

Farmaci Antiinfiammatori Non Steroidei e rischio di eventi cardiovascolari: evidenze dalla letteratura e implicazioni per la pratica clinica

Nonsteroid anti-inflammatory drugs (NSAID) and risk of cardiovascular events. Literature review and clinical implications

Pier Luigi Temporelli¹, Giovanni Battista Zito², Roberto Franco Pedretti³,
Francesco Iachini Belisarii⁴, Giuseppe Putortì⁵, Pompilio Faggiano⁶
a nome di Gruppo Italiano di Cardiologia Preventiva e Riabilitativa (GICR-IACPR)
e Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali (ARCA)

ABSTRACT: *Nonsteroid anti-inflammatory drugs (NSAID) and risk of cardiovascular events. Literature review and clinical implications. P.L. Temporelli, G.B. Zito, R.F. Pedretti, F. Iachini Belisarii, G. Putortì, P. Faggiano a nome di Gruppo Italiano di Cardiologia Preventiva e Riabilitativa (GICR-IACPR) e Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali (ARCA).*

Non steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are largely used for treatment of acute and chronic pain, even for long periods of time (months or years). While it is known that their use is frequently associated with gastrointestinal damage, including major bleedings from peptic ulcer, the risk of cardiovascular events related to NSAID has received much less attention. However, there is a large body of evidence showing that NSAIDs (both "traditional", such as diclofenac or indobufen, and selective

cyclooxygenase inhibitors, COX-2) are associated with a significant increase of risk of cardiovascular events, both fatal and nonfatal. Consequently, several options have been proposed for the treatment of pain, including the use of analgesic drugs with different mechanisms of action, such as the opiates. Of interest, the Italian Drug Agency (AIFA) published a few years ago a warning (Nota 66) on the careful prescription of NSAIDs in patients with overt heart disease, such as coronary artery disease and heart failure.

Aim of this paper is to present the current status of knowledge on the proper use of NSAIDs and other analgesic drugs in the management of acute and chronic pain.

Keywords: non steroid anti-inflammatory drugs, opiates, acute pain, chronic pain.

Monaldi Arch Chest Dis 2014; 82: 165-170.

¹ Divisione di Cardiologia Riabilitativa, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Istituto Scientifico di Veruno.

² Ambulatorio di Cardiologia ASL Napoli 3 Sud - Pompei.

³ UO di Cardiologia Riabilitativa, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Istituto Scientifico di Tradate.

⁴ Ambulatorio di Cardiologia AUSL di Pescara.

⁵ Ambulatorio di Cardiologia ASP Reggio Calabria.

⁶ UO Cardiologia, Spedali Civili di Brescia.

Corresponding author: Dr. Pier Luigi Temporelli; Divisione di Cardiologia Riabilitativa, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Istituto Scientifico di Veruno; Via Per Revislate 13; 28010 Veruno (NO), Italy; E-mail address: pierluigi.temporelli@fsm.it

Introduzione

Paracetamolo e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS, comprensivi degli inibitori selettivi della Cicloossigenasi-2 o COXIB) sono gli analgesici maggiormente utilizzati per il trattamento del dolore acuto e cronico a livello internazionale, soprattutto in Italia. Nonostante questi farmaci siano efficaci nell'alleviare la sintomatologia dolorosa nelle malattie reumatiche e nelle affezioni dell'apparato muscolo-scheletrico, il loro impiego si associa a importanti effetti collaterali tra i quali gastrolesività, aumento del rischio cardiovascolare, danno epatico e nefrotossicità.

Secondo il rapporto OSMED, nel 2011 il 6% dei soggetti ad alto rischio gastroenterico (ossia con due o più dei seguenti fattori di rischio gastroenterico: età > 75 anni, storia di ulcera peptica gastroduodenale,

uso concomitante di anticoagulanti, uso concomitante di corticosteroidi sistemici) è risultato esposto a FANS per più di 90 giorni, con ampia variabilità da Regione e Regione [1]. Per quanto riguarda i pazienti con malattie cardiovascolari (in particolare aterosclerosi coronarica o cerebrale), il 3,7% ha assunto FANS per più di 90 giorni [1]. Uno studio italiano che ha coinvolto 546 pazienti con artrite reumatoide e 508 con osteoartrite ha evidenziato l'impiego concomitante di più FANS (sia da banco sia soggetti a prescrizione) nel 39,5% e nel 47% dei casi, rispettivamente [2]. In circa il 20% dei pazienti di entrambi i gruppi, la ragione che ha portato a utilizzare un FANS aggiuntivo era il controllo inadeguato del dolore.

Nel corso dell'ultimo decennio, la potenziale tossicità cardiovascolare (CV) di questi farmaci, soprattutto dopo l'introduzione dei COXIB, ha dato il

via a una notevole attività di ridefinizione del profilo di beneficio/rischio dell'utilizzo di FANS e altri analgesici, come il paracetamolo [3, 4].

Effetti indotti dall'inibizione della COX

I FANS esercitano la loro azione antinfiammatoria e analgesica attraverso l'inibizione della cicloossigenasi (COX), un enzima responsabile della sintesi di prostaglandine pro-infiammatorie coinvolte nella mediazione del dolore. Sono state caratterizzate due isoforme dell'enzima, la COX-1, un enzima costitutivo, ubiquitario, con un ruolo rilevante nella sintesi di prostanoidi coinvolti nella modulazione di funzioni omeostatiche a livello gastrointestinale, piastrinico, renale e del sistema nervoso centrale e periferico, e la COX-2, un enzima prevalentemente inducibile [5]. Le tipiche manifestazioni del processo infiammatorio – vasodilatazione, edema e iperalgesia – sono provocate principalmente dall'induzione da parte di stimoli pro-infiammatori dell'espressione della COX-2 in monociti/macrofagi, fibroblasti e cellule endoteliali. Quindi, sia gli effetti terapeutici sia molti degli effetti collaterali dei FANS sono causati da un comune meccanismo d'azione: l'inibizione della sintesi di prostanoidi catalizzata rispettivamente dalla COX-2 e dalla COX-1 [5].

Se per i FANS tradizionali e COXIB è nota l'attività competitiva con l'acido arachidonico a livello della cicloossigenasi, il meccanismo d'azione del paracetamolo a livello tissutale e del sistema nervoso nell'inibizione della sintesi dei vari prostanoidi è ancora controverso (possibile sua azione di riduzione delle perossidasi e di sequestro del radicale responsabile della propagazione delle reazioni delle ultime cicloossigenasi) [6]. Le caratteristiche delle due isoforme della COX hanno portato allo sviluppo di inibitori selettivi della COX-2, i COXIB, introdotti a fine secolo scorso allo scopo di limitare la tossicità gastroenterica dei FANS tradizionali. La promessa di una migliore tollerabilità gastroenterica è stata in parte mantenuta, ma l'impiego di COXIB si è associato ad eventi cardiovascolari seri che hanno portato al ritiro dal commercio di rofeCOXIB e valdeCOXIB e ad una importante attività di revisione della sicurezza di altri COXIB nonché degli stessi FANS tradizionali [7].

FANS e rischio cardiovascolare

Gli effetti dei FANS sul sistema CV sono stati ampiamente studiati. Una metanalisi del 2006 su 138 studi randomizzati che hanno confrontato un COXIB a placebo o a un FANS tradizionale, su un totale di 145373 pazienti, ha evidenziato un incremento del 42% nell'incidenza di eventi vascolari maggiori nei pazienti trattati con un COXIB rispetto ai pazienti trattati con placebo [8]. L'incremento del rischio di infarto miocardico nei pazienti trattati con un COXIB è risultato quasi doppio rispetto a quelli trattati con placebo (rispettivamente, 0,6%/anno Vs 0,3%/anno, $p = 0,0003$). Non sono emerse differenze significative nell'incidenza di eventi vascolari severi tra COXIB e FANS tradizionali, con l'eccezione di naprossene che ha mostrato da questo punto di vista un profilo meno sfavorevole [8].

Il fatto che anche i FANS tradizionali possano associarsi a un aumento del rischio CV è emerso anche da una analisi condotta utilizzando i dati dei registri amministrativi del Sistema Sanitario danese [9, 10]. Lo studio ha incluso oltre 58000 pazienti ospedalizzati per un primo infarto miocardico tra il 1995 ed il 2002, ha valutato il loro rischio di morte o reospedalizzazione e ha analizzato i dati relativi all'eventuale prescrizione di FANS. Dall'analisi è emerso un incremento del rischio di mortalità associato all'impiego di celeCOXIB o rofeCOXIB più che raddoppiato. Anche i FANS non selettivi sono risultati associati a un rischio aumentato di mortalità (aumento del rischio da 1,5 a 2,4 volte), con una chiara relazione dose-risposta. Tuttavia, il risultato forse più sorprendente e preoccupante di questo studio è stata la durata relativamente corta dei trattamenti analizzati, in genere inferiore a 1 mese. Quindi, secondo questi risultati anche l'impiego di FANS per periodi relativamente brevi si associa a un rischio sostanziale di mortalità o reinfarto miocardico in pazienti con un precedente infarto.

Gli stessi autori hanno in seguito analizzato l'effetto della durata del trattamento con FANS sul rischio CV in oltre 80.000 pazienti con infarto miocardico pregresso [11], il 42,3% dei quali era stato trattato con FANS durante follow-up. Il trattamento con FANS ha comportato un aumento del rischio di morte o di reinfarto (HR, 1,45; IC 95%: 1,29-1,62) all'inizio del trattamento che si è mantenuto nel corso del trattamento. L'analisi ha dimostrato che diclofenac era associato al rischio più elevato (HR 3,26, IC95%: 2,57-3,86) di morte/infarto miocardico già nei primi 7 giorni di trattamento. Per tutti i FANS testati, il rischio è risultato indipendente dalla durata del trattamento, ed è stato riscontrato immediatamente (diclofenac) o poco dopo l'avvio del trattamento (ibuprofen, rofeCOXIB), mettendo in dubbio il concetto molto diffuso secondo il quale i FANS sarebbero sicuri nel trattamento di breve durata (1 settimana). Infine, sempre dall'analisi dei registri amministrativi danesi è risultato che l'impiego di rofeCOXIB e diclofenac aumenta il rischio di malattie cardiovascolari e di morte per eventi cardiovascolari anche nei pazienti sani senza patologie cardiovascolari pregresse [12].

Un aumento del rischio CV associato all'impiego di FANS è emerso anche dall'analisi sistematica di studi osservazionali controllati in un contesto di pratica clinica (23 studi per un totale di 86.193 casi con eventi cardiovascolari e almeno 528.000 controlli) [13]. È stato dimostrato che il trattamento con inibitori delle cicloossigenasi espone i pazienti a basso rischio CV allo stesso aumento di probabilità di un evento avverso dei pazienti con un importante livello di rischio preesistente. L'analisi ha anche confermato che il rischio aumenta già durante il primo mese di trattamento.

Una più recente metanalisi ha incluso 280 trial di FANS versus placebo (124.513 pazienti) e 474 trial di confronto tra FANS (229.296 pazienti) [14]. Con i COXIB o con diclofenac gli eventi vascolari maggiori (infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, o morte vascolare) sono aumentati di circa un terzo rispetto al placebo (rate ratio rispettivamente $p = 0,0009$ e $p = 0,0036$), un incremento dovuto prin-

cialmente all'aumento degli eventi coronarici maggiori. Anche ibuprofene si è associato a un aumento significativo degli eventi coronarici maggiori ($p = 0,0253$). Naprossene invece non si è associato a un aumento significativo degli eventi vascolari maggiori. Il rischio di scompenso cardiaco è risultato raddoppiato con tutti i FANS, naprossene incluso. Infine, tutti i FANS e COXIB, si sono associati a un aumento delle complicazioni gastroenteriche (COXIB, $p = 0,0070$; diclofenac, $p = 0,0106$; ibuprofene, $p < 0,0001$; naprossene, $p < 0,0001$). Quindi, i rischi vascolari di diclofenac ad alti dosaggi, e probabilmente di ibuprofene, sono paragonabili a quelli dei COXIB, mentre naprossene si associa a un minore rischio vascolare.

Se per i FANS gli eventi avversi a livello gastrico, cardiaco e renale si configurano come possibile tossicità di classe, recenti studi clinici hanno fatto emergere anche per paracetamolo un profilo di efficacia e sicurezza non confortante [3, 15]. In particolare, uno studio clinico randomizzato ha confrontato efficacia e sicurezza di ibuprofene e paracetamolo (singolarmente o in associazione a due diversi dosaggi) in pazienti con dolore cronico osteoarticolare [3]. A fronte di un modesto beneficio a breve termine sul dolore, il dosaggio di 3 g/die di paracetamolo ha causato anemia (≥1 g/dl) da verosimile sanguinamento gastroenteriale occulto e di entità simile a quella riscontrata nei pazienti in terapia con 1200 mg/die di ibuprofene, e l'associazione dei due farmaci ha determinato effetti additivi. È necessario quindi riconsiderare con maggiore cautela sia l'associazione di paracetamolo e ibuprofene sia l'utilizzo del solo paracetamolo, poiché oltre a non essere sufficientemente efficace, può provocare eventi avversi, soprattutto a livello epatico, anche fatali. Per tale motivo la *Food and Drug Administration* nel Gennaio 2014 ha limitato il dosaggio di paracetamolo a 325 mg per unità posologica associativa e ha emanato un *warning* sul rischio di danno epatico grave e di reazioni allergiche correlati al farmaco [16]. D'altro canto, anche per il paracetamolo è stato documentato l'aumentato rischio di eventi cardiovascolari maggiori [17].

Meccanismi alla base degli effetti deleteri dei FANS

Le ragioni che possono spiegare gli effetti negative dei FANS sul sistema CV sono molteplici [18]. In primo luogo è stato dimostrato un effetto di sbilanciamento sull'equilibrio protrombotico/antitrombotico a favore della trombosi. Inoltre, con i COXIB in particolare, viene perso l'effetto protettivo della COX-2 «upregulation» nel contesto dell'ischemia e soprattutto dell'infarto miocardico, con conseguente tendenza a maggior estensione infartuale e maggior assottigliamento di parete nella zona infartuata.

I FANS riducono fortemente l'azione anti-aggregante piastrinica di ASA [19] e aumentano la non-aderenza alla terapia antitrombotica con conseguente aumento del rischio di infarto [20].

Ancora, i FANS determinano incremento della ritenzione di sodio ed acqua, che possono condurre ad ipertensione, o aggravarla, edema e sviluppo di scompenso cardiaco congestizio, specie negli an-

ziani. In questo setting è stato da tempo sottolineato come il rischio di sviluppo di scompenso cardiaco da FANS superi il rischio di danno a livello gastroenteriale [21]. Infine, il rischio di sviluppare insufficienza renale aumenta sensibilmente in pazienti che assumono diuretici e ACE-inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina, anche in questo caso in modo particolare se anziani [22, 23].

La nota 66 dell'AIFA

Le evidenze che dimostrano come l'utilizzo di FANS si associa ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari hanno reso necessaria una riconsiderazione sostanziale dell'approccio alla terapia analgesica, soprattutto nei soggetti a rischio come il paziente cardiopatico. A questo scopo, ma anche con l'obiettivo di migliorare l'appropriatezza terapeutica e garantire a tutti i pazienti cure adeguate in linea con quanto stabilito dalla Legge 38/2010 sulla terapia del dolore [24], l'Agenzia Italiana del Farmaco ha aggiornato nel 2012 la Nota 66 [25]. Secondo la Nota 66, **i FANS devono essere utilizzati alla dose minima efficace per il periodo più breve possibile**. Sempre secondo la Nota 66, tutti i FANS sono associati a tossicità gastroenteriale grave ed il rischio maggiore è per gli anziani. La Nota 66 ribadisce inoltre la raccomandazione di **non utilizzare più di un FANS alla volta** e sottolinea il fatto che tutti i FANS, COXIB compresi, sono controindicati nei soggetti con ulcera peptica. **Tutti i FANS sono controindicati nello scompenso cardiaco grave. I COXIB sono controindicati nella cardiopatia ischemica, nelle patologie cerebrovascolari, nelle patologie arteriose periferiche e nello scompenso cardiaco moderato e grave. Infine, i COXIB devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con storia di insufficienza cardiaca, disfunzioni del ventricolo sinistro o ipertensione, così come in caso di edema per cause diverse e in presenza di fattori di rischio cardiovascolare**. Dal 2013, la Scheda Tecnica di etoricoxib riporta la controindicazione all'uso del farmaco in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia NYHA II-IV, o con ipertensione arteriosa non controllata adeguatamente, o con cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale. In aggiunta, **la Circolare AIFA del 16/07/13** controindica l'uso di **diclofenac in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia accertata, cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e malattie cerebrovascolari** [26]. Questa Circolare raccomanda inoltre che il trattamento con diclofenac venga iniziato dopo l'attenta valutazione dei fattori di rischio di eventi cardiovascolari come ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito e fumo.

Linee guida e scala WHO: verso un approccio al dolore "two steps"

La scala analgesica della *World Health Organization* prevede uno schema di trattamento sequenziale e progressivo secondo cui i farmaci sono suddivisi in base alla potenza analgesica in tre gradini: per il dolore di lieve intensità sono indicati i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS, COXIB) e/o paracetamolo (I gradino); il dolore di intensità da

lieve a moderata può essere trattato con oppioidi deboli (farmaci del II gradino, rappresentati in Italia da tramadolo e codeina) associati o meno a FANS e/o paracetamolo, mentre per il dolore di intensità da moderata a severa sono raccomandati oppioidi forti (farmaci del III gradino, quali morfina, ossicodone, idromorfone, tapentadolo, fentanyl, buprenorfina), associati o meno a FANS e/o paracetamolo. Per ogni grado di intensità del dolore è possibile l'impiego di farmaci adiuvanti che possono contribuire a ridurre il dolore, quali gli steroidi, gli antidepressivi ed anticonvulsivanti e i bifosfonati [27].

Messa a punto nel 1986 e rivista nel 1996, per quasi trent'anni la scala WHO ha costituito il punto di riferimento nella gestione del dolore non soltanto oncologico, ma anche benigno, nonostante il crescente numero di evidenze che ne contestavano la validità e i vari tentativi da parte della comunità scientifica di modificare l'approccio sequenziale al dolore cronico [28]. Molti autori hanno addirittura proposto l'abolizione del secondo gradino, a favore di una strategia "innovativa" che escluda gli oppiacei deboli dal trattamento del dolore, in ragione dell'ottenimento di una maggiore efficacia antalgica con bassi dosaggi di oppiacei forti, a fronte di un minor incidenza di effetti collaterali [29, 30]. Tentativi che soltanto nel 2012 hanno avuto una risposta concreta da parte delle Società scientifiche con la pubblicazione della Linee guida EAPC, AIOM ed ESMO che hanno aperto lo scenario al passaggio da una strategia "three steps" a un approccio "two steps" al dolore cronico (Figura 1).

Le linee guida infatti, accanto alla ormai consolidata raccomandazione di riservare i farmaci del I gradino solo a trattamenti di breve durata, suggeriscono di utilizzare gli analgesici del III gradino a basse dosi in alternativa ai farmaci del II gradino, estendendo di fatto l'impiego degli oppiacei forti anche al dolore moderato [Tabella 1].

Il rationale di tale cambiamento risiede nella mancanza di dati certi in merito all'efficacia degli oppiacei deboli nel dolore cronico e all'assenza di significative differenze di efficacia tra oppiacei deboli e farmaci del I gradino [27, 28]. Inoltre, l'efficacia del II gradino per la maggior parte dei pazienti ha una durata limitata a 30-40 giorni e dopo tale periodo si rende comunque necessario il passaggio agli oppiacei forti [28].

Oltre alla perdita di efficacia, gli oppiacei deboli presentano un caratteristico "effetto tetto" (nessun aumento di efficacia oltre un certo dosaggio, oltre il quale aumentano invece solo gli effetti collaterali). Al contrario, alcuni studi hanno dimostrato che in pazienti naïve agli oppioidi, un migliore controllo del dolore può essere raggiunto con basse dosi di oppiacei forti [30-32].

Il suggerimento delle nuove Linee Guida di "saltare il II gradino WHO" vale a maggior ragione nel paziente anziano, notoriamente fragile per la presenza di comorbidità e in politerapia. In questi pazienti l'utilizzo tempestivo di basse dosi di oppiacei forti rappresenta un'alternativa vantaggiosa all'utilizzo prolungato dei farmaci del I e II gradino (raccomandazione forte) [27]. È infine importante ram-

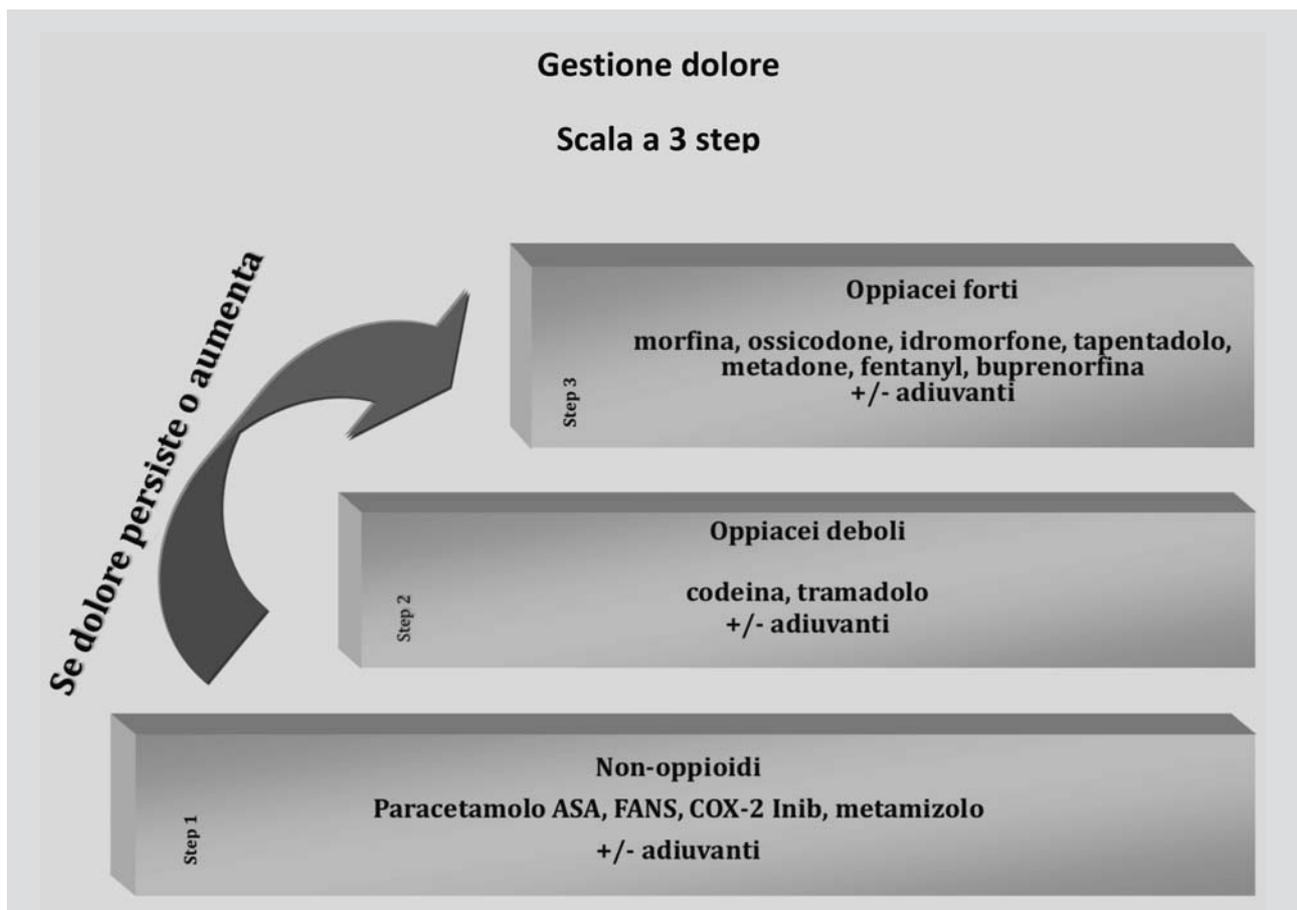


Figura 1

Tabella 1. - Principali oppiacei orali attualmente in commercio in Italia per il trattamento del dolore*

OPPIACEO	CARATTERISTICHE e COMMENTI
CODEINA	Analgesico del 2° gradino WHO. Non sono raccomandate dosi giornaliere ≥ 360 mg. In Italia in commercio solo in combinazione con paracetamolo, per il dolore moderato e severo; non deve essere assunto per più di 3 giorni
TRAMADOLO	Analgesico del 2° gradino WHO, indicato per il trattamento del dolore acuto e <u>cronico</u> medio-severo. Da solo o in combinazione con paracetamolo. Non sono raccomandate dosi giornaliere ≥ 400 mg
MORFINA	Per il trattamento del dolore severo (intenso), secondo le nuove Linee Guida ESMO e EAPC 2012 è utilizzabile a basse dosi (≤ 30 mg al giorno) anche per il dolore moderato
OSSICODONE	Indicato per il trattamento del dolore severo, secondo le nuove Linee Guida ESMO e EAPC 2012 è utilizzabile a basse dosi (≤ 20 mg al giorno) anche nel dolore moderato; da solo o in combinazione con paracetamolo o naloxone.
IDROMORFONE	Come sopra: utilizzabile anche nel dolore moderato a basse dosi (≤ 4 mg al giorno)
TAPENTADOLO	Indicato per il trattamento del dolore cronico grave

*<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/> (accessed April 6, 2015)

mentare soprattutto nel paziente anziano politrattato il rischio di Sindrome Serotoninergica derivante dall'utilizzo di alcuni oppiacei fenilpiperidinici, in particolare il tramadolo [33].

Conclusioni

L'utilizzo di FANS è associato ad eventi avversi a carico del tratto gastroenterico e del sistema CV, talvolta severi. Le evidenze scientifiche dimostrano che non solo i COXIB, ma anche FANS "tradizionali" come diclofenac e ibuprofene si associano ad aumentato rischio CV. L'aumento del rischio non dipende dalla durata del trattamento e può manifestarsi già nel corso del primo mese di trattamento. Combinazioni tra FANS e analgesici come aspirina e paracetamolo, molto comuni nella terapia di routine del dolore, possono risultare sfavorevoli in termini di sicurezza CV e gastroenterica. Le recenti evidenze si sono tradotte in una serie di misure adottate dalle Agenzie Regolatorie EMA e nazionali, come per esempio la Nota 66 dell'AIFA e la circolare AIFA del 16/7/2013 su Diclofenac, volte a favorire un uso appropriato dei FANS e a migliorare la terapia del dolore cronico. In generale, **accanto alla raccomandazione di valutare attentamente il rapporto beneficio/rischio caso per caso, prevale la raccomandazione di prescrivere i FANS alla dose minima richiesta e per il periodo più breve possibile. Nei soggetti a rischio, come il paziente cardiopatico o l'anziano, gli analgesici oppiacei possono essere una valida alternativa ai FANS.**

Bibliografia

1. http://www.federfarmaservizi.it/files/bignews/Rapporto_osmed_2011.pdf
2. Cavagna L, Caporali R, Trifirù G, et al. Overuse of prescription and OTC non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013; 26: 279-281.
3. Doherty M, Hawkey C, Goulder M, et al. A randomized controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination

4. Brune K, Hinz B. Paracetamol, ibuprofen, or a combination of both drugs against knee pain: an excellent new randomized clinical trial answers old questions and suggests new therapeutic recommendations. *BMJ* 2011; 70: 1521-1522.
5. Patrono C, Patrignani P, in Farmacologia generale e molecolare. Clementi F, Fumagalli G (Ed.). 2012, Torino, UTET, 544-556.
6. Hinz B, Brune K. Paracetamol and cyclooxygenase inhibition: is there a cause for concern? *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 20-5.
7. Borer SJ, Simon LS. Cardiovascular and gastrointestinal effects of COX-2 inhibitors and NSAIDs: achieving a balance. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: S14-S22.
8. 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; 332: 1302-1308.
9. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006; 113: 2906-2913.
10. Hochman JS, Shah NR. What price pain relief? *Circulation* 2006; 113: 2868-2870.
11. Schjerning Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation* 2011; 123: 2226-2235.
12. Fosbol EL, Folke F, Jacobsen S, et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs among healthy individuals. *Circulation* 2010; 3: 395-405.
13. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. A systemic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006; 296: 1633-1644.
14. COXIB and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2013; 382: 769-779.

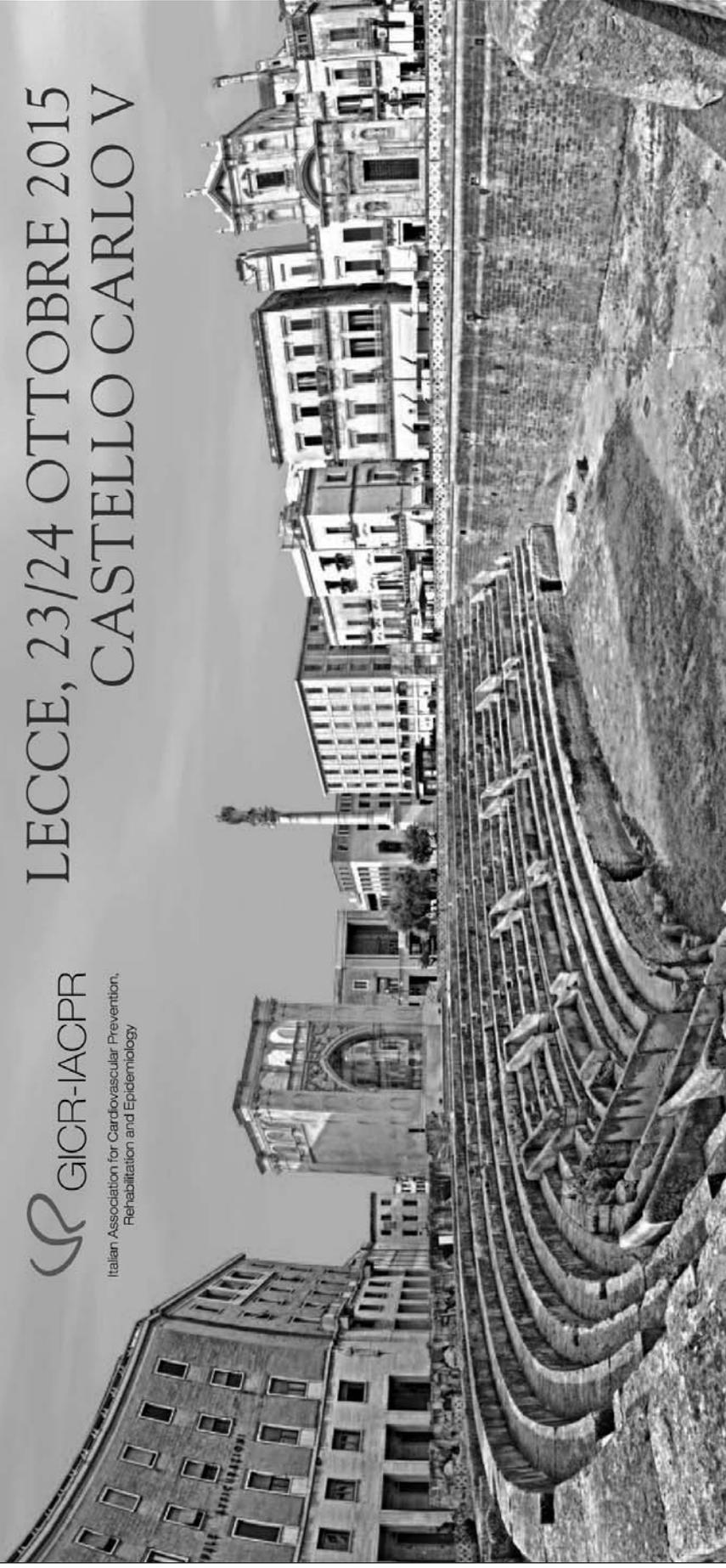
15. Brune K, Hinz B. Paracetamol, ibuprofen, or a combination of both drugs against knee pain: an excellent new randomised clinical trial answers old questions and suggests new therapeutic recommendations. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1521-1522.
16. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm381644.htm>
17. Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, *et al.* Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2015 Mar 2. pii: annrheumdis-2014-206914 [Epub ahead of print].
18. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, *et al.* Use of non-steroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007; 115: 1634-42.
19. Hohlfeld T, Saxena A, Schrör K. High on treatment platelet reactivity against aspirin by non-steroidal anti-inflammatory drugs—pharmacological mechanisms and clinical relevance. *Thromb Haemost* 2013; 109: 825-33.
20. Hennekens CH, Schneider WR, Hebert PR, *et al.* Hypothesis formulation from subgroup analyses: nonadherence or nonsteroidal anti-inflammatory drug use explains the lack of clinical benefit of aspirin on first myocardial infarction attributed to “aspirin resistance”. *Am Heart J* 2010; 159: 744-8.
21. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 777-784.
22. Lapi F, Azoulay L, Yin H, *et al.* Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 2013; 346: e8525. doi: 10.1136/bmj.e8525.
23. Wehling M. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in chronic pain conditions with special emphasis on the elderly and patients with relevant comorbidities: management and mitigation of risks and adverse effects. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 1159-72.
24. Legge 38/2010, <http://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:legge:2010:38>.
25. Nota AIFA 66, <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-66>.
26. Nota informativa AIFA-diclofenac, http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Diclofenac_DHPC_it_rev_AIFA.pdf
27. AIOM. Linee guida: Terapia del dolore in oncologia. 2014.
28. Ripamonti C, Santini D, Maranzano E, *et al.* Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; S7: 139-54.
29. Abdulla A, Adams N, Bone M, *et al.* Guidance on the management of pain in older people. British Geriatric Society. *Age Ageing* 2013 Mar; 42 Suppl 1: i1-57.
30. Maltoni M, Scarpi E, Modonesi C, *et al.* A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy. *Support Care Cancer* 2005; 13: 888-9.
31. Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, *et al.* Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27: 409-16.
32. Mercadante S, Giarratano A. Combined oral prolonged-release oxycodone and naloxone in chronic pain management. *Expert Opin Investig Drugs* 2013; 22: 161-6.
33. Temporelli PL, Boccanelli A, Desideri G, *et al.* The serotonin syndrome: why should cardiologists be aware and scared of it. *G Ital Cardiol* 2015; 16: 34-43.

CardioPrevent@riab.it



Italian Association for Cardiovascular Prevention,
Rehabilitation and Epidemiology

LECCE, 23/24 OTTOBRE 2015
CASTELLO CARLO V



SAVE THE DATE

MAIN TOPICS

La gestione della fase post-acuta del paziente cardiopatico dopo ricovero per:

- **Sindrome Coronarica Acuta**
- **Scompenso Cardiaco**
- **Rivascolarizzazione miocardica percutanea o chirurgica**
- **Trattamento chirurgico o percutaneo delle valvulopatie**
- **Fibrillazione Atriale**

SEDE CONGRESSUALE

Castello Carlo V

Viale 25 Luglio • 73100 Lecce

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA



Via Roma, 10 • 16121 Genova

Tel. 010 553591 • Fax 010 5535970

E-mail cardioprevent@aristea.com

Web www.aristea.com

SEGRETERIA GICR-IACPR



GICR-IACPR

Via Roma, 10 • 16121 Genova

Tel. 010 553591 • Fax 010 5535970

E-mail segreteria@iacpr.it

Web www.gicr.it

www.aristea.com/cardioprevent

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Presidente: P. Faggiano

Vice-Presidente: R. Pedretti

Past-President: C. Greco

Delegato Regionale Puglia: A. Passantino

COMITATO SCIENTIFICO

M. Ambrosetti, O. Bettinardi,

P. Calisi, F. Colivicchi,

F. Fattirolli, G. Favretto, O. Febo,

M. Gabriele, R. Griffo, M. Piepoli,

G. Scorcu, M. Werren

CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente: P. Faggiano

Vice-Presidente: R. Pedretti

Past-President: C. Greco

Consiglieri: O. Febo, M. Gabriele,

M. Piepoli, G. Scorcu, M. Werren

Consigliere Aree non Mediche: O. Bettinardi

Segretario-Tesoriere: P. Calisi

Editors *Monaldi Archives for*

Chest Disease: F. Colivicchi, F. Fattirolli

Editor Sito Web: M. Ambrosetti