

Dolore infiammatorio acuto in pazienti a rischio cardiovascolare in terapia con aspirina a basse dosi: una possibile opzione e un'ipotesi suggestiva

Diego Fornasari¹, Pierangelo Lora Aprile²

¹ Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università di Milano; ² Medico di Medicina Generale, Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Desenzano del Garda, Brescia

Acute inflammatory pain in patients with cardiovascular risk in low dose aspirin therapy: a possible option and suggestive hypothesis

Summary. Prevention with acetylsalicylic acid (ASA) is increasingly widespread. On the other hand, acute inflammatory pain is one of the most frequent causes that induce the patient to seek practitioner counseling. From Health-Search data, it results that 21.9% of patients have a prescription of at least one NSAID/COXIB pack and 3.5% of them could take low-dose ASA at the same time. In addition, 25% of subjects who have a prescription of at least four NSAIDs (3.3%) packs could take prophylactic ASA (0.8%). Therefore, there is a problem of appropriate inflammatory pain treatment in ASA patients, considering that many traditional NSAIDs interfere with ASA's action, while COXIB, and most traditional NSAIDs, increase cardiovascular risk. The question that will be answered in this article is: which anti-inflammatory drug may be prescribed in combination with low-dose ASA in a patient with high cardiovascular risk, in order to avoid and/or minimize the cardiovascular consequences of administration of a NSAID and the interaction of this with ASA?

Introduzione

Il dolore infiammatorio acuto è una delle cause più frequenti che motivano il paziente a richiedere consulenza al medico di medicina generale. Una survey nell'ambito della Medicina Generale italiana¹ ha rilevato che più del 60% dei contatti ambulatoriali è motivata dalla presenza di dolore, che presenta, in almeno la metà dei casi, caratteristiche di dolore acuto infiammatorio. Dai dati di alcune ricerche italiane condotte nell'ambito della Medicina Generale da SIMG^{2,3} si rileva che quasi il 90% dei problemi correlati al dolore che portano a consultare il medico sono riconducibili a tre cluster: malattie del sistema osteomuscolare (ICDIX: 710-739); sintomi e stati morbosi mal definiti (ICDIX: 780-799); traumatismi (ICDIX: 800-999). In più del 50% dei casi la durata del dolore, riferita dal paziente al primo accesso dal medico, è < 30 giorni (24,8% < 1 settimana) e in oltre due terzi dei pazienti viene prescritto un solo farmaco, che nel 75% dei casi è un FANS. Una ricerca sulle specifiche cause di dolore acuto che motivano l'accesso al

medico attraverso il data-base di Health Search (HS-SIMG) nel secondo semestre 2003, ha rilevato che cefalea e lombalgia sono responsabili di oltre il 38% degli accessi totali. La distribuzione della prevalenza per fasce di età e sesso è riportata nelle Figure 1 e 2.

I farmaci utilizzati più frequentemente

nella lombalgia sono i FANS/steroidi/COXB (Fig. 3). La scelta di prescrivere questi farmaci, se da un lato può indicare appropriatezza prescrittiva, in accordo con le raccomandazioni sulla gestione del dolore pubblicate dal Ministero⁴ nel caso in cui il "pain generator" sia rappresentato dall'infiammazione periferica (sensitizzazione

Aspetti farmacologici e terapeutici nell'uso dell'aspirina

Punti chiave che verranno successivamente discussi

- I FANS, ampiamente prescritti nei pazienti con dolore di tipo infiammatorio, possono interferire con l'acido acetilsalicilico a bassi dosaggi, riducendone l'efficacia nella prevenzione antitrombotica. È importante quindi scegliere il FANS adeguato che minimizzi il rischio di interazione.
- Aspirina ad alti dosaggi (fino a un massimo di 1500 mg/die) rappresenta la scelta che meno interferisce con la profilassi antitrombotica; questo dosaggio è stato studiato anche per i trattamenti di profilassi e al tempo stesso si è dimostrato essere efficace come terapia antinfiammatoria e analgesica.
- Se il trattamento con aspirina non si rivela efficace, il naproxene è quello tra i FANS che costituisce la scelta associata a un rischio più contenuto, purché assunto almeno al dosaggio di 220 mg 3/die. Usi più sporadici (ad es. una singola assunzione giornaliera, anche se a dosaggi più elevati), espongono di fatto il paziente a un rischio di interazione.

FIGURA 1.
Prevalenza cefalea (Health Search-SIMG, 2003).

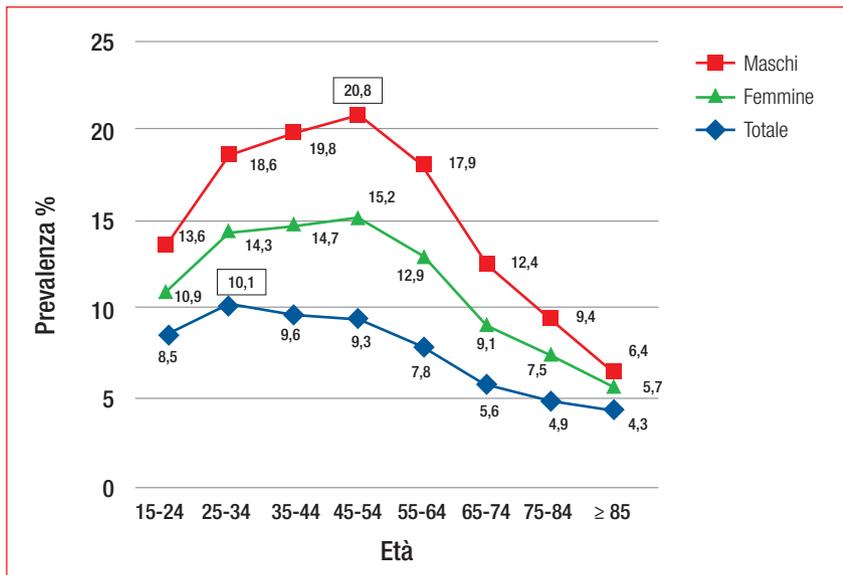
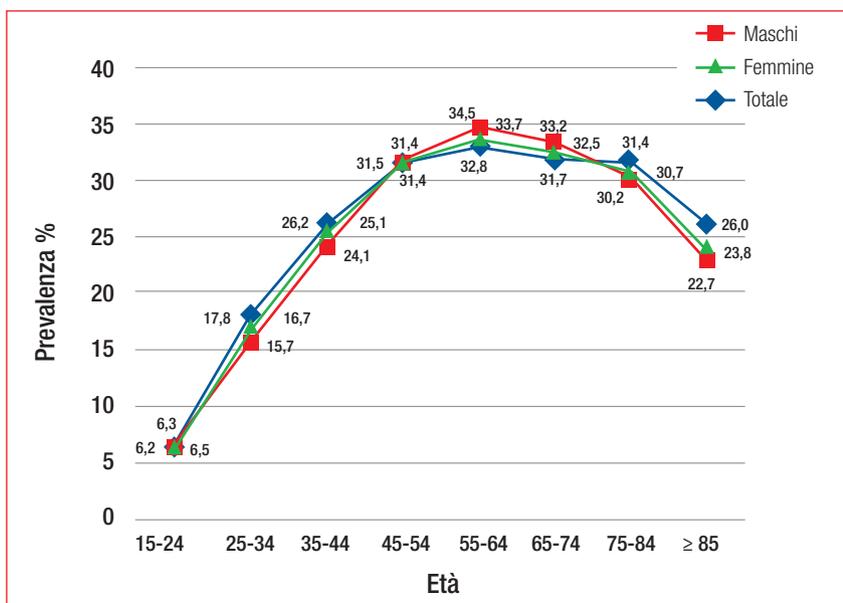


FIGURA 2.
Prevalenza lombalgia (Health Search-SIMG, 2003).



periferica del nocicettore), dall'altra pone un problema rilevante sia per le potenziali interazioni farmacologiche relative ai FANS/COXB con terapie continuative, sia per l'aumento del rischio cardiovascolare (CV) nei soggetti cardiopatici.

La prevenzione con l'acido acetilsalicilico (ASA) è sempre più diffusa. Infatti, ASA si è dimostrato efficace nel ridurre l'insorgenza di eventi CV maggiori in prevenzione secondaria, anche se vi sono ancora controver-

sie nei soggetti in prevenzione primaria, soprattutto a rischio intermedio, mancando oggi solide evidenze scientifiche sul profilo rischio-beneficio nei diabetici a basso rischio CV, in particolare di sesso femminile e nei soggetti non diabetici nei quali vi è la presenza di più fattori di rischio (familiarità, ipertensione, fumo di sigarette, dislipidemia, obesità) ⁵.

L'impiego di ASA nei soggetti con differente rischio CV distinti per presenza o meno di

diabete mellito è riportato nelle Figure 4 e 5. Le percentuali di coloro che assumono ASA variano dall'11,6 nei soggetti con un solo fattore di rischio/non diabetici, al 33,3% di coloro che sono diabetici con almeno 3 fattori di rischio ⁶.

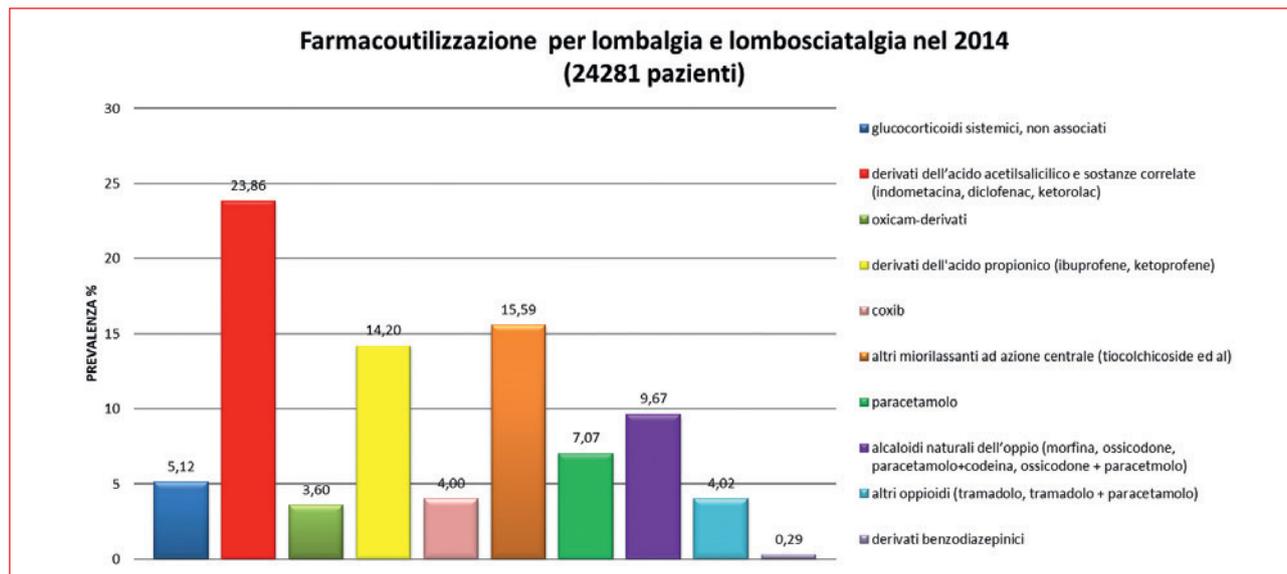
Dai dati di Health-Search, risulta che il 21,9% degli assistiti ha la prescrizione di almeno una confezione di FANS/COXB (Tabb. I, II) e il 3,5% di costoro potrebbe assumere in contemporanea ASA a basse dosi (soggetti che utilizzano saltuariamente FANS). Peraltro il 25% dei soggetti che hanno prescrizione di almeno quattro confezioni di FANS (3,3%) potrebbero assumere ASA in profilassi (0,8%). Il problema tuttavia ancor più rilevante, per le conseguenze negative delle interazioni ASA e FANS, è il fenomeno del tutto incontrollato dell'auto prescrizione di FANS, che molto spesso non è noto al medico curante. In conclusione il problema della interazione ASA/FANS/COXB nei soggetti con dolore acuto infiammatorio è rilevante. La prescrizione di farmaci analgesici non è la soluzione del problema poiché essi non incidono sul meccanismo patogenetico del dolore e il prezzo per raggiungere l'efficacia può essere la dose/die più elevata, con l'aumento dei rischi e degli effetti indesiderati. La domanda a cui si cercherà di dare risposta in questo articolo è: quale farmaco antinfiammatorio può essere prescritto in concomitanza ad ASA a basse dosi, in un paziente quindi a rischio CV elevato, per evitare e/o minimizzare le conseguenze della interazione?

Meccanismo d'azione dell'aspirina

L'acido acetilsalicilico, meglio noto come aspirina, rappresenta il capostipite degli inibitori delle ciclossigenasi (COX), gli enzimi responsabili della sintesi dei prostanoïdi. I successivi FANS cosiddetti tradizionali, per distinguerli dai COXIB, sono stati sviluppati utilizzando modelli sperimentali di dolore e infiammazione che fossero a priori suscettibili all'azione dell'aspirina, di fatto quindi ricercando molecole che mimassero l'azione farmacologica dell'acido acetilsalicilico. In realtà, l'aspirina è dotata di una proprietà farmacodinamica unica, che la distingue nettamente da tutti gli altri FANS, cioè la capacità di inibire

FIGURA 3.

Farmacoutilizzazione per lombalgia e lombosciatalgia (Health Search-SIMG).



irreversibilmente le COX. Tale proprietà e l'uso terapeutico che ne è stato fatto verranno discussi successivamente.

Vie metaboliche di sintesi dei prostanoidi

L'aspirina, come tutti i FANS e COXIB, deve le sue azioni terapeutiche al blocco della sintesi dei prostanoidi. I prostanoidi sono sintetizzati a livello cellulare a partire dall'acido arachidonico, un acido grasso polinsaturo incorporato nei fosfolipidi costi-

tutivi delle membrane cellulari. In seguito a stimoli di varia natura (chimici, fisici, infiammatori, mitogeni) l'acido arachidonico viene rilasciato per idrolisi dalle membrane ad opera delle fosfolipasi A₂, divenendo potenziale substrato di almeno 4 diverse ossigenasi, responsabili dell'attivazione di altrettante vie metaboliche. Una di queste quattro vie, che si concluderà con la sintesi dei prostanoidi, è appunto controllata dalle ciclossigenasi (COX) (Fig. 6). Le COX, attraverso reazioni di ciclizzazione e perossida-

zione, trasformano l'acido arachidonico in endoperossido PGH₂, un intermedio molto instabile, che ad opera di isomerasi e sintasi tessuto-specifiche, verrà convertito in tromboxano A₂ (TXA₂), prostaciclina (PGI₂), prostaglandine (PGE₂, PGD₂, PGF_{2α})⁷.

Le COX

Le COX sono gli enzimi limitanti la sintesi dei prostanoidi. Nell'uomo sono state identificate due isoforme diverse di COX, definite COX-1 e COX-2, codificate da due geni distinti. I due enzimi possiedono la stessa attività catalitica e generano il medesimo prodotto, la PGH₂, ma svolgono ruoli biologici distinti, in virtù della differente regolazione dell'espressione genica, della differente stabilità dei rispettivi trascritti e delle rispettive proteine, della diversa richiesta di idroperossidi e acido arachidonico e il differente accoppiamento con le sintasi. La COX-1 è un enzima ubiquitario e costitutivamente espresso, cioè è presente in numerosi tipi cellulari e la sua quantità all'interno della cellula è costante e non influenzata da stimoli extracellulari. La COX-1 è considerato l'enzima responsabile della produzione di prostanoidi coinvolti nel mantenimento di numerose funzioni fisiologiche, come la produzione di muco a livello gastrico, la produzione di TXA₂ da parte delle piastrine per favorirne l'aggregazione in caso di attivazione dei processi emostatici fisiologici, o

TABELLA I.

Pazienti con almeno 1 prescrizione di M01A (Health Search-SIMG).

Sesso	M01A_2015	%	M01A_2014	%	M01A_2013	%
Femmine	129.949	23,5	138.532	24,2	144.931	25,0
Maschi	89.092	17,3	93.705	17,9	97.102	18,4
Totale	219.041	20,5	232.237	21,2	242.033	21,9

TABELLA II.

Pazienti con almeno 1 prescrizione di M01A e 1 prescrizione di ASA basse dosi (Health Search-SIMG).

Sesso	M01A_2015	%	M01A_2014	%	M01A_2013	%
Femmine	19.549	3,5	21091	3,7	21.924	3,8
Maschi	15.427	3,0	16340	3,1	16.983	3,2
Totale	34.976	3,3	37431	3,4	38.907	3,5

FIGURA 4.

Prevalenza d'uso (%) di ASA nei soggetti di età > 45 anni senza diabete mellito, stratificati in base alla presenza di diversi fattori di rischio CV (anni 2007-2011).

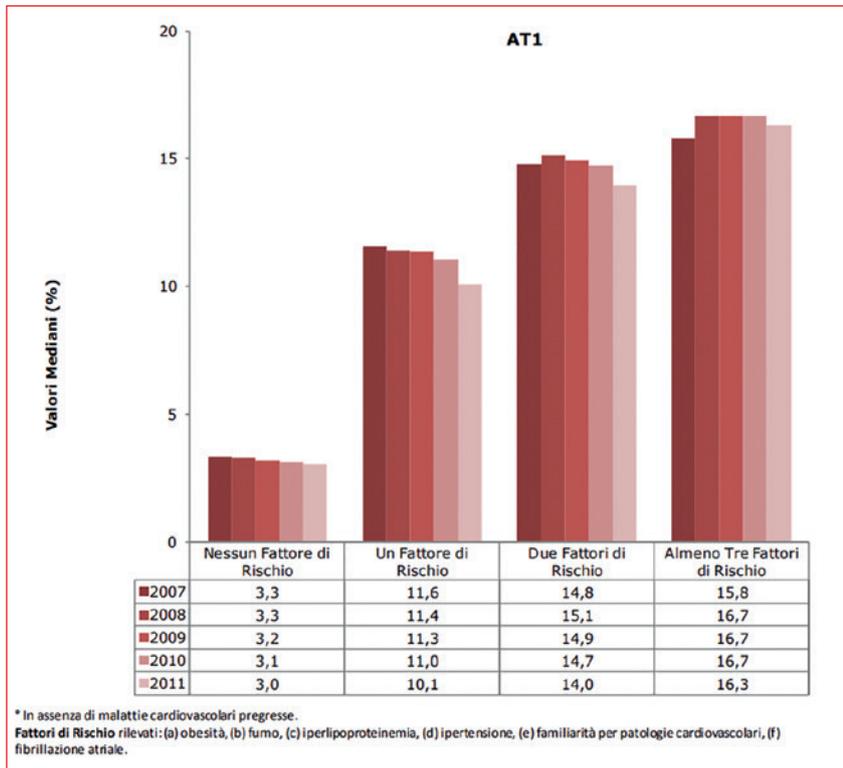
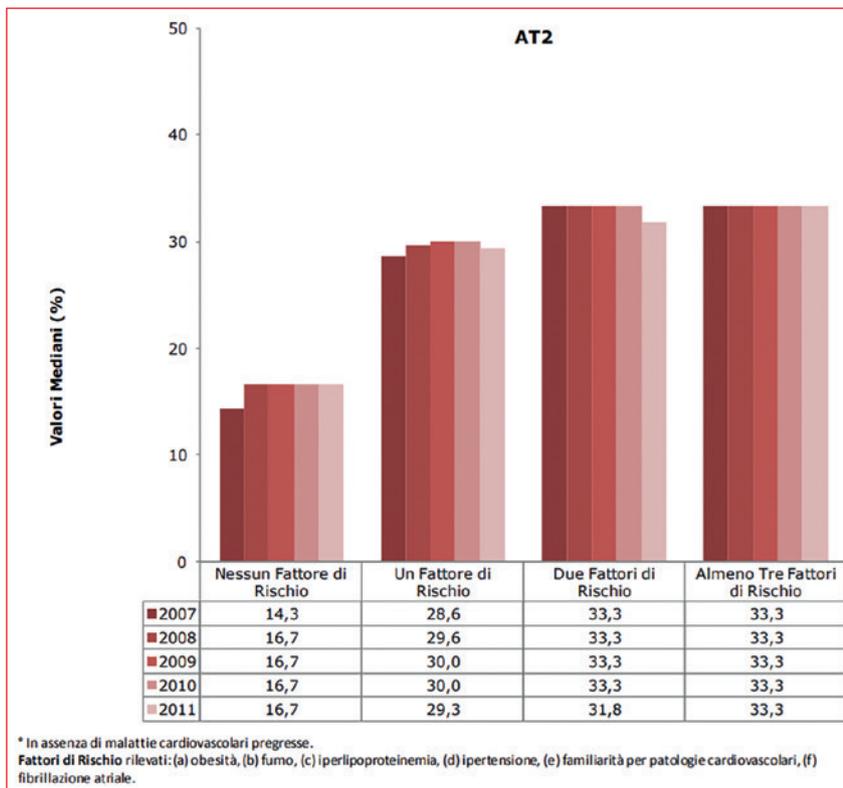


FIGURA 5.

Prevalenza d'uso (%) di ASA nei soggetti di età > 45 anni con diabete mellito, stratificati in base alla presenza di diversi fattori di rischio CV (anni 2007-2011).



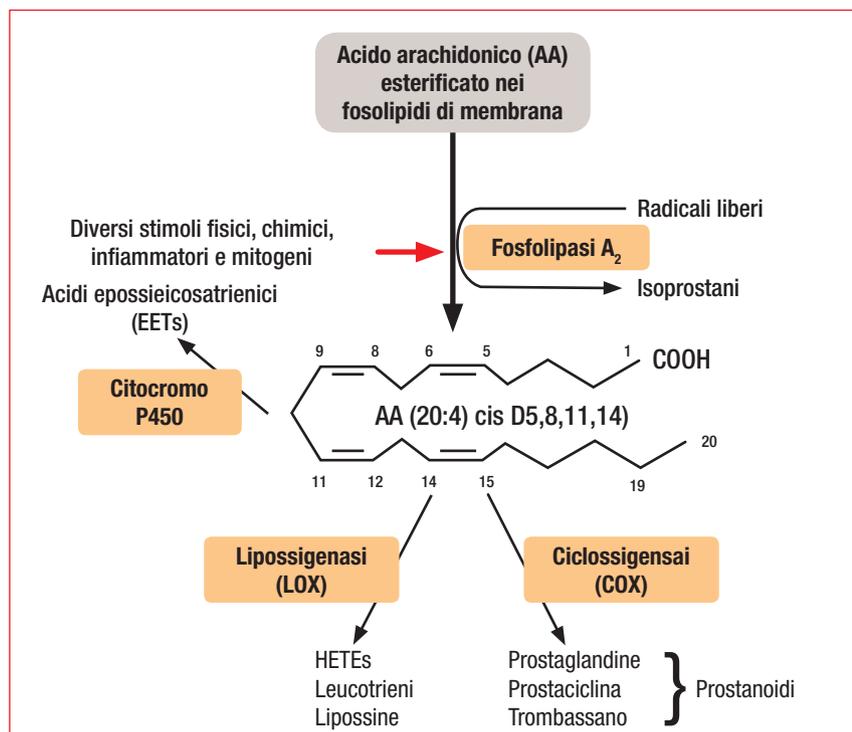
la vasodilatazione e l'effetto natriuretico a livello renale. La COX-2 è invece un enzima inducibile, cioè la sua concentrazione intracellulare può sensibilmente aumentare in risposta a stimoli extracellulari, come conseguenza dell'aumentata trascrizione del suo specifico gene. Questo fenomeno si verifica principalmente nell'infiammazione, nella quale alcune citochine, come IL-1 o IL-6, sono in grado di indurre l'espressione della COX-2 in cellule quali i monociti e i macrofagi, causando, alla fine, la massiva liberazione di prostaglandine come la PGE₂. L'eccessiva schematizzazione del diverso ruolo delle due COX ha in passato ingenerato l'idea che la COX-2 fosse l'enzima dell'infiammazione da inibire e la COX-1 fosse l'enzima fisiologico da "risparmiare". In realtà la COX-2 è espressa a livelli basali e scarsamente inducibili in alcune cellule, come quelle endoteliali o nella cellule renali della *macula densa*, dove svolge funzioni fisiologiche; viceversa la COX-1 è anch'essa coinvolta nei processi infiammatori, con particolare riferimento alle fasi iniziali, quando la COX-2 non è ancora espressa.

Ruolo dei prostanoidi in relazione alle attività farmacologiche dell'aspirina

I prostanoidi vengono rilasciati nell'ambiente extracellulare da parte delle cellule che li hanno sintetizzati e, a causa della loro breve emivita, agiscono in prossimità del sito di rilascio, agendo sulla stessa cellula che li ha prodotti o su cellule vicine (meccanismo autocrino o paracrino). I prostanoidi agiscono legandosi a recettori di membrana espressi sulla superficie cellulare, innescando risposte diverse a seconda del tipo di recettore e della cellula che lo esprime. Come già sottolineato queste molecole hanno numerose funzioni fisiologiche e sono implicate in importanti condizioni patologiche. In particolare la PGE₂ e la PGI₂ sono rilasciate in condizioni di infiammazione acuta o cronica, come nel caso dell'artrite reumatoide, e sono responsabili di molti dei fenomeni e dei sintomi osservati in queste circostanze. Una delle componenti cliniche dell'infiammazione può essere il dolore. Il dolore infiammatorio è la conseguenza della stimolazione dei terminali nervosi nocicettivi da parte di mediatori dell'infiammazione come ad esempio la bradichinina, in seguito

FIGURA 6.

Metabolismo dell'acido arachidonico e sintesi dei prostanoidi (da Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmacologia generale e clinica. Preziosi P, a cura di. VIII ed. italiana sulla XI ed. americana. Piccin Editore 2011, mod.).



alla sensibilizzazione dei medesimi terminali da parte della PGE₂. In altri termini le prostaglandine non eccitano la cellula nervosa, ma la rendono più sensibile all'azione di altre sostanze. Tale fenomeno, noto come sensibilizzazione periferica, è responsabile dell'abbassamento della soglia del dolore al punto che uno stimolo innocuo può suscitare una sensazione dolorosa (allodinia)⁸. Infine, alcuni processi infiammatori possono accompagnarsi a febbre. La febbre è in buona parte il risultato del rilascio di PGE₂ da parte delle cellule endoteliali dei vasi dell'ipotalamo, stimulate da componenti della parete batterica o dall'IL-1 circolante. In particolare una parte specifica dell'ipotalamo responsabile del controllo della temperatura corporea esprime recettori per la PGE₂, la cui stimolazione innesca il fenomeno della febbre. In ambito CV, il TXA₂, largamente prodotto dalle piastrine attraverso l'azione della COX-1, è un potente vasocostrittore e aggregante piastrinico, con un ruolo fisiologico fondamentale nei processi di emostasi conseguenti alla lesione di un vaso. Quindi l'azione del TXA₂ rap-

presenta uno dei meccanismi più rilevanti di amplificazione dell'attivazione piastrinica; tale azione è purtroppo altrettanto rilevante nei processi aterotrombotici, dove alterazioni patologiche su base aterosclerotica della superficie luminale dei vasi possono innescare adesione e aggregazione piastrinica, con conseguente formazione di un trombo e occlusione del vaso. L'azione del TXA₂ è normalmente bilanciata dall'azione di sostanze ad azione vasodilatatoria e anti-aggregante prodotte dalle cellule endoteliali, tra cui spicca un altro prostanoido: la PGI₂. La COX-2, espressa a livello basale dalle cellule endoteliali, è la principale responsabile della sintesi della PGI₂ e la sua inibizione da parte dei FANS tradizionali e COXIB è alla base dell'aumentato rischio aterotrombotico ad essi associato.

Meccanismo d'azione dell'aspirina

L'aspirina deve la sua azione farmacologica all'inibizione delle COX-1 e COX-2, con una potenza 60 volte superiore nel caso della COX-1. La peculiarità farmacodinamica dell'aspirina rispetto agli altri FANS con-

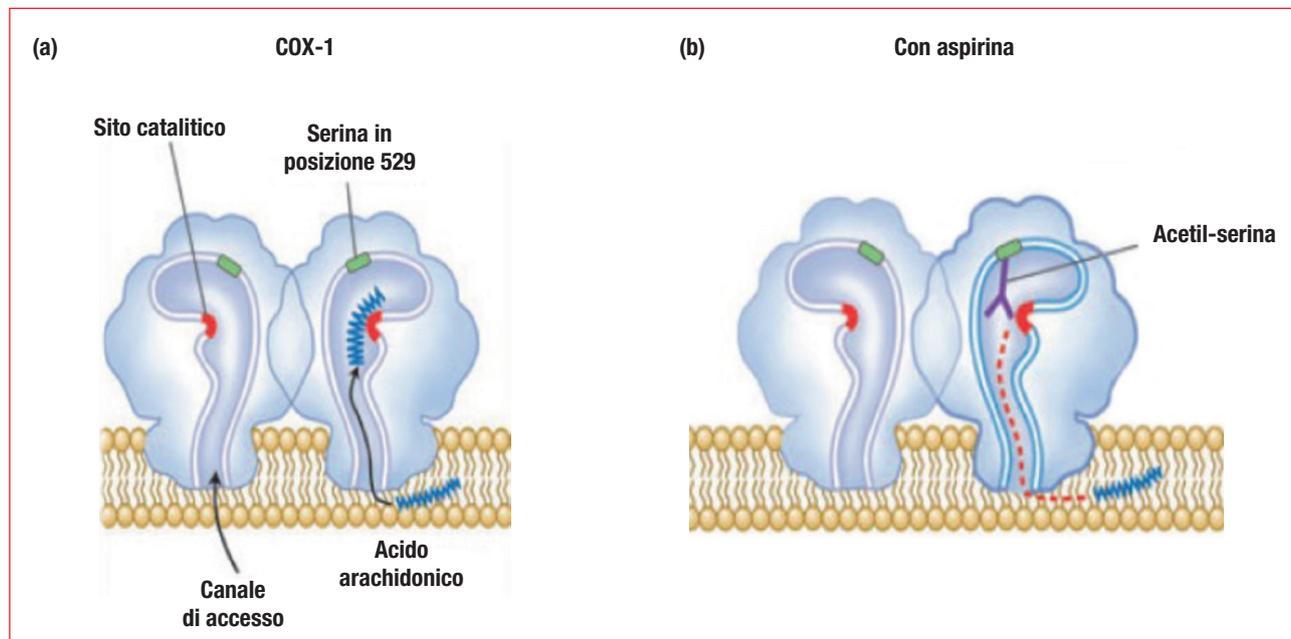
siste nel fatto che l'inibizione delle COX è irreversibile, con implicazioni cliniche fondamentali per quanto riguarda l'inibizione delle COX-1 piastriniche. A livello molecolare, l'aspirina inibisce l'attività delle COX attraverso l'acetilazione delle serine 529 e 516, rispettivamente nella COX-1 e COX-2, determinando un ingombro che impedisce all'acido arachidonico di raggiungere il sito catalitico dell'enzima e di essere convertito a PGG₂ (Fig. 7).

Pertanto, una volta inibito, l'enzima è permanentemente inattivato e l'attività ciclossigenasica potrà essere ripristinata soltanto attraverso la sintesi di nuovo enzima. Le piastrine sono cellule anucleate incapaci di sintesi proteica e pertanto la loro inibizione sarà permanente fino alla produzione di nuove piastrine. Quindi l'effetto farmacodinamico dell'aspirina è dissociato dalla sua farmacocinetica, che è quella di una molecola con un'emivita breve (circa 20 minuti). La somministrazione una volta al giorno di bassi dosaggi di aspirina (30-100 mg) è sufficiente a ridurre significativamente la produzione di TXA₂ del 70-80%, con effetto inibitorio sull'aggregazione piastrinica. Questi dosaggi hanno effetti trascurabili sulla COX-2, lasciando intatta la produzione di PGI₂ da parte delle cellule endoteliali. Tutto ciò spiega a livello farmacodinamico quanto numerosissimi trial clinici hanno confermato circa l'unicità dell'aspirina nella profilassi degli eventi tromboembolici arteriosi^{11,12}. È importante sottolineare che la relazione tra inibizione della COX-1 piastrinica e ridotta produzione di TXA₂ non è lineare: è necessario infatti inibire più del 97% della COX-1 piastrinica per ottenere una riduzione della sintesi di TXA₂ clinicamente significativa, cioè superiore al 95%. Al di sotto di questo valore del 97%, l'inibizione della COX-1 non produce effetti sulla sintesi del TXA₂ (Fig. 8A)¹⁰.

La conseguenza pratica di questa relazione non-lineare è che ai dosaggi terapeutici non esistono FANS o COXIB che inibiscano le COX-1 in maniera clinicamente significativa, o perché la potenza d'inibizione della COX-1 è scarsa, si pensi ai COXIB, o perché l'emivita del farmaco è breve, si pensi al diclofenac che pur essendo un potente inibitore COX-1, oltre che COX-2, ha un'emivita di solo 1 ora, un tempo troppo breve, considerando che si tratta di un'inibizione

FIGURA 7.

Attività enzimatica della COX-1 (a) e sua inibizione da parte dell'aspirina. L'acido arachidonico rilasciato dalle membrane cellulari a opera della fosfolipasi A₂ deve entrare nel canale idrofobico per raggiungere il sito catalitico della COX-1 che lo convertirà in PGG₂ (a). L'aspirina, dopo avere percorso il canale fino in fondo acetila una serina in posizione 529, determinando un ingombro sterico che impedisce all'acido arachidonico di raggiungere il sito catalitico dell'enzima (in rosso). Anche la COX-2, al di fuori delle piastrine dove non è presente, viene irreversibilmente acetilata su una serina in posizione 516, ma le conseguenze farmacologiche sono diverse (da Mackenzie et al., 2010, mod.)⁹.



reversibile. Unica eccezione è quella del naproxene che con un'emivita superiore alle 12 ore esercita, in particolari condizioni, un effetto inibitorio clinicamente significativo sulla COX-1. Questo tema verrà sviluppato successivamente. A differenza della COX-1, la relazione tra inibizione della

COX-2 e riduzione nella sintesi di PGI₂ è lineare (Fig. 8B). Questo ha rilevanti implicazioni non solo in chiave antinfiammatoria, ma anche a livello endoteliale. Tale relazione lineare infatti implica che l'aumentato rischio aterotrombotico, legato alla ridotta sintesi di PGI₂ endoteliale dipende dalla

dose, dalla frequenza di somministrazione, dalla durata della terapia e dalla potenza che il farmaco possiede nell'inibire la COX-2¹³. L'idea quindi che l'aumentato rischio aterotrombotico associato all'uso dei COXIB fosse dovuto a uno "sbilanciamento" sull'inibizione della COX-2 è privo

FIGURA 8.

Relazione tra la percentuale di inibizione della COX-1 e della COX-2 misurata su sangue intero e gli effetti antitrombotici (a) e antinfiammatori (b) in vivo, misurati come inibizione della sintesi di TXA₂ e prostaciclina (PGI) (da Brune e Patrignani, 2015, mod.)¹⁰.

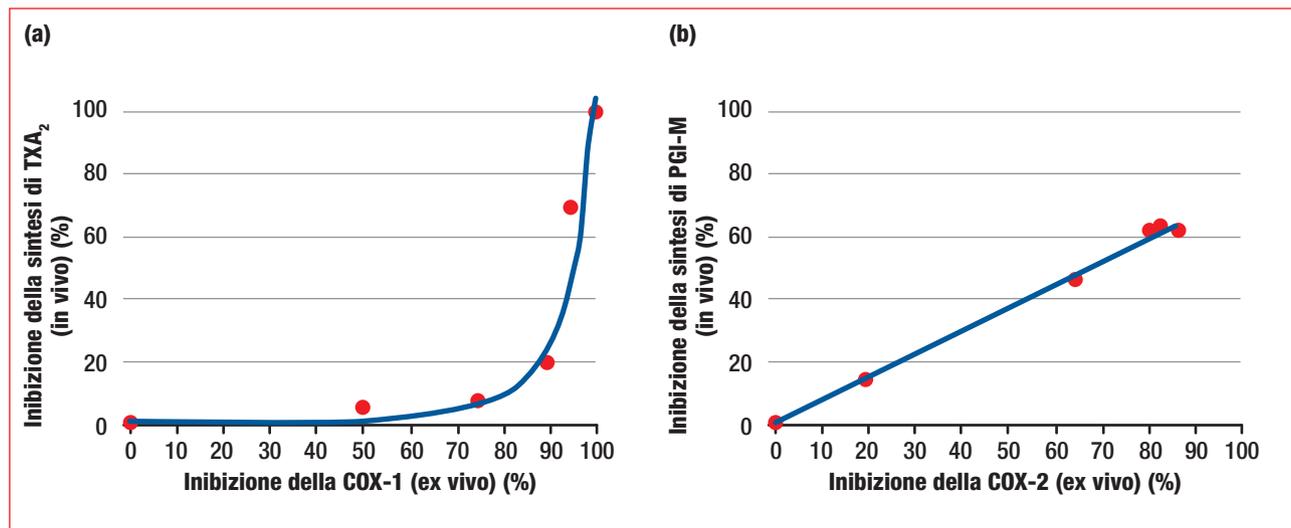
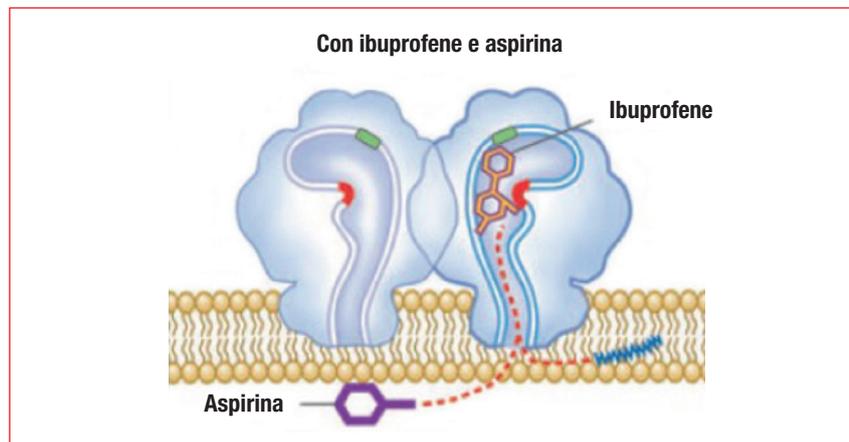


FIGURA 9.

L'ibuprofene previene l'accesso completo dell'aspirina all'interno della COX-1, impedendogli di acetilare e quindi inibire l'enzima (da Mackenzie et al., 2010, mod.)⁹.



di fondamento. Infatti, a prescindere dall'aspirina, anche tutti i FANS tradizionali sono sbilanciati sulla COX-2 e tutti i più recenti studi clinici suggeriscono che l'aumentato rischio aterotrombotico è comune a FANS e COXIB¹⁴, sebbene le dimensioni di tale rischio è stato dimostrato essere diverso tra le diverse molecole.

Interazione farmacologica tra FANS e aspirina a basso dosaggio

Come precedentemente descritto, l'aspirina, per inibire irreversibilmente la COX-1, deve entrare all'interno dell'enzima attraverso una sorta di canale. Numerosi FANS tradizionali, come l'ibuprofene, determinano un ingombro che impedisce all'aspirina di percorrere questo canale, e di acetilare l'enzima (Fig. 9). La conseguenza di questa interazione è la perdita dell'attività antiplastrinica dell'aspirina e l'aumento del rischio aterotrombotico.

I FANS che inibiscono l'azione dell'aspirina sono l'ibuprofene, il naproxene, la nimesulide, l'oxaprozin, il piroxicam, il dipirone¹⁵. Non interferiscono con l'azione antitrombotica dell'aspirina l'etoricoxib, il diclofenac, il ketorolac e il paracetamolo¹⁵. Controverso è il giudizio sul celecoxib che in alcuni articoli risulta interferire^{15,16}, mentre un recente lavoro esclude questa evenienza¹⁷. La distinzione tra FANS che inibiscono o non inibiscono l'azione dell'aspirina non sembra tuttavia immediatamente utilizzabile clinicamente. Infatti, con l'eccezione del paracetamolo, i farmaci che non interfe-

riscono sull'inibizione della COX-1, sono anche quelli che inibiscono con maggiore potenza la COX-2 endoteliale, con il risultato di una drastica alterazione nell'equilibrio tra produzione di TXA₂ e PGI₂. Il ruolo della PGI₂ è probabilmente più importante di quello del TXA₂ per le molteplici funzioni che essa possiede nell'omeostasi vascolare¹⁸. I pazienti in trattamento con aspirina a basso dosaggio, beneficiano dell'inibizione della sintesi di TXA₂, solo se la quantità di PGI₂, che generalmente producono in maggiori quantità rispetto ai soggetti normali¹⁹, non viene alterata. In linea con ciò, non esistono solide evidenze che l'assunzione di aspirina a basso dosaggio mitighi il rischio CV legato all'assunzione di FANS e COXIB.

Paziente con dolore e profilassi antitrombotica con aspirina

Il dolore persistente e ricorrente che affligge decine di milioni di persone nel mondo è prevalentemente il dolore muscolo-scheletrico di natura infiammatoria, che riconosce nell'utilizzo di FANS e COXIB l'intervento terapeutico di riferimento. Il paziente anziano è più spesso interessato da dolore muscolo-scheletrico, ma anche da comorbidità CV che prevedono l'uso di aspirina a basso dosaggio, determinandosi una precisa controindicazione all'uso di quei FANS che interferiscono con l'azione dell'aspirina. In questi pazienti, anche il trattamento del dolore acuto, che accompagna una miriade di patologie infiammatorie, costituisce un problema poiché anche trattamenti molto

brevi possono interferire con l'azione antiplastrinica dell'aspirina. A tale proposito è stato suggerito che l'interazione farmacologica tra i FANS sopra menzionati e l'acido acetilsalicilico potrebbe essere superata somministrando l'aspirina 2 ore prima del FANS. Questo potrebbe forse essere vero per una singola somministrazione, ma quando questa associazione viene mantenuta per 2 o più giorni, a seconda dell'emivita del FANS, la dose residua del giorno prima è sufficiente a bloccare l'azione dell'aspirina il giorno dopo^{17,18,20}

L'ipotetico farmaco antinfiammatorio che potrebbe essere utilizzato nel trattamento di episodi di dolore acuto o ricorrente dovrebbe pertanto non interferire in alcun modo con l'azione dell'aspirina a basso dosaggio e inibire con una bassa o bassissima potenza la COX-2, con effetti comunque antinfiammatori e analgesici laddove la COX-2 è abbondantemente espressa, cioè nei tessuti infiammati, e un minimo impatto sulla COX-2 endoteliale. Un FANS con caratteristiche come queste è l'aspirina stessa, impiegata a dosaggi antinfiammatori, come 500 mg 3/die. Come detto, l'aspirina inibisce in maniera irreversibile anche la COX-2, con particolare riferimento a quella espressa da monociti e macrofagi, spiegandone in parte gli effetti analgesici e antinfiammatori. Infatti, le proprietà analgesiche e antinfiammatorie dell'aspirina sono anche collegate all'inibizione della COX-1, che è presente nelle cellule dell'infiammazione ed è responsabile delle fasi iniziali del processo, quando la COX-2 non è ancora espressa. Dosaggi antinfiammatori di aspirina provocheranno pertanto inibizione della COX-1 e della COX-2, ma con una potenza d'inibizione della COX-2 che è 60 volte inferiore rispetto alla COX-1, con un sostanziale risparmio dell'attività della COX-2 a livello endoteliale²¹. Una bassa potenza permette infatti l'inibizione solo dove i livelli di COX-2 sono elevati (tessuto infiammato) mentre l'inibizione è minima o assente quando i livelli di COX-2 sono ridotti (tessuto endoteliale). Gli studi clinici volti a identificare il dosaggio minimo efficace di aspirina nella profilassi antitrombotica, hanno esplorato dosaggi compresi tra 30 e 1500 mg/die. Tali studi hanno dimostrato che sebbene i dosaggi più bassi fossero da preferire per i minori effetti avversi gastro-intestinali, i

dosaggi più alti conservavano il profilo anti-trombotico atteso²²⁻²⁴. Quindi aspirina ad alti dosaggi non interferisce con l'attività antiaggregante, né d'altro canto è da attendersi un aumento dei sanguinamenti dovuto a un maggiore effetto dell'aspirina. Infatti, come già discusso in precedenza, l'azione antiaggregante dell'aspirina si ottiene solo quando l'inibizione della COX-1 piastrinica è quasi massimale e tale condizione si ottiene già a bassi dosaggi. L'efficacia analgesica dell'aspirina a dosaggi antinfiammatori è stata ben documentata da analisi sistematiche della letteratura. In una recente Cochrane, l'efficacia analgesica di una singola dose di aspirina compresa tra i 300 e i 1200 mg, con la maggioranza di soggetti che ricevevano 600/650 mg, è stata valutata nel dolore post-operatorio. Il 40% dei partecipanti presentavano una riduzione del dolore del 50%, rispetto al 15% del placebo, con una NNT di 4,2. Ai dosaggi di 600/650 mg non si osservavano differenze nell'incidenza di reazioni avverse tra trattati e placebo. Analogamente, l'aspirina rimane un farmaco di prima linea nelle cefalee primarie^{25,26}.

Pertanto, nel trattamento del dolore e dell'infiammazione, in pazienti che assumano acido acetilsalicilico a basso dosaggio per la profilassi antitrombotica, la somministrazione di aspirina alla dose di 500 mg, fino a 3/die, anche per più giorni successivi, ma non oltre i 7-10 giorni, sembra essere l'intervento terapeutico che meno impatta sul rischio CV. Ovviamente l'aumentato dosaggio può comportare un aumentato rischio a livello gastro-enterico che andrà opportunamente affrontato. Inoltre, in questi pazienti non è opportuno sospendere la normale assunzione di aspirina a bassi dosaggi, durante il trattamento con aspirina a dosi analgesiche e antinfiammatorie, per non generare confusione al momento della ripresa dell'usuale terapia antitrombotica e quindi ridurne l'aderenza terapeutica e alterandone potenzialmente l'efficacia.

Uso del naproxene nel trattamento del dolore e dell'infiammazione in pazienti in trattamento con aspirina a basso dosaggio

Nel caso in cui il paziente in trattamento con aspirina per la prevenzione antitrombotica non rispondesse in maniera soddisfacente in termini di analgesia e infiammazione

all'innalzamento della dose di acido acetilsalicilico, esistono altri FANS che potrebbero offrire margini di sicurezza CV accettabili? Come precedentemente anticipato, il naproxene è l'unico FANS che a causa della sua lunga emivita, mediamente 12-17 ore, è in grado, a determinati dosaggi e frequenze di somministrazione giornaliere, di inibire la COX-1 piastrinica in maniera sufficiente da provocare un effetto antitrombotico, anche se l'inibizione è reversibile²⁷. In altri termini, il naproxene è l'unico FANS che abbia un effetto bilanciato sull'inibizione della sintesi della PGI₂ e del TXA₂, con una potenziale diminuzione del rischio aterotrombotico associato al suo uso. Infatti alcuni trial clinici, con particolare riferimento allo studio VIGOR²⁸, hanno dimostrato che la somministrazione di 500 mg di naproxene 2/die era cardioprotettiva. La plausibilità di questa osservazione è stata confermata a livello farmacodinamico nei volontari sani, con la dimostrazione che il naproxene ai dosaggi dello studio VIGOR sopprime in maniera completa e persistente la sintesi di TXA₂ in maniera indistinguibile da 100 mg di aspirina²⁷. È stato successivamente dimostrato che naproxene anche a dosaggi più bassi (220 o 440 mg 2/die) conserva la capacità di inibire in maniera clinicamente significativa la sintesi piastrinica di TXA₂, sebbene con una certa variabilità individuale²⁹, che spiegherebbe i risultati fluttuanti che si sono osservati nei trial clinici, in cui il naproxene figurava come neutrale o lievemente cardioprotettivo.

Pertanto si potrebbe ipotizzare un uso di naproxene nel paziente facente uso di aspirina a bassi dosaggi. Tuttavia, il naproxene è un FANS che interferisce con l'azione antitrombotica dell'acido acetilsalicilico, ponendo il problema di quale dei due effetti, interferente sull'azione dell'aspirina o inibitorio sull'attività della COX-1 abbia la prevalenza. Un primo studio farmacodinamico condotto su volontari sani aveva chiaramente dimostrato che soggetti trattati per 6 giorni con aspirina 100 mg e con naproxene 500 mg 2/die, indipendentemente se al mattino l'aspirina venisse somministrata prima o dopo il naproxene, non presentavano alcuna interferenza sull'inibizione della sintesi di TXA₂, sebbene l'interferenza fosse evidenziabile in vitro³⁰. Un recente lavoro¹⁷ che ha analizzato l'interferenza di naproxene 500 mg,

ibuprofene 600 mg e celecoxib 200 mg sull'attività antiplastrinica di 325 mg di aspirina, ha sostanzialmente confermato questi dati, evidenziando il duplice comportamento di naproxene. Infatti, mentre è assolutamente chiara l'interferenza del naproxene sull'acetilazione della COX-1 da parte dell'aspirina, comparabile a quella dell'ibuprofene, molto diverso è l'effetto sull'inibizione piastrinica. Infatti due test di aggregazione piastrinica non dimostrano un'interferenza del naproxene sull'azione dell'aspirina, mentre il dosaggio serico del metabolita del TXA₂, espressione dell'attività sintetica della COX-1, dimostra solo un modesto aumento di concentrazione, neanche comparabile a quello determinato dall'ibuprofene. Tutti questi dati chiaramente confermano che se da un lato naproxene interferisce con l'azione acetilante dell'aspirina, è comunque in grado di inibire indipendentemente l'attività della COX-1 piastrinica nella sintesi del TXA₂ a livelli clinicamente significativi.

L'interazione farmacologica tra naproxene e aspirina a basso dosaggio è stata anche studiata a dosaggi OTC di naproxene³¹. Lo studio è stato condotto su volontari sani ai quali veniva somministrata aspirina 81 mg e naproxene 220 mg 3/die, per 5 giorni. Nei giorni di trattamento concomitante, nessuno dei 12 pazienti presentava variazioni dell'inibizione della sintesi di TXA₂.

Conclusioni e raccomandazioni

Il paziente in terapia con aspirina a basso dosaggio è bene che riceva dal suo medico curante la raccomandazione di non utilizzare né con auto-prescrizione, né con automedicazione farmaci antinfiammatori non steroidei.

Il medico che si trova di fronte alla necessità di controllare episodi di dolore acuto o ricorrente di natura infiammatoria può scegliere alcune strategie analgesiche a bassissimo impatto sul rischio aterotrombotico: l'incremento della dose dell'aspirina a 500 mg, fino a 3/die, oppure, in sub-ordine, l'utilizzazione di naproxene 220 mg 3/die. In entrambe i casi le terapie non dovrebbero superare i 7-10 giorni e la gastroprotezione potrebbe essere presa in considerazione, se non già attuata. Per un

corretto trattamento del dolore ricorrente, è opportuno utilizzare le 3 somministrazioni giornaliere di aspirina, ma l'uso saltuario non impatta sul rischio CV. Nel caso di un uso saltuario e sporadico è possibile utilizzare ibuprofene o naproxene, ma è opportuno posticipare la singola dose a due ore dopo l'assunzione di aspirina. Nel caso di dosi ripetute per più giorni, l'ordine di somministrazione non ha più alcun significato clinico, ma il farmaco che si è dimostrato dare più garanzie è il naproxene che è essenziale venga assunto tre volte al giorno, ogni 8 ore, per sfruttare pienamente le proprietà inibitorie sulla COX-1. L'uso di singole dosi per più giorni è assolutamente controindicata, poiché non è garantito l'effetto bilanciato del naproxene e il rischio aterotrombotico potrebbe aumentare. È importante ricordare che nel paziente con scompenso cardiaco cronico e insufficienza renale con GFR < 30 ml, l'effetto di tutti i FANS sulle COX renali, con l'esclusione dell'aspirina a bassi dosaggi, ha comunque un effetto negativo che potrebbe precipitare un quadro clinico anche stabile. Pertanto nei pazienti a rischio di scompenso cardiaco e con insufficienza renale ogni tipo di FANS resta controindicato e tutte le considerazioni fatte non si applicano a questa tipologia di paziente. È infine opportuno ricordare che a scopo analgesico, ma non antinfiammatorio, è possibile somministrare paracetamolo che come visto non interferisce con l'azione dell'aspirina a dosaggi antiplastrinici.

Bibliografia

- Koleva D, Krulichova I, Bertolini G, et al. *Pain in primary care: an Italian survey*. Eur J Public Health 2005;15:475-9.
- Trifirò G, Sessa E, Mazzaglia G, et al. *Tramadol prescribing pattern among Italian general practitioners: a population based study*. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2004;1(Suppl 1):A397.
- Piccoliori G, Pecchioli S, Sessa E, et al. *Italian Pain reSearch: una ricerca osservazionale in Medicina Generale sulla gestione del dolore moderato-severo acuto e cronico*. Rivista SIMG 2009;(3):7-14.
- Bonezzi C, Caputi AP, Lora Aprile P, et al. *Il "metodo" per la diagnosi e la terapia del dolore (in cap. V: Approccio al paziente)*. In: *Il dolore cronico in Medicina Generale*. Roma: AGENAS 2013, pp. 37-66.
- Ogawa H, Nakayama M, Morimoto et al.; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. *Low-dose Aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial*. JAMA 2008;300:2134-41.
- Report VII - Health Search 2011-2012. Istituto di Ricerca della Società Italiana della Medicina Generale e delle Cure Primarie. www.healthsearch.it/report.
- Smith WL, Urade Y, Jakobsson PJ. *Enzymes of the cyclooxygenase pathways of prostanoïd biosynthesis*. Chem Rev 2011;111:5821-65.
- Fornasari D. *Pain mechanisms in patients with chronic pain*. Clin Drug Investig 2012;32(Suppl 1):45-52.
- Mackenzie IS, Coughtrie MW, MacDonald TM, et al. *Antiplatelet drug interactions*. J Intern Med 2010;268:516-29.
- Brune K, Patrignani P. *New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs*. J Pain Res 2015;8:105-18.
- Patrignani P, Patrono C. *Cyclooxygenase inhibitors: from pharmacology to clinical read-outs*. Biochim Biophys Acta 2015;1851:422-32.
- Patrono C. *The multifaceted clinical readouts of platelet inhibition by low-dose aspirin*. J Am Coll Cardiol 2015;66:74-85.
- García Rodríguez LA, Tacconelli S, Patrignani P. *Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population*. J Am Coll Cardiol 2008;52:1628-36.
- Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. *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.
- Saxena A, Balaramnavar VM, Hohlfeld T, et al. *Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets*. Eur J Pharmacol 2013;721:215-24.
- Rimon G, Sidhu RS, Lauver DA, et al. *Coxibs interfere with the action of aspirin by binding tightly to one monomer of cyclooxygenase-1*. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107:28-33.
- Li X, Fries S, Li R, et al. *Differential impairment of aspirin-dependent platelet cyclooxygenase acetylation by nonsteroidal antiinflammatory drugs*. Proc Natl Acad Sci USA 2014;111:16830-5.
- Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. *Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities*. J Clin Invest 2006;116:4-15.
- FitzGerald GA, Smith B, Pedersen AK, et al. *Increased prostacyclin biosynthesis in patients with severe atherosclerosis and platelet activation*. N Engl J Med 1984;310:1065-8.
- Grosser T, Ricciotti E, FitzGerald GA. *The cardiovascular pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Trends Pharmacol Sci 2017;38:733-48.
- Patrono C, Baigent C. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the heart*. Circulation 2014;129:907-16.
- Patrono C, Collier B, Dalen JE, et al. *Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects*. Chest 2001;119(1 Suppl):39S-63.
- Patrono C. *Aspirin as an antiplatelet drug*. N Engl J Med 1994;330:1287-94.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. *Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients*. BMJ 1994;308:81-106.
- Lecchi M, D'Alonzo L, Negro A, et al. *Pharmacokinetics and safety of a new aspirin formulation for the acute treatment of primary headaches*. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2014;10:1381-95.
- Derry S, Moore RA. *Single dose oral aspirin for acute postoperative pain in adults*. Cochrane Database Syst Rev 2012;(4):CD002067.
- 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.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al.; VIGOR Study Group. *Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis*. VIGOR Study Group. N Engl J Med 2000;343:1520-8.
- Capone ML, Tacconelli S, Sciuilli MG, et al. *Human pharmacology of naproxen sodium*. J Pharmacol Exp Ther 2007;322:453-60.
- Capone ML, Sciuilli MG, Tacconelli S, et al. *Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects*. J Am Coll Cardiol 2005;45:1295-301.
- 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.