



# GLI ANTI-IFIAMMATORI: FANS E COXIB

di Chiara Chiodini  
Farmacista

**Ancora insoddisfacente il profilo di sicurezza dei Coxib, che accanto ad una minore tossicità gastrointestinale hanno evidenziato maggiori rischi cardiovascolari**

**I** Fans "tradizionali", o farmaci anti-infiammatori a struttura non steroidea, sono tra i farmaci di più largo impiego nel mondo (5% del totale), ma da soli sono implicati nel 25% dei rapporti di farmacovigilanza. La gastrolesività rappresenta uno tra gli effetti indesiderati più comuni nel loro impiego nella pratica clinica: una incidenza di ulcere gastriche nel 15% dei pazienti che ne fanno uso cronico, di ulcere duodenali nel 5%, di complicanze gravi nel 2% (sanguinamento, perforazione o occlusione) che costituiscono eventi clinici indesiderati epidemiologicamente rilevanti e con possibili esiti fatali.

Sulla base della loro scarsa tollerabilità, della elevata fre-

quenza di interruzione dei trattamenti, della difficoltà ad effettuare trattamenti prolungati di mesi con i Fans, si è arrivati alla teorizzazione e alla commercializzazione di un'altra classe farmacologica, quella dei Coxib, che, pur avendo efficacia paragonabile a quella dei Fans tradizionalmente detti, possono essere utilizzati preferibilmente in trattamenti prolungati, senza per questo causare danni alla mucosa gastrica. La raccomandazione riguardo al loro utilizzo si fondava, oltre che sulla documentata efficacia antinfiammatoria ed analgesica dei Coxib, anche su un miglior profilo di tollerabilità generale, come risultava dalle evidenze della letteratura disponibili fino al 2003.

## Il meccanismo d'azione

I Coxib agiscono sui recettori della cicloossigenasi 2 (COX2). Questi recettori si attivano nel corso di episodi infiammatori. Per contro, essi non agiscono sui recettori della cicloossigenasi 1 (COX1), come invece fanno gli antinfiammatori tradizionali. L'azione su questi ultimi recettori blocca i processi di riparazione della mucosa gastroenterica rendendo i Coxib meno gastrolesivi degli antinfiammatori tradizionali.

Dal punto di vista farmacologico, i Fans tradizionali, attraverso l'inibizione concomitante delle cicloossigenasi, determinano inibizione sia della prostaciclina di derivazione endoteliale sia del trombossano di derivazione piastrinica. Invece i Coxib, agendo solo sulla COX-2, inibiscono la prostaciclina lasciando inalterata la sintesi del trombossano, spostando la bilancia coagulativa verso una condizione trombofilica. Al contrario, per i Fans tradizionali si sarebbe potuto ipotizzare, in teoria, un effetto protettivo sul rischio cardiovascolare, grazie all'effetto inibitorio sia della prostaciclina che del trombossano.

Qualche perplessità è poi emersa nel corso di studi clinici riguardante la potenza antinfiammatoria e analgesica dei Coxib rispetto ai Fans tradizionali, che risultava essere molto simile. Quella di una minore efficacia analgesica rispetto ai Fans tradizionali sembrava essere il tallone di Achille dei Coxib di prima generazione; si trattava di una opinione non suffragata dalla medicina delle evidenze, ma era suggerita dal-

la pratica clinica e trovava conferma nella ricerca di nuove molecole della classe, etoricoxib, valdecoxib, lumiracoxib, cosiddette di seconda generazione, progettate per potenziarne l'efficacia antinfiammatoria e analgesica rispetto a quelle cosiddette di prima generazione, celecoxib e rofecoxib. Le nuove molecole, pur migliorando sul piano sperimentale il profilo di efficacia antinfiammatoria e analgesica, condividevano con le "vecchie" molecole il "profilo di classe" e quindi il profilo di tossicità.

Nonostante il consenso della classe medica nel privilegiare l'utilizzo dei Coxib nella pratica clinica, nell'ottobre 2004, sulla base dei risultati di uno studio basato sulla prevenzione del cancro del colon, il rofecoxib veniva ritirato dal mercato dalla casa produttrice per l'evidenza di incremento significativo del rischio cardiovascolare dopo il 18° mese nei soggetti trattati. Tale evento, di risonanza mondiale, accendeva un aspro dibattito sul rischio vascolare correlato indiscriminatamente all'uso dell'intera classe dei Coxib.

## Eventi cardiovascolari

Due sono gli studi clinici fondamentali che hanno esaminato comparativamente efficacia e tollerabilità dei primi due Coxib: lo studio CLASS, che ha comparato il celecoxib con ibuprofen e diclofenac, e lo studio VIGOR, che ha comparato rofecoxib con naprossene. In questi studi ambedue i Coxib, secondo il parere dei ricercatori, hanno dimostrato una efficacia analoga e una minore tossicità ga-

strointestinale rispetto ai Fans non selettivi prescelti. Purtroppo entrambi gli studi presentano problemi di interpretazione che mettono in discussione questa conclusione. Attualmente, la prescrizione dei farmaci antinfiammatori non steroidei a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni patologiche: artropatie su base connettivica, osteoartrosi in fase algica o infiammatoria, dolore neoplastico e attacco acuto di gotta.

Tra gli inibitori selettivi della cicloossigenasi, celecoxib è registrato in Italia per il trattamento sintomatico dell'artrosi e dell'artrite reumatoide. Il rofecoxib, in precedenza autorizzato per il trattamento sintomatico dell'artrosi e dell'artrite reumatoide, è stato ritirato dal commercio a livello mondiale a causa di un aumento del rischio di eventi gravi cardiovascolari e trombotici (tra cui infarto del miocardio e ictus). L'etoricoxib è registrato per il trattamento sintomatico di artrosi, artrite reumatoide, disturbi muscolo-scheletrici cronici, gotta acuta, dismenorrea e odontalgie.

Il valdecoxib, che era registrato in Italia per il trattamento sintomatico dell'artrosi, dell'artrite reumatoide e della dismenorrea, è stato successivamente ritirato dal commercio in tutta Europa a causa di un aumentato rischio di eventi trombotici vascolari (infarto) e di reazioni avverse cutanee gravi.

La questione-Coxib ha avuto una ampia eco a livello mondiale e la riduzione di spesa e dei volumi prescrittivi che si è verificata nel corso degli ultimi tre anni per i farmaci del sistema muscolo-scheletrico è fondamentalmente correlata al ritiro



(rofecoxib e valdecoxib) e alla riduzione di prescrizione dei Coxib. Complessivamente, la spesa per i Coxib è diminuita del 68.5%. I Fans non selettivi hanno registrato un lieve incremento (+3%) sia della spesa che dei volumi prescrittivi.

## Conclusioni

Alla luce di quanto sopra esposto appare chiaro come i dubbi avanzati sul profilo di sicurezza cardiovascolare dei Coxib appaiano tutt'altro che infondati e richiedano un riesame complessivo del rapporto rischio/beneficio di tutti i Coxib nonché di alcuni Fans tradizionali. Rimane ancora aperta la questione se il rischio di complicanze cardiovascolari sia un effetto di classe correlato al meccanismo d'azione di questa categoria di farmaci, quesito importante alla luce della immissione in commercio di nuovi Coxib.

Infine il complessivo profilo di sicurezza dato dal rapporto tra tossicità gastrointestinale e rischio cardiovascolare appare ancora insoddisfacente. Risulta prudente perciò riservarne l'impiego al trattamento di pazienti che sono ad "alto rischio" per effetti avversi gravi gastrointestinali e che non sono a rischio cardiovascolare elevato. Questo in attesa che studi di grandi dimensioni randomizzati di confronto tra i vari farmaci, aventi come end-point terapeutici significativi l'incidenza delle ulcere complicate e degli eventi trombotici gravi cardiovascolari possano chiarire il reale rapporto rischio/beneficio di questi farmaci che rimane a tutt'oggi ancora incerto.

# RILASTIL®

## DERMOSOLARE

## Campagna Solari 2007

### PRODOTTI

15 referenze per una linea completa  
2 prodotti dedicati al bambino



### MATERIALI

Sito internet dedicato:  
[www.solesalute.it](http://www.solesalute.it)

Per personalizzare il punto vendita:  
espositore da terra  
espositori da banco  
materiali POP e gadget  
materiale informativo



### PROMOTION

Informazione medica  
Diffusa campagna stampa



### QUALITÀ

Istituto Ganassini