio (Tab. I). Il meccanismo alla base dell'aumento di eventi CV consiste nella già nota azione delle prostaglandine sulla circolazione renale che determina ritenzione idrosalina responsabile del rialzo pressorio. Inoltre è emerso che l'inibizione selettiva delle COX2 sbilancia l'effetto dei prostanoidei verso la vasocostrizione e la trombofilia (Fig. 1). Per questa ragione la stessa nota AIFA N. 66 suggerisce l'utilizzo dei COXIB solo nei pazienti a rischio gastro-intestinale molto elevato e dopo un'attenta valutazione del rischio CV.

Inoltre, i FANS non selettivi non possono essere considerati esenti dall'effetto di incrementare il rischio CV, soprattutto se utilizzati cronicamente e ad alto dosaggio, ma anche in terapie brevi² e per dosaggi non elevati.

Infine vi sono evidenze a favore della possibilità che i FANS esercitino un ruolo favorente il processo aterosclerotico e un effetto pro-aritmico, soprattutto nei confronti del flutter e della fibrillazione atriale¹.

Sulla base delle suddette considerazioni si comprende come la sicurezza CV dei FANS sia un problema almeno altrettanto rilevante quanto quello della loro tollerabilità gastro-intestinale.

I FANS sono largamente utilizzati da oltre un secolo per la loro azione anti-infiammatoria, analgesica e antipiretica. Le patologie osteo-articolari dolorose croniche sono estremamente diffuse e rappresentano una frequente comorbilità rispetto alla condizione di alto

rischio o alle patologie CV conclamate. Per questo sono molto frequenti le situazioni cliniche, nelle quali la prescrizione di un FANS rappresenta una scelta non facile e richiede una attenta valutazione del profilo di rischio del paziente.

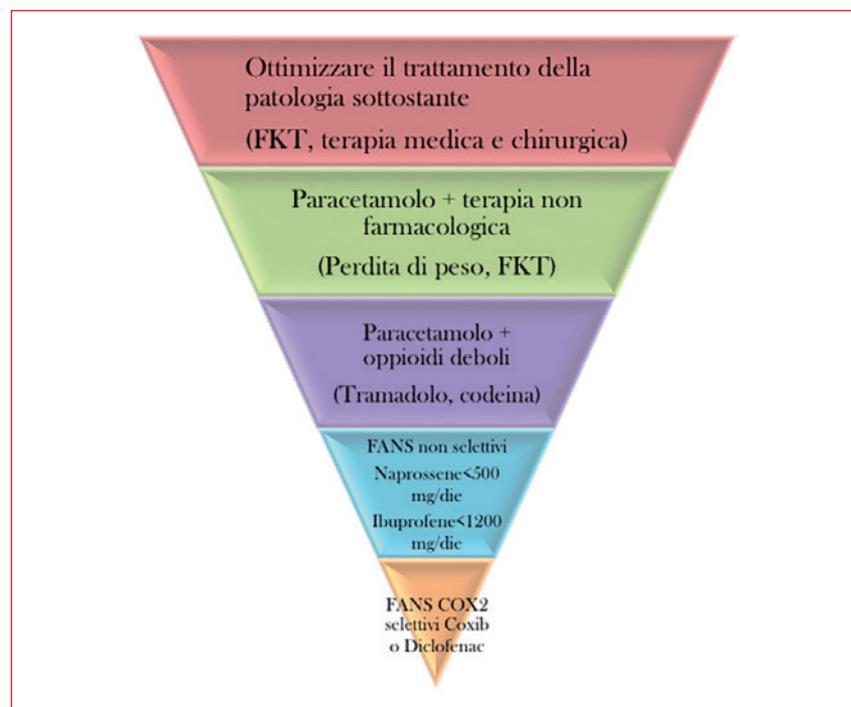
Soggetti ad elevato rischio CV non in trattamento con ASA

Nei soggetti a rischio CV aumentato l'utilizzo dei FANS dovrebbe essere limitato alle minime dosi efficaci e per brevi periodi. Le linee guida della Società Europea di Cardiologia¹ raccomandano un approccio a gradini (Fig. 3) che inizia con il potenziamento di ogni possibile intervento non farmacologico. Gli step successivi prevedono l'utilizzo del paracetamolo, farmaco dotato di spiccate azioni analgesica e antipiretica, ma non di azione antiinfiammatoria. Tuttavia, esistono anche condizioni dolorose determinate dalla patologia artrosica in cui lo stato infiammatorio è minimo o del tutto assente e in questi casi l'utilizzo di farmaci analgesici puri appare razionale. A un livello successivo sono proposti gli oppioidi deboli, quali il tramadolo o la codeina, anche in associazione con il paracetamolo, farmaci anche in questo caso con un buon profilo di sicurezza dal punto di vista CV, ma associati a reazioni avverse di tipo gastrointestinale (stipsi, nausea) che ne possono limitare la tollerabilità. Laddove quindi i trattamenti degli step precedenti si siano rivelati insufficienti o non adeguati alle esigenze del paziente per controllare il dolore, o l'azione anti-infiammatoria sia comunque necessaria, diventa opportuno ricorrere ai FANS.

La letteratura internazionale, ripresa dalle linee guida ESC, è concorde nel non considerare tutti i FANS come accomunati dal medesimo profilo di rischio. Diverse meta-analisi hanno infatti mostrato che il naprossene è sistematicamente associato al minor rischio trombotico in quanto, grazie alle sue caratteristiche di selettività per la COX1 e durata d'azione, mima parzialmente l'azione dell'ASA a basse dosi sull'aggregazione piastrinica. Sebbene questa azione del naprossene non porti a nessun effetto antitrombotico come per l'ASA, permette comunque di contenere il rischio, che invece è aumentato in diversa misura per gli altri FANS. A conferma, un'ampia meta-

FIGURA 3.

Approccio a gradini al trattamento farmacologico del dolore muscolo-scheletrico in pazienti a rischio o con malattie CV. Le linee guida raccomandano di esperire ogni tentativo di controllare il dolore con interventi non farmacologici e di ricorrere ai FANS solo se necessario. Gli oppioidi deboli possono essere utilizzati in associazione con i FANS non selettivi allo scopo di ridurre la posologia. I FANS COX2 selettivi devono essere evitati nei pazienti ad alto rischio CV. Tutti FANS, selettivi o non selettivi, sono controindicati in presenza di scompenso cardiaco grave (dal position paper ESC 2016¹).



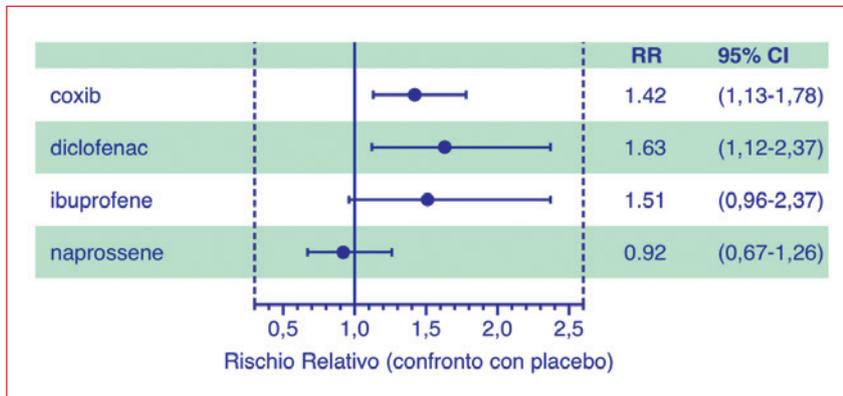
analisi³, condotta su 138 trial randomizzati per un totale di oltre 140.000 pazienti, ha documentato un significativo incremento del rischio CV, in confronto al placebo, a carico dei COXIB, del diclofenac e dell'ibuprofene ma non del naprossene (Fig. 4). L'orientamento verso l'utilizzo preferenziale del naprossene nei pazienti a rischio CV è stato confermato in un recente documento di consenso⁴ redatto da un ampio panel di esperti internazionali e da un report dell'Agenzia Europea sui Farmaci (EMA), ed è ripreso anche dalla nota AIFA 66. Le linee guida della Società Europea di Cardiologia¹ riportano inoltre che non vi sono evidenze a supporto di una presunta superiorità del diclofenac, farmaco dotato di una discreta selettività sulla COX2 (Fig. 2), rispetto ad altri FANS nel trattamento del dolore. Vi sono, invece, solide evidenze che dimostrano come il diclofenac abbia un profilo di rischio CV paragonabile ai COXIB^{5,6}, mentre il naprossene costituisce una valida

alternativa essendo caratterizzato dal più basso profilo di rischio³. Quindi, quando sia necessario trattare con FANS, nel paziente a rischio CV vanno predilette in prima battuta le molecole associate a un rischio trombotico ridotto, naprossene alla luce delle evidenze sopra discusse, o ibuprofene, il FANS con il rischio più contenuto dopo il naprossene. Le linee guida ESC suggeriscono, per minimizzare ulteriormente il rischio, di contenere il dosaggio giornaliero di questi FANS (500 mg/die per naprossene e 1200 mg/die per ibuprofene). Questa misura contribuisce anche a ridurre il rischio di eventi gastrointestinali.

Solo nel caso in cui i FANS associati a minor rischio trombotico non si associno a una riduzione soddisfacente del dolore, è consigliabile passare a molecole con una maggiore selettività per la COX2, come COXIB o diclofenac, in quanto la maggior selettività per la COX2 si associa a un aumento del rischio CV.

FIGURA 4.

Rischio relativo di eventi CV dei coxib e di alcuni FANS non selettivi in confronto con il placebo. Sono rappresentati alcuni dei risultati di un'ampia meta-analisi³ condotta su oltre 140.000 pazienti. Il naprossene è l'unico, tra i farmaci considerati, non associato a un incremento significativo del rischio CV.



Pazienti ad alto rischio CV in trattamento con ASA

Nei pazienti ad alto rischio CV per aver già subito un evento (prevenzione secondaria) è fortemente raccomandata la somministrazione di ASA a basse dosi. La somministrazione di ASA a basse dosi è indicata anche in soggetti che non hanno subito un evento CV (prevenzione primaria) ma che sono ad alto rischio⁷.

È quindi non rara l'evenienza in cui l'utilizzo di un FANS a scopo analgesico o anti-infiammatorio sia proposto a un paziente che è già in trattamento antiaggregante con ASA.

Come comportarsi in questo caso? Bisogna tener presente che: anche se i FANS non selettivi sono dotati di una azione anti-aggregante, derivante dalla inibizione della COX1, tale azione è di gran lunga inferiore per durata ed efficacia a quella dell'ASA. Pertanto la pratica di sospendere temporaneamente la terapia antiaggregante nel periodo in cui si somministra un FANS è sconsigliata.

I FANS non selettivi possono interferire con l'ASA riducendone l'efficacia. L'ASA esercita la sua azione acetilando in modo irreversibile la COX1. Se un FANS non selettivo è stato assunto precedentemente, esso può occupare il sito attivo della COX1 impedendo all'ASA di acetilarlo prima di essere eliminato o convertito in metaboliti inattivi. Nel caso in cui sia necessario utilizzare contemporaneamente l'ASA e un FANS, è bene che quest'ultimo sia assunto successivamente, dopo almeno due ore. L'inibizione dell'A-

SA non si verifica con i farmaci altamente selettivi per la COX2 che sono privi di azione anti-aggregante.

L'unico FANS non selettivo che non presenta questa problematica è l'ASA ad alti dosaggi (500-1000 mg per singola somministrazione, fino a un dosaggio massimo giornaliero di 3000 mg). Trattandosi del medesimo principio attivo, il rischio di interazione a livello del sito attivo della COX1 piastrinica non sussiste. Anche in questo caso non è comunque consigliabile sospendere l'assunzione di ASA a bassi dosaggi, per evitare che il paziente, al termine del trattamento con dosi analgesiche di ASA, dimentichi nei giorni successivi di riprendere il trattamento con ASA a bassi dosaggi, andando a ridurre così l'aderenza terapeutica al trattamento, con i rischi che ne conseguono. Questo approccio è indirettamente confermato da un documento di consenso dell'*American Heart Association* (AHA), che pone l'ASA – a differenza degli altri FANS – allo stesso livello del paracetamolo e degli oppioidi deboli in un approccio a gradini nel trattamento del dolore nei pazienti a rischio CV¹⁰.

L'associazione di ASA e FANS aumenta significativamente il rischio emorragico fino a raddoppiarlo. L'effetto è significativamente maggiore con i farmaci non COX2 selettivi. La comunità scientifica non ha ancora raggiunto una posizione univoca riguardo quale strategia sia la migliore da adottare in questi pazienti, quando necessitano di un FANS. Se alcuni autori propendono, come nel sopracitato documento di consenso sull'u-

so dei FANS⁴, all'impiego di un inibitore selettivo della COX2 a basse dosi, eventualmente associato a PPI se è documentato un elevato rischio di emorragie gastrointestinali, al fine di evitare il rischio di interazioni, altri preferiscono invece raccomandare un FANS associato a un basso rischio trombotico, per evitare che l'inibizione della COX2 e gli effetti che ne conseguono sull'endotelio vanifichino l'attività dell'ASA a bassi dosaggi. Ne sono un esempio le linee guida dell'*American College of Gastroenterology* che, nelle raccomandazioni riguardo le strategie da adottare per minimizzare il rischio di ulcere da FANS, in caso di pazienti che necessitano di terapia concomitante di ASA a bassi dosaggi e FANS, raccomandano l'impiego di naprossene associato a un inibitore di pompa protonica¹¹. Anche se studi di farmacodinamica hanno evidenziato che dosaggi medio-alti di naprossene (220 mg 3 volte al dì, o 550 mg due volte al dì)^{12,13} in soggetti che assumevano contemporaneamente ASA non alterano il grado di inibizione del trombassano (e quindi l'attività antiaggregante dell'ASA a bassi dosaggi), il medico che opta per questa soluzione deve comunque raccomandare di distanziare il più possibile l'assunzione di naprossene da quella di ASA (almeno 2 ore), ricordando sempre che anche l'ordine di assunzione è rilevante: prima deve essere assunta ASA, e poi il naprossene (lo stesso vale anche per altri FANS non selettivi).

Pazienti a rischio elevato di sanguinamento gastrointestinale

Sono considerati ad alto rischio di sanguinamento i pazienti di età avanzata (superiore a 60 o 65 anni a seconda dei documenti), con una storia di ulcera complicata o non complicata, in trattamento con antiaggreganti o anti-coagulanti, i soggetti con infezione da *Helicobacter pylori*. In questi pazienti l'utilizzo concomitante di un IPP è raccomandato, perché riduce il rischio di sanguinamento gastrico ma non protegge dalla cosiddetta enteropatia da FANS. I FANS, infatti, esercitano un effetto lesivo su tutto il tubo digerente, mentre la "protezione" esercitata dagli IPP si limita al tratto gastrointestinale superiore.

Un documento pubblicato nel 2008 da AIFA

prende in considerazione le strategie preventive per ridurre la tossicità gastrointestinale da FANS¹⁴. Anche in questo caso, un approccio graduale andrebbe prediletto, andando a individuare i pazienti in cui altre tipologie di analgesici potrebbero risultare parimenti efficaci, e ricercando ed eradicando un'eventuale concomitante infezione da *Helicobacter pylori*, soprattutto in pazienti con storia di ulcera peptica e nei quali è necessario un trattamento a lungo termine con ASA o FANS. Nella scelta del FANS, inoltre, andrebbero predilette le molecole a minore tossicità, che il documento indica essere ibuprofene e naprossene.

Riguardo alla decisione se impiegare o meno un COXIB, la posizione è comune a quella del documento di consenso redatto da un panel di esperti internazionali⁴, e sostanzialmente in accordo con i principi che hanno guidato la stesura delle linee guida dell'*American College of Gastroenterology*¹¹: la scelta deve essere guidata dal bilanciamento tra i possibili rischi CV e gastrointestinali. Se il rischio di sanguinamento gastrico è nettamente prevalente sul rischio CV, l'utilizzo di un COXIB, eventualmente associato a un IPP, è raccomandato⁴. Quando invece il rischio CV è aumentato, anche a fronte di un rischio emorragico alto, condizione purtroppo frequente, l'associazione naprossene-PPI può essere preferibile^{4 11 14}. Nel caso in cui il paziente sia in trattamento anche con ASA a bassi dosaggi, valgono in aggiunta le considerazioni fatte al paragrafo precedente.

Infine, il documento di AIFA precisa che il rischio di tossicità gastrointestinale aumenta all'aumentare della dose e al prolungarsi della durata del trattamento, pertanto è raccomandabile iniziare la terapia con dosi basse e di breve durata, per aumentare solo in caso di mancato beneficio terapeutico.

Pazienti in trattamento anticoagulante con anti-vitamina K (AVK) o con anticoagulanti diretti (NAO)

Somministrare un FANS a un paziente anticoagulato produce un incremento del rischio emorragico sia per l'azione antiaggregante intrinseca del farmaco, sia per la sua capacità di interferire nel metabolismo

del warfarin potenziandone l'effetto, sia infine per un aumentato rischio di sanguinamenti gastrointestinali.

Ciò è vero anche per l'ASA a basse dosi il cui utilizzo, tuttavia, nei casi in cui è richiesta sia l'azione anti-aggregante sia quella anti-coagulante, come nei pazienti con fibrillazione atriale sottoposti a procedure di rivascularizzazione miocardica, è giustificato da un beneficio indiscutibile. Non altrettanto si può dire per i FANS utilizzati a scopo analgesico e anti-infiammatorio.

Generalmente si ritiene che l'ibuprofene possa essere utilizzato con sicurezza nei pazienti in trattamento con AVK ma questa affermazione non è supportata da solide evidenze scientifiche, né l'ibuprofene è esente da interazioni con il warfarin.

I COXIB sembrano dotati di scarsa interazione con il warfarin⁹; tuttavia, in considerazione della possibile variabilità interindividuale e, soprattutto, all'inizio e al termine della terapia, è opportuno somministrarli monitorando più strettamente i valori di INR. Anche se significativamente più contenuto rispetto ai FANS tradizionali, l'uso dei COXIB rimane comunque associato a un aumento del rischio di complicanze gastrointestinali¹⁵; in pazienti, come quelli in terapia anti-coagulante, considerati ad alto rischio^{11 14}, diventa quindi necessario contenere il più possibile nel tempo la durata del trattamento. A tal fine le linee guida dell'*American College of Gastroenterology* arrivano a consigliare in questi pazienti la combinazione di un COXIB con un IPP¹¹.

Pur non essendovi generalmente interferenze farmacologiche tra FANS e NAO⁹, l'utilizzo a lungo termine di FANS nei pazienti trattati con NAO dovrebbe essere evitato in quanto aumenta il rischio emorragico, mentre è preferibile utilizzare il paracetamolo (evitando gli alti dosaggi) o altri farmaci ad azione analgesica.

Pazienti in trattamento con diuretici o con ACE-inibitori/sartani

I FANS, inibendo la sintesi di prostaglandine anche a livello renale, determinano ritenzione idro-salina e vasocostrizione arteriolare. Tali azioni hanno l'effetto di antagonizzare l'efficacia ipotensiva di diuretici e ace-inibitori ma non dei calcio-

antagonisti che, pertanto, possono essere preferiti in pazienti costretti ad assumere FANS ad alte dosi per lunghi periodi. Per quanto in letteratura vi siano dati contrastanti, non sembra, invece, che l'ASA, somministrata a bassi dosaggi a scopo antiaggregante, eserciti un effetto analogo. Una condizione potenzialmente pericolosa è rappresentata dalla somministrazione contemporanea di diuretico, ace-inibitore o sartano e FANS che spesso si realizza nei pazienti più anziani, nei quali ipertensione, scompenso cardiaco e dolore cronico facilmente coesistono. I diuretici, infatti, tendono a ridurre il volume plasmatico e conseguentemente il flusso renale. Il compenso normalmente avviene per mezzo del sistema renina-angiotensina che provoca una costrizione della arteriola efferente, mentre le prostaglandine mantengono dilatata l'arteriola afferente. Gli ace-inibitori e i sartani compromettono il meccanismo di compenso sulla arteriola efferente, mentre i FANS contrastano la dilatazione della arteriosa afferente. Ne deriva una pericolosa riduzione del filtrato glomerulare che può portare a una insufficienza renale acuta. Il trattamento con FANS, in questi pazienti, andrebbe intrapreso solo se strettamente necessario, e mantenuto per la più breve durata possibile.

Altre condizioni

I FANS devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con patologie allergiche. In particolare sono controindicati nei soggetti con anamnesi positiva per pseudoallergia all'ASA o a un altro FANS (asma, angioedema, orticaria, rinite).

I FANS devono essere usati con cautela e previo monitoraggio del filtrato glomerulare nei pazienti con insufficienza renale cronica, in quanto possono peggiorare la funzionalità renale. Ricordiamo che i pazienti con danno renale cronico sono comunque da considerarsi ad alto rischio CV.

Tutti i FANS, e in particolare i COXIB, sono controindicati nello scompenso cardiaco grave per il loro effetto ipertensivante e sodio-ritentivo. Il loro utilizzo è considerato tra le possibili cause di riacutizzazione dello scompenso.

Gli inibitori selettivi della COX2 sono controindicati nella cardiopatia ischemica, nelle patologie cerebrovascolari, nelle patologie

arteriose periferiche e nello scompenso cardiaco moderato e grave.

Gli inibitori selettivi della COX2 devono essere usati con cautela nei pazienti con storia di insufficienza cardiaca, disfunzione del ventricolo sinistro o ipertensione, così come in caso di edema per cause diverse e quando vi sono fattori di rischio CV.

Anche un utilizzo non continuativo e a dosi non elevate dei FANS può comportare un rischio CV. È il caso, per esempio, dei preparati da banco a base di diclofenac, che hanno subito una limitazione di uso da parte dell'AIFA in relazione al possibile aumento del rischio trombotico CV anche a dosi sub-massimali. È quindi importante che il medico si informi anche su eventuali farmaci da banco o prodotti fitoterapici utilizzati dal paziente.

Conclusioni

Il rischio di provocare un sanguinamento gastro-intestinale è solo uno dei problemi correlati all'utilizzo dei FANS, soprattutto nei pazienti anziani. La sovrastima di questo rischio, da parte sia dei medici che dei pazienti, può mettere in secondo piano altri aspetti della sicurezza d'uso dei FANS, soprattutto in ambito cardiocircolatorio e nefrologico.

Prescrivere un FANS a un paziente cardiopatico o a rischio CV è impresa non semplice, data la necessità di valutare accuratamente il rischio emorragico, l'incremento del rischio CV associato all'utilizzo dei FANS e il rapporto rischio/beneficio complessivo di questa scelta.

Quanto esposto in questo articolo si riferisce particolarmente all'utilizzo dei FANS nell'osteoartrosi, condizione nella quale questi farmaci possono generalmente essere sostituiti dagli analgesici puri. Diversa è la condizione dei pazienti affetti da patologie infiammatorie croniche, come l'artrite reumatoide, e di quelli che utilizzano l'ASA a scopo antiaggregante, nei quali la valutazione del rapporto rischio/beneficio può portare a conclusioni sensibilmente diverse.

Messaggi chiave

1. Utilizzare i FANS in sicurezza richiede una non facile valutazione del profilo di rischio emorragico e CV del paziente e una valutazione attenta del rapporto tra possibili eventi avversi e benefici attesi.
2. I farmaci con maggiore selettività per la COX2 garantiscono una maggiore tolleranza gastrica e non interferiscono con la funzione anti-aggregante dell'ASA, ma possono aumentare significativamente il rischio CV.
3. I FANS non selettivi possono interferire negativamente con la funzione anti-aggregante dell'ASA e non sono del tutto esenti dall'effetto su cuore e vasi tranne il naprossene che, pertanto, è da preferire nei soggetti a rischio.
4. La somministrazione di FANS in pazienti con nefropatia, in trattamento con aceinibitori e diuretici o sottoposti a terapia anti-coagulante andrebbe evitata e, comunque, richiede un attento monitoraggio della funzione renale e dello stato emocoagulativo.

Bibliografia

- 1 Schmidt M, Lamberts M, Schjerning Olsen AM, et al. *Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J 2016;37:1015-23.
- 2 Danelich IM, Wright SS, Lose JM, et al. *Safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients with cardiovascular disease*. Pharmacotherapy 2015;35:520-35.
- 3 Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. *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;3:1302-8.
- 4 Scarpignato C, Lanus A, Blandizzi C, et al. *Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks*. BMC Med 2015;13:56

- 5 Coxib and traditional NSAID Trialists (CNT) Collaboration. *Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials*. Lancet 2013;382:769-79.
- 6 McGettigan P, Henry D. *Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies*. PLoS Med 2001;8:e1001098.
- 7 Brignoli O, Cimino A, Cricelli C, et al. *Position Paper SIMG-FADOI-AMD sull'utilizzo di ASA a basse dosi in prevenzione cardiovascolare*. Rivista SIMG 2016;3:3-11. <https://www.progettoasco.it/rivista-simg-numero-3-luglio-2016>
- 8 Schwartz JI, Agrawal NG, Hartford AH, et al. *The effect of etoricoxib on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin*. J Clin Pharmacy 2007;57:620-7.
- 9 Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. *Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation*. Europace 2015;17:1467-507.
- 10 Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al. *Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association*. Circulation 2007;115:1634-42.
- 11 Lanza FL, Chan FK, Quigley EM, et al. *Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications*. Am J Gastroenterol 2009;104:728-38.
- 12 Capone ML, Tacconelli S, Sciuilli MG, et al. *Clinical pharmacology of platelet, monocyte, and vascular cyclooxygenase inhibition by naproxen and low-dose aspirin in healthy subjects*. Circulation 2004;109:1468-71.
- 13 Oldenhof J, Hochberg M, Schiff M, et al. *Effect of maximum OTC doses of naproxen sodium or acetaminophen on low-dose aspirin inhibition of serum thromboxane B2*. Curr Med Res Opin 2010;26:1497-504.
- 14 *Tossicità Gastrointestinale da FANS: quali strategie preventive per ridurla?* Bollettino d'informazione sui Farmaci 2008;1. <http://www.aifa.gov.it/content/tossicit%C3%A0-gastrointestinale-da-fans-quali-strategie-preventive-ridurla> (Accesso effettuato il 31/03/2017).
- 15 García Rodríguez LA, Barreales Tolosa L. *Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population*. Gastroenterology 2007;132:498-506.