



Società Italiana per l'ipertensione Arteriosa
Legg Italiana contro l'ipertensione Arteriosa

CONGRESSO INTERREGIONALE SIIA

PIEMONTE

LIGURIA

VALLE D'AOSTA

9 OTTOBRE 2021 - TORINO

Aula Magna Ospedale Molinette
Città della Salute e della Scienza di Torino

FANS E IPERTENSIONE

Erica Delsignore

SC Medicina Interna

Ospedale S. Andrea - Vercelli

La sottoscritta Erica Delsignore
*ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Reg. Applicativo
dell'Accordo Stato-Regione del 5 novembre 2009,*

dichiara

*che negli ultimi due anni NON ha avuto rapporti diretti di finanziamento
con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario*



Sig.ra F. 53 aa

- Anamnesi fam: ipertensione, cardiopatia ischemica
- Anamnesi fisiologica: menarca a 11-12 aa, 1 GEU, 2 gravidanze a termine, Menopausa a 52 aa: per alcuni mesi TOS
- Ex fumatrice di 7-8 sigarette/die, non liquirizia, non succo di pompelmo, non fitoterapici, non steroidi
- Allergie non note

APR:

- Intervento per GEU
- Artrite reattiva nel 1999
- Intervento per Otosclerosi sx
- Episodi pregressi di vertigine oggettiva
- Sd. ansioso depressiva in trattamento

APP: un mese prima l° riscontro occasionale di elevata PA (Farmacia: 180/115 mmHg) associati a malessere, poi più rilevazioni intorno a PA 160/80 mmHg (MMG). Appena terminato ciclo di etoricoxib per dolore lombo sacrale ed osteoartralgie.

- Terapia in atto: Fluoxetina 1 cp, xanax 10 gtt,
- dal 21/03 al 10/04 Etoricoxib 90 mg/die



Esami di laboratorio/ECG

- 14/05 h. 154, peso Kg 60, **BMI= 25,3**
 - circ addominale 83 cm
 - **PA 145/85 mmHg bilateralmente**
 - Obiettività generale nella norma
-
- Emocromo: n.n., Glicemia 71 mg/dl
 - Col. tot 209 mg/dl, HDL 56 mg/dl, **LDL142 mg/dl**, TG 56 mg/dl
 - Creatinina 0,7 mg/dl, GFR 102 ml/min, Ac. Urico 4,8 mg/dl
 - Es. urine: ndp, microalbumin. 5 mg/g creat
 - ELF: C.M. 3,9%, IgG elgA n.n., IgM **2,72 g/L** catene K e lambda , β 2micrglob. 1,5 mg/dl, proteinuria Bence Jones: negativa
 - TSH 3, fT4 16 pg/L (v.n.10,3-27)
 - ECG: R.S. a 70/min, ripolarizzazione nei limiti

		WOMEN								
		Non-smoker				Smoker				Age
Systolic blood pressure (mmHg)	180	7	8	8	9	11	11	12	13	70
	160	6	6	7	7	9	9	10	11	
	140	5	5	6	6	7	8	8	9	
	120	4	4	5	5	6	6	7	7	
	180	4	4	5	5	7	7	8	9	65
	160	3	3	4	4	5	6	6	7	
	140	2	3	3	3	4	4	5	5	
	120	2	2	2	2	3	3	3	4	
	180	2	3	3	3	4	5	5	6	60
	160	2	2	2	2	3	3	4	4	
	140	1	1	1	2	2	2	3	3	
	120	1	1	1	1	2	2	2	2	
180	1	1	2	2	3	3	3	4	55	
160	1	1	1	1	2	2	2	3		
140	1	1	1	1	1	1	1	2		
120	0	0	0	1	1	1	1	1		
180	1	1	1	1	2	2	2	3	50	
160	0	0	1	1	1	1	1	2		
140	0	0	0	0	1	1	1	1		
120	0	0	0	0	0	0	0	1		
180	0	0	0	0	1	1	1	1	40	
160	0	0	0	0	0	0	0	1		
140	0	0	0	0	0	0	0	0		
120	0	0	0	0	0	0	0	0		

Rischio CV sec SCORE
System 1%



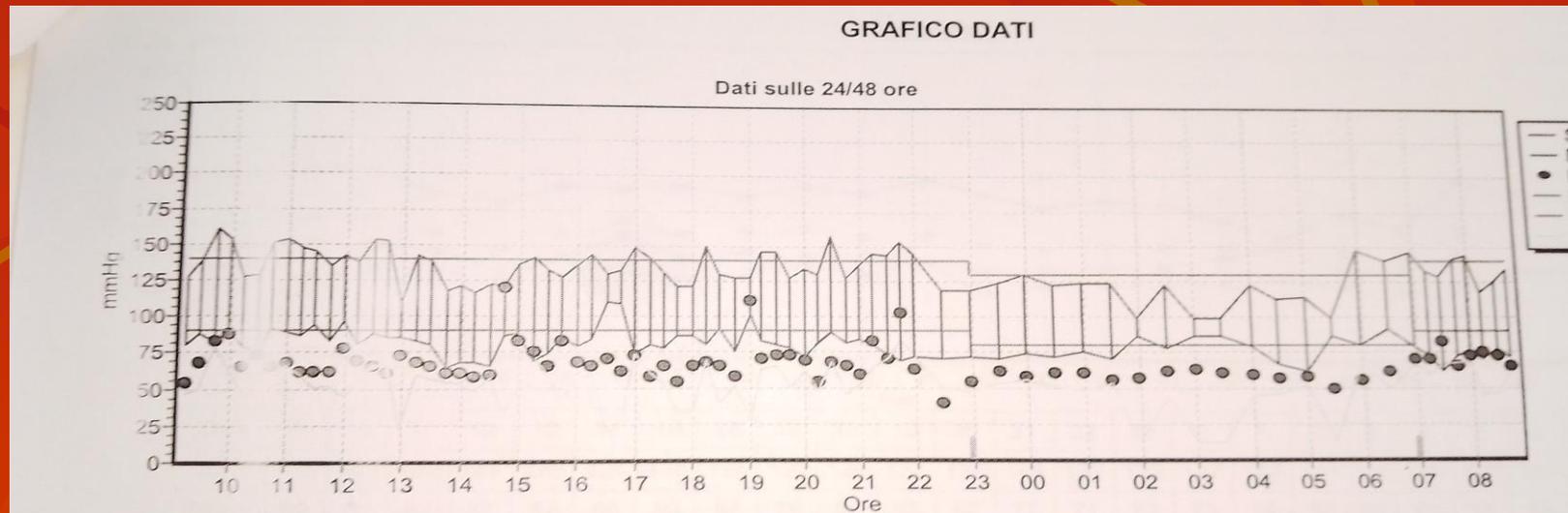
Visita di controllo

- 14/05 – PA office 135/85
- ABPM:
nelle 24h PA 132/80,3 mmHg
Veglia PA 135,9/81 mmHg
Notte PA 118/77 mmHg

Table 11. HBPM and ABPM Levels Corresponding to Office BP Levels

Office BP, mmHg	HBPM, mmHg	Daytime ABPM, mmHg	Nighttime ABPM, mmHg	24-h ABPM, mmHg
120/80	120/80	120/80	100/65	115/75
130/80	130/80	130/80	110/65	125/75
140/90	135/85	135/85	120/70	130/80
160/100	145/90	145/90	140/85	145/90

Whelton, ACCF and HA 2017



04/06 PA 115/80 mmHg bilateralmente



Drug-induced elevation in blood pressure mechanisms

TABLE 1: Secondary forms of hypertension (disease categories).

- (i) Endocrine disorders
- (ii) Renal disease
- (iii) Neurological disorders
- (iv) Acute stress
- (v) Drug-induced hypertension
- (vi) Miscellaneous

TABLE 2: Drugs inducing or exacerbating hypertension.

- (i) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
- (ii) Oral contraceptives
- (iii) Sympathomimetics
- (iv) Illicit drugs
- (v) Glucocorticoids
- (vi) Mineralocorticoids
- (vii) Cyclosporine, tacrolimus
- (viii) Erythropoietin
- (ix) Herbal supplements
- (x) VEGF inhibitors

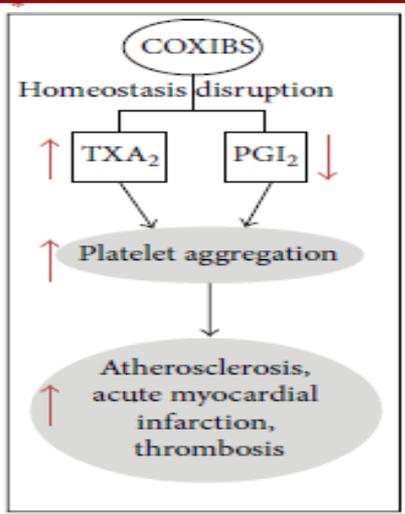
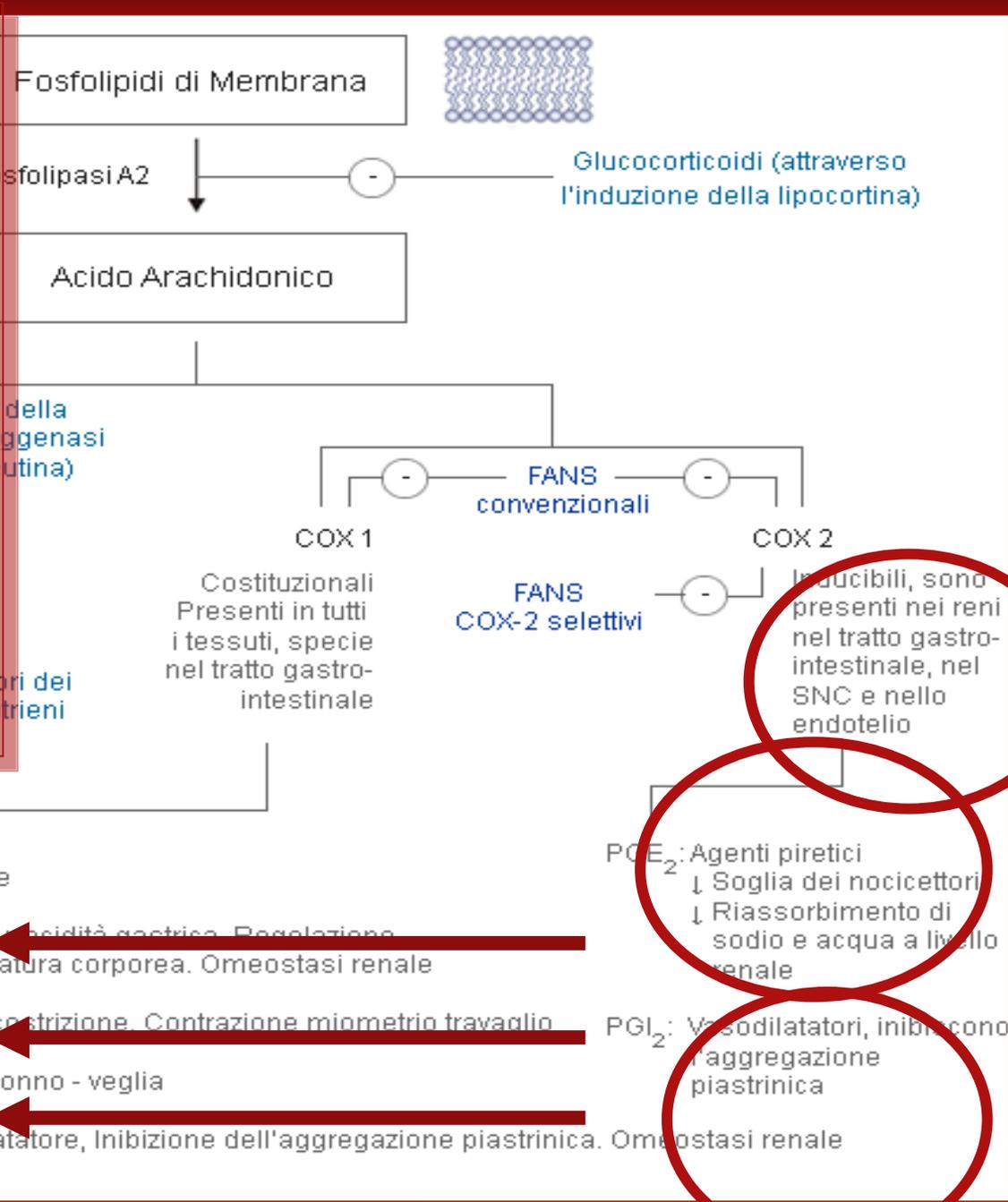
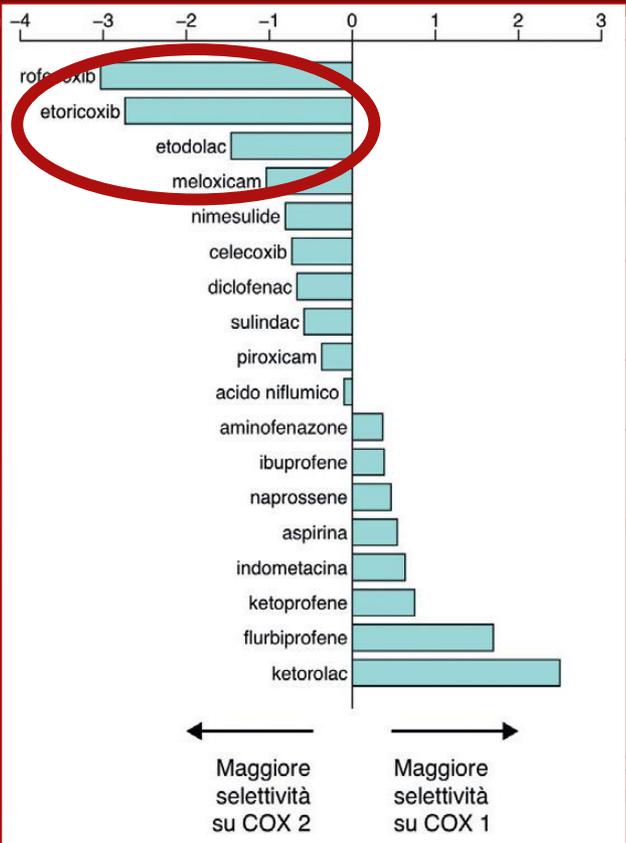
inhibitors)

Volume retention (NSAIDs)

Lovell, Curr Hypertens Rep (2017)

Faselis, Int.J.Hypert, Vol. 2011





Osteoartrite, FANS e ipertensione

- Ampia diffusione dell'osteoartrite nella popolazione generale
- La prevalenza aumenta con l'invecchiamento e l'obesità.
- Osteoartrite e ipertensione spesso coesistono poiché entrambe legate all'età: circa il 50% dei pazienti ha entrambe le condizioni.
- Negli USA almeno 1 adulto/ 10 assume FANS almeno 3 volte/settimana
- Almeno l'80% del personale dell'esercito e la metà di chi pratica sport di resistenza assume FANS 1 volta/settimana
- Il corretto stile di vita è la misura terapeutica di prima linea, ma la stragrande maggioranza di tali pazienti richiede l'uso sistematico o intermittente di paracetamolo o FANS per alleviare il dolore.



Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2019. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2020.

Figura 3.8.2e. Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo 2019 di FANS in regime di assistenza convenzionata

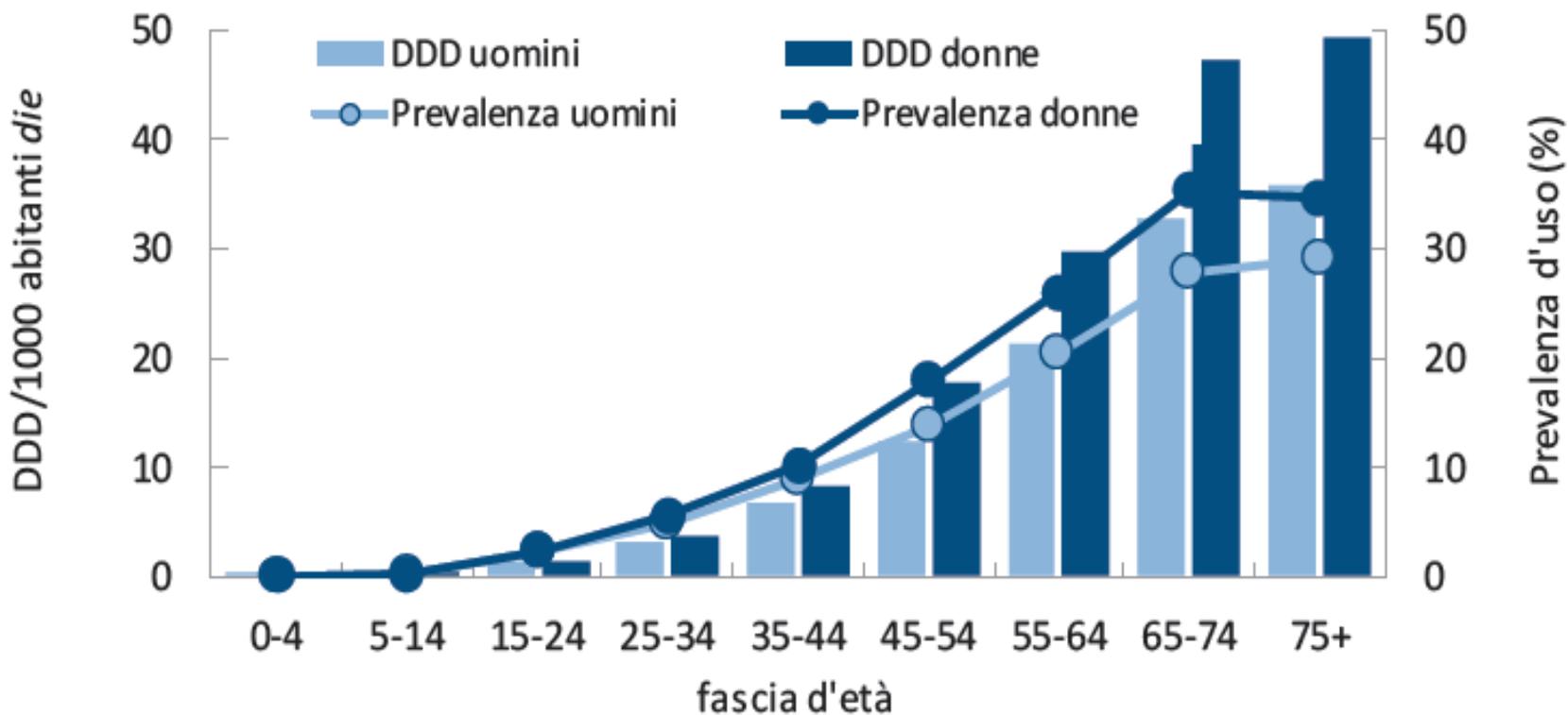




Tabella 3.8.2c. Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2019

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 19-18	DDD/1000 ab die	Δ % 19-18
Fans tradizionali	1,70	-2,3	13,4	-2,9
Coxib	0,65	-0,1	3,8	0,9
Oxicam	0,12	1,6	0,9	-1,8
Altri FANS	0,01	13,8	0,0	12,4
FANS	2,48	-1,5	18,2	-2,0
diclofenac	0,59	1,5	4,1	1,1
etoricoxib	0,54	2,0	3,2	3,3
ketoprofene	0,32	-5,5	3,1	-5,2
ibuprofene	0,30	0,5	2,1	0,5
nimesulide	0,15	-6,3	1,9	-6,6
celecoxib	0,11	-9,3	0,7	-9,3
ketorolac	0,10	-3,4	0,6	-5,3
acedlofenac	0,08	-7,7	0,4	-7,3
piroxicam	0,08	12,3	0,5	9,7
dexibuprofene	0,06	-4,4	0,3	-4,4

Farmaco	DDD/1000 ab
Diclofenac	4,0
Ketoprofene	3,9
Etoricoxib	3,5
Nimesulide	2,6
Ibuprofene	2,2
Celecoxib	0,9
Naprossene	0,8
Ketorolac	0,6
Piroxicam	0,6
FANS	21,1

	< 7 giorni	7-15 giorni	15-30 giorni	30-180 giorni	> 180 giorni	Totale	n
Osteoartrosi	54,5	14,7	4,2	14,7	11,8	100,0	380
Artrite reumatoide	20,2	6,7	5,6	21,3	46,1	100,0	89
Dolore muscolo scheletrico	57,6	18,0	6,0	10,4	8,0	100,0	701
Condizioni multiple	48,1	13,0	7,4	13,0	18,5	100,0	54
Totali	53,5	15,9	5,5	12,7	12,4	100,0	
n	655	195	67	155	152		1224

Distribuzione della durata del trattamento con FANS nelle diverse patologie.



DATI DI SICUREZZA

- Sec alcune stime solo negli Stati Uniti nei primi cinque anni successivi all'introduzione, FANS selettivi COX-2 prescritti a milioni di pazienti hanno causato circa 70.000 attacchi cardiaci aggiuntivi e 26.000 decessi
- Su >800000 pz > 65 aa con HT, SCC o IRC visitati per problemi muscoloscheletrici il 9% ha avuto prescrizione di FANS, senza complicanze per mal CV, morte ed AKI a 7 e 37 gg vs controlli → sicurezza a breve termine (limiti: non noto tempo di assunzione; dati poco generalizzabili su < 65 senza HT)
- Due ampi studi prospettici di coorte in donne normotese hanno riportato rischi più elevati di successiva ipertensione tra le utilizzatrici di FANS rispetto alle donne senza somministrazione regolare di FANS
 - Dedier 2002: i FANS rispetto ad altri analgesici aumentavano la PA con HR di 1,35 (HR 1,20 per il paracetamolo, 1,21 per l'aspirina)
 - Curhan 2002: consumo di FANS per 5-14 gg/mese necessario affinché il rischio sia evidente
- L'aumento dei valori pressori si osserva già dopo poche dosi ma, più spesso, dopo alcune settimane di assunzione regolare di FANS
- Anziani, cirrotici e pz con SCC hanno > sensibilità



NSAIDs and BP elevation

Summarized potential elevations in blood pressure due to NSAID use

Drug	BP elevation (mmHg)
Piroxicam	6.2
Ibuprofen	6.5
Naproxen	6.1
Aspirin (dose >150 mg/day)	0.61
Diclofenac	1.6
Indomethacin	4.77
Nabumetone	3.8
Sulindac	2.2
Celecoxib	3.0

Lovell, Curr Hypertens Rep (2017)

Even these small increases in BP have major clinical implications on a population basis, because a 2 mmHg rise in systolic BP is associated with a 7% and 10% increased risk of mortality from ischaemic heart disease and stroke, respectively

Turtle, Br J Clin Pharmacol 2012

NSAIDs

Analgesic, anti inflammatory

Mild, dose-dependent increase in BP. Elderly patients, those with pre-existing hypertension, salt-sensitive patients, patients with renal failure and patients with renovascular hypertension are at a higher risk to develop severe HTN. Calcium antagonists are the preferred choice of treatment.

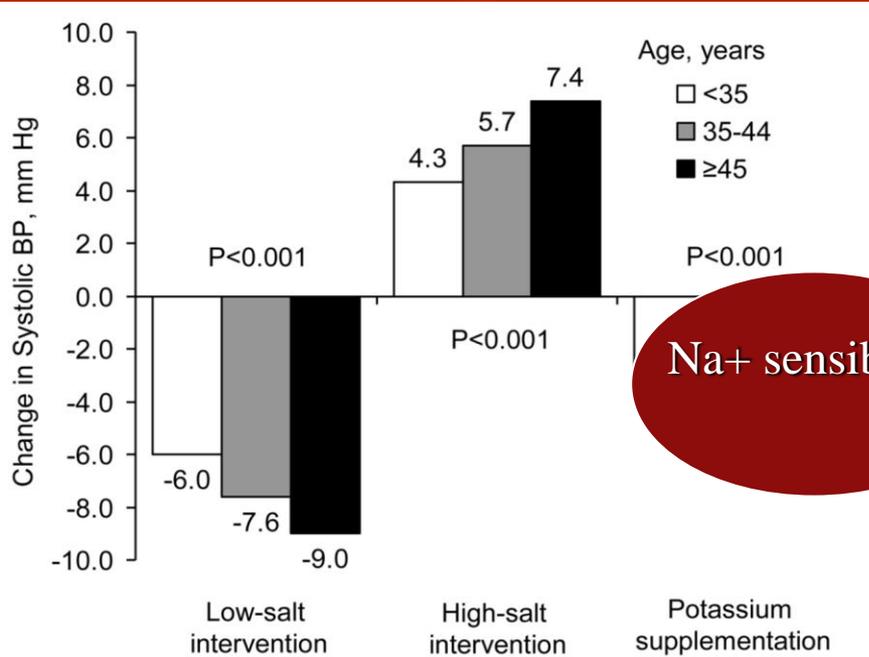
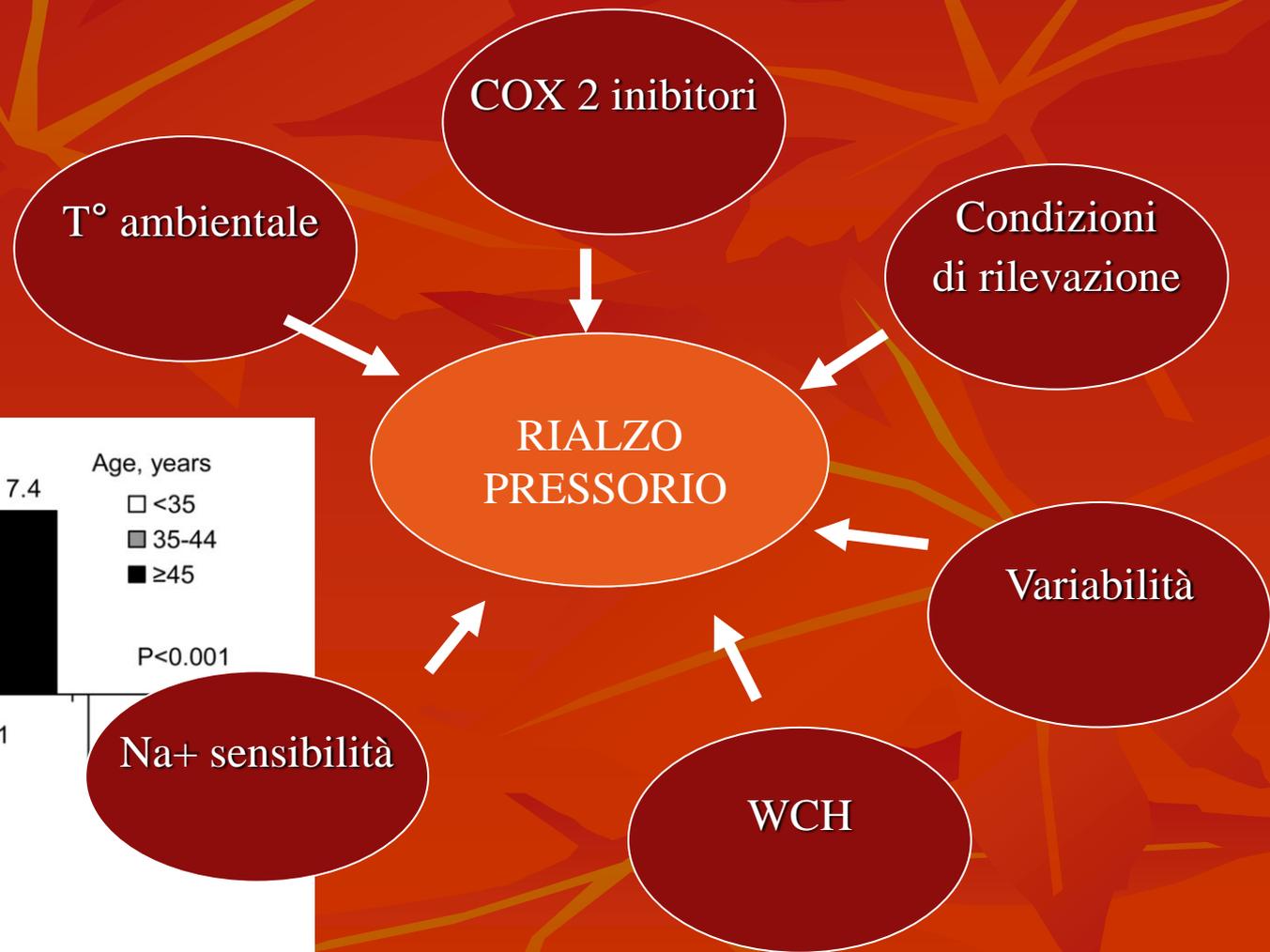
Grossmann, Am J Med 2012



Cause dell'incremento pressorio

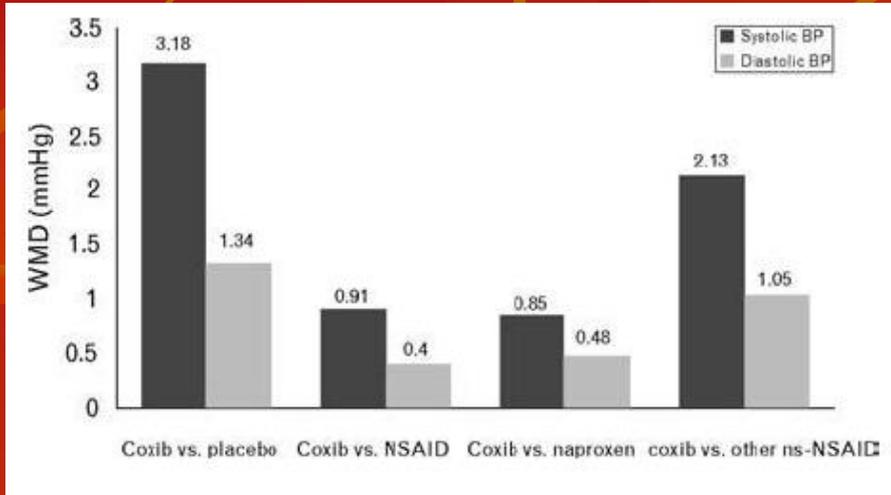
Aumentata negli ipertesi, neri, soggetti a basso peso alla nascita, anziani e tutte le condizioni a bassa renina e nelle donne vs uomini, sia in età fertile che soprattutto > 45 aa

(Jiang He, *J Hypertens.* 2009)





COX2-I vs NSAIDs (and vs placebo) on BP



51 RCTs involving coxibs with a total of 130541 participants in which BP data were available in the **development of new hypertension.**

Coxibs versus placebo: RR of 1.49

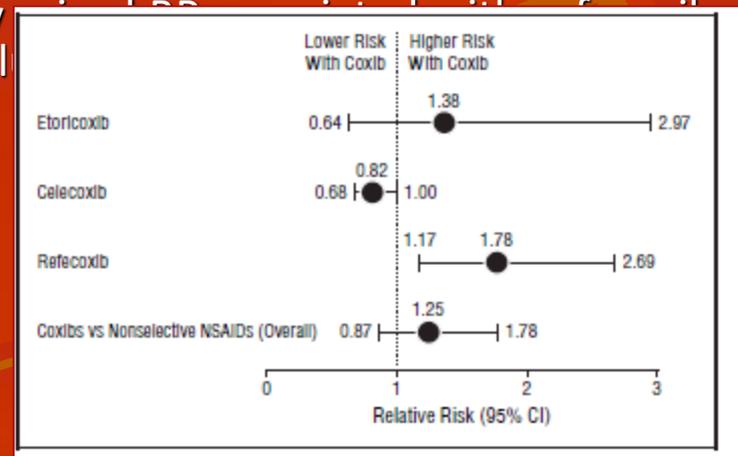
Coxibs versus ns-NSAIDs: RR of 1.12 (rofecoxib, with a RR of 1.87, etoricoxib, with a RR of 1.52)

Coxibs appear to produce greater hypertension than either ns-NSAIDs or placebo.

This response was heterogeneous, with markedly etoricoxib, whereas celecoxib, valdecoxib and I effect.

Chan, Journal of Hypertension 2009

Aw, Arch Intern Med. 2005



and BP



Tutti I COXIB sono uguali ?

Method and Parameter	LS Mean Change From Baseline			
	Etoricoxib (n = 22) (SD)	Celecoxib (n = 21) (SD)	Naproxen (n = 17) (SD)	Placebo (n = 20)(SD)
Ambulatory blood pressure, mm Hg ^a				
Systolic	7.7 ^{b,c,d} (6.0)	2.4 ^c (6.0)	3.6 ^{b,c} (6.0)	-2.4 (6.1)
Diastolic	3.2 ^{b,c} (3.7)	1.1 (3.7)	1.4 ^c (3.7)	-0.8 (3.3)
Manual blood pressure at day 14, mm Hg ^e				
Systolic	6.0 ^{b,c} (10.1)	1.0 (10.1)	1.4 (10.1)	-4.2 (10.3)
Diastolic	1.4 ^c (5.5)	-0.2 (5.5)	0.5 ^c (5.5)	-3.1 ^b (5.6)

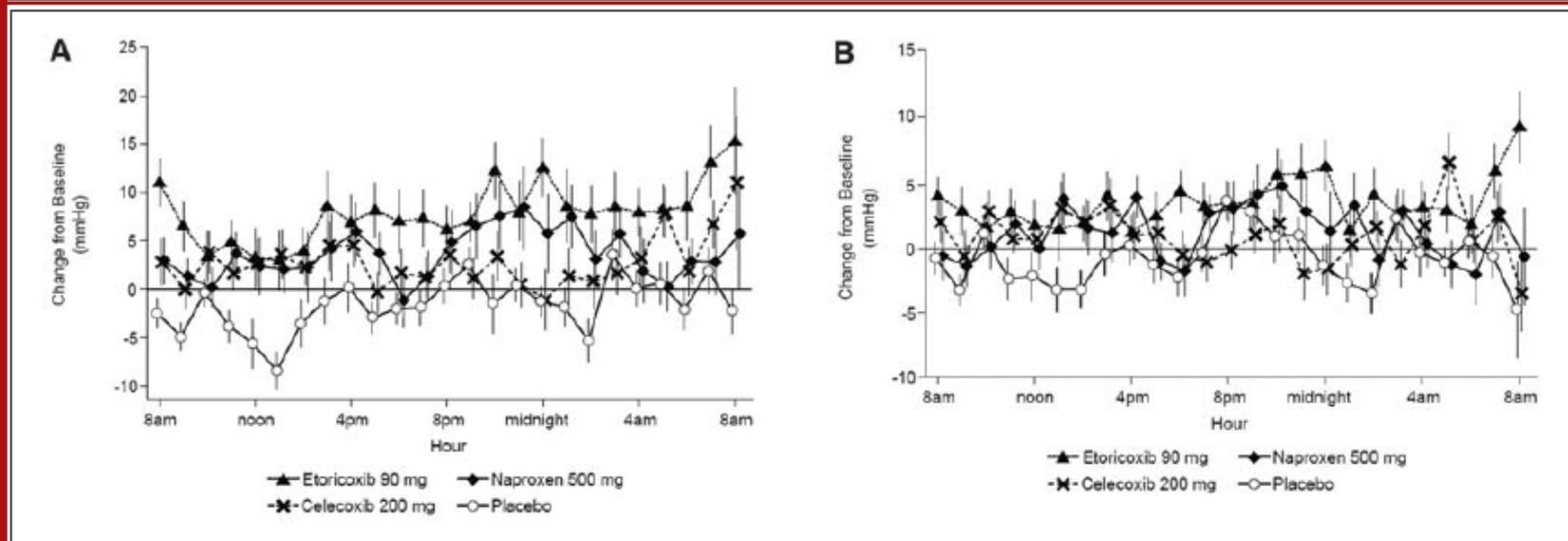


Figure 4. Hourly mean changes from baseline for ambulatory blood pressure (mm Hg) on day 14 in healthy elderly subjects on a 200-mEq sodium diet (mean \pm SE). A, systolic pressure; B, diastolic pressure.



COX2-I controindicati
per tutti
Pz con CAD o stroke o
SC moderato/grave

Dichiarazione EMEA 2005 NOTA AIFA 66 (agg. 2018)

Cautela se
HT, dislipidemia,
DM, fumo, AOCP

Aumento degli AEs CV per
tutta la classe dei COX2
inibitori, con probabilità
direttamente proporzionale a
dose e durata di trattamento

Vista associazione COX2-I e
Rischio CV è raccomandata la
prescrizione di questi (e dei
FANS non selettivi) della più
bassa dose efficace per il
minor tempo possibile

etoricoxib controindicato
per tutti i Pz con
HT non controllata



INTERAZIONI FANS - ANTIPERTENSIVI

- Studio di coorte retrospettivo su 3928 pz adulti ipertesi in trattamento a cui era stato in precedenza prescritto paracetamolo (1747) o FANS (2181) :
 - * Con FANS aumento di 2 mmHg di PAs rispetto a paracetamolo, di 3 mmHg se assumevano ACE-I, di 6 mmHg se betalocanti.
 - * Variazioni non significative se in terapia diuretica o polifarmacoterapia

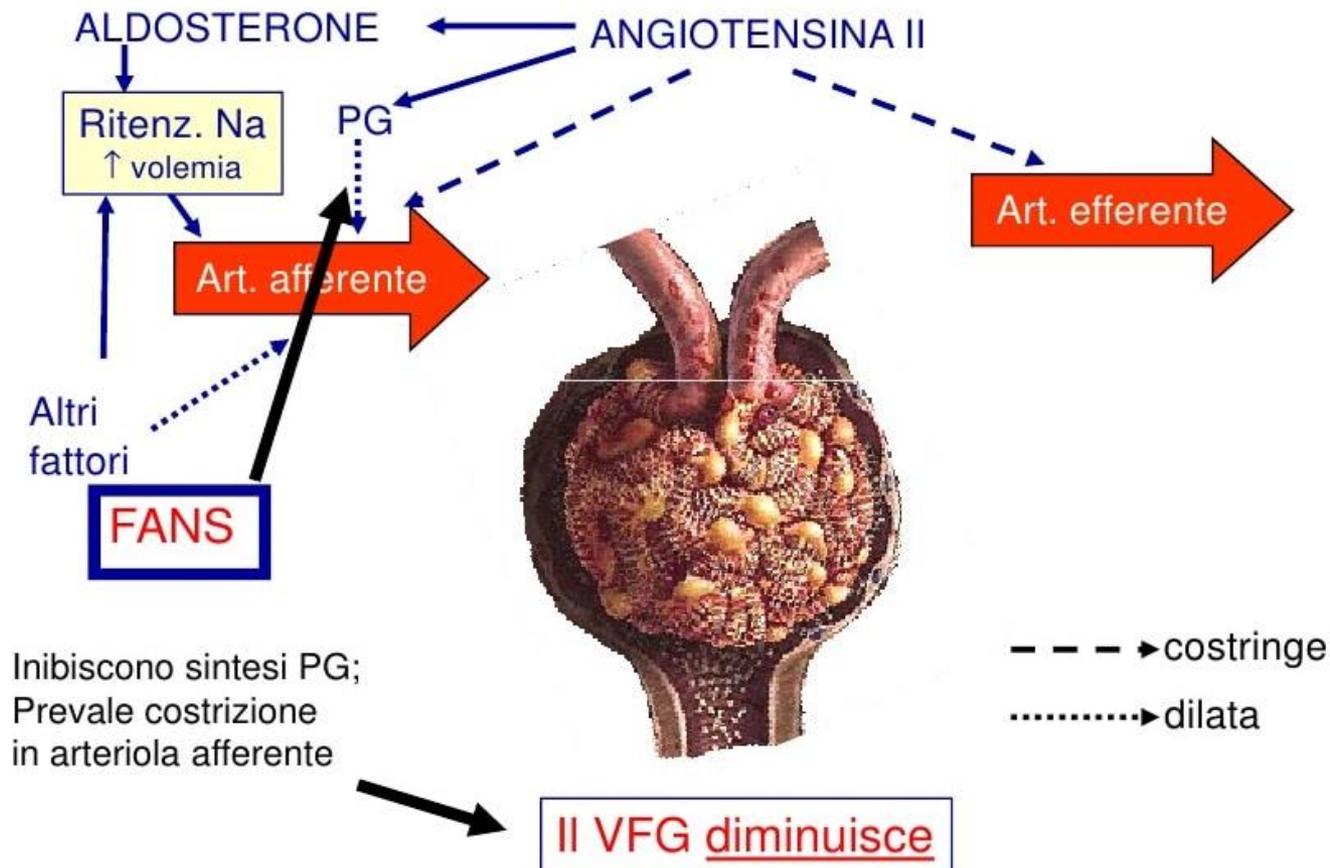
Aljadhey et al. BMC Cardiovascular Disorders 2012

- Interferenza dei FANS il con meccanismo ipotensivante, diverso tra le diverse molecole, con aumento medio di 5 mmHg (Johnson et al)
- Salvetti et al (1990): indometacina riduce del 18-34% effetto ACE-I, ma non quello della nifedipina
- Indometacina (Johnson et al) aumentava PA + 4 mmHg in normotesi e ipertesi controllati e determinava aumento dell'escrezione renale di endotelina di quasi il doppio (aumento di produzione renale di ET?)
- Allo stesso modo riduzione efficacia di AT1 bloccanti, Beta-bloccanti, diuretici
- ASA a dosaggio antiaggregante non interferisce

Strocchi e Borghi, Cardiology Science 2010



INTERAZIONE FANS/DIURETICI/RAAS INIBITORI





St. MEDAL

Table 2 Summary blood pressure results

	Osteoarthritis						Rheumatoid arthritis		
	60 mg vs. diclofenac cohort			90 mg vs. diclofenac cohort			Etoricoxib 90 mg (N = 2841)	Diclofenac 150 mg (N = 2855)	Difference in Proportions (95% CI) Etoricoxib 90 mg – Diclofenac 150 mg
	Etoricoxib 60 mg (N = 6769)	Diclofenac 150 mg (N = 6700)	Difference in Proportions (95% CI) Etoricoxib 60 mg – Diclofenac 150 mg	Etoricoxib 90 mg (N = 2171)	Diclofenac 150 mg (N = 2162)	Difference in Proportions (95% CI) Etoricoxib 90 mg – Diclofenac 150 mg			
Mean (SE) change from baseline SBP at Month 4 (mmHg)	3.4 (0.19)	1.6 (0.17)	1.83 (1.31, 2.36)	1.7 (0.34)	-0.6 (0.32)	2.25 (1.33, 3.17)	3.4 (0.31)	1.3 (0.29)	2.09 (1.26, 2.92)
Mean (SE) change from baseline DBP at Month 4 (mmHg)	1.0 (0.11)	0.4 (0.11)	0.66 (0.34, 0.97)	0.9 (0.20)	-0.7 (0.20)	1.54 (0.99, 2.10)	1.0 (0.18)	0.2 (0.17)	0.80 (0.32, 1.28)
Patients exceeding SBP PLoC, n/N (%)	55/6724 (8.2)	400/6642 (6.0)	2.22 (1.35, 3.09)	15/2144 (7.7)	112/2136 (4.8)	2.92 (1.48, 4.38)	239/2823 (8.5)	152/2828 (5.4)	3.09 (1.77, 4.42)
Patients exceeding DBP PLoC, n/N (%)	95/6724 (1.4)	75/6642 (1.1)	0.28 (-0.10, 0.67)	22/2144 (1.0)	14/2136 (0.7)	0.37 (-0.19, 0.96)	47/2823 (1.7)	32/2828 (1.1)	0.53 (-0.08, 1.17)

n/N, Number of patients meeting the predefined limit/total number of patients with valid values of the laboratory test. 95% confidence interval (CI) is calculated by Wilson's Score Method. Note: a patient may have exceeded the predefined limits of change for more than one parameter and may appear in more than one category. CI, confidence interval; DBP, diastolic blood pressure; PLoC, predefined limits of change; SBP, systolic blood pressure; SE, standard error.

Table 5 Multivariate analysis for SBP change at month 4 and SBP PLoC by baseline anti-HTN us

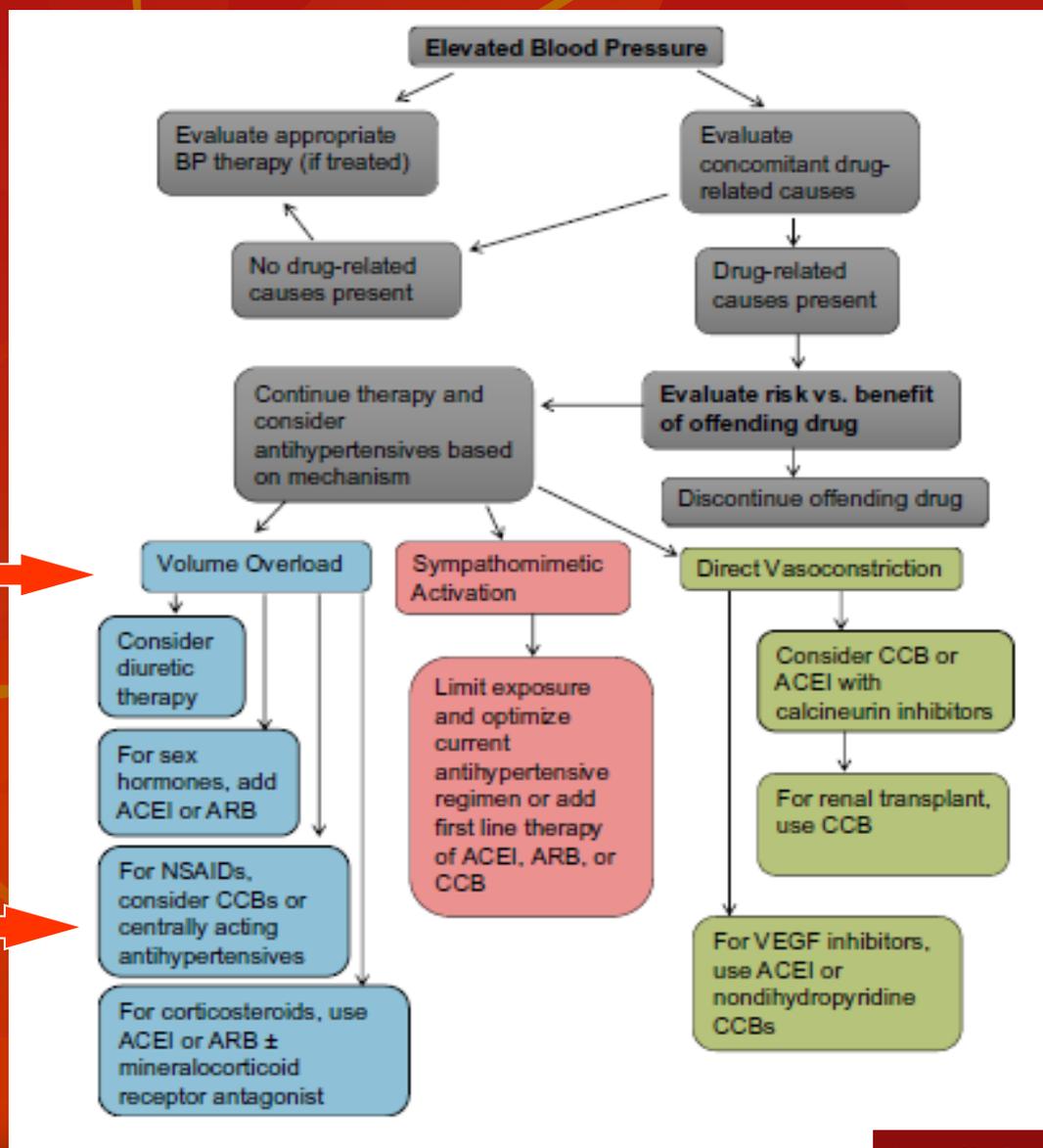
Antihypertensive medications vs. no therapy	ΔSBP at Month 4, mmHg (95% CI)
Multiple medications (without calcium channel blocker)	1.47 (0.55, 2.39)
Monotherapy, renin/angiotensin	0.97 (0.06, 1.87)
Monotherapy, β-blocker	0.67 (-0.45, 1.78)
Monotherapy, calcium channel blocker	-0.60 (-1.82, 0.62)
Multiple medications (with calcium channel blockers)	0.46 (-0.52, 1.43)
Monotherapy, other medications	0.14 (-2.53, 2.80)
Monotherapy, diuretics	-0.02 (-1.19, 1.15)

Table 3 Multivariate analysis for SBP and DBP change at month 4, ranked by order of association

Risk marker	Δ SBP, mmHg (95% CI)	P
Baseline SBP (10mmHg)	-4.87 (-4.83, -4.52)	<0.0001
History of hypertension: yes vs. no	3.04 (2.65, 3.43)	<0.0001
Age: ≥ 65 vs. <65 years	2.32 (1.93, 2.71)	<0.0001
Etoricoxib 60 mg vs. diclofenac (OA)	1.91 (1.44, 2.39)	<0.0001
Other vs. white	-1.50 (-2.00, -1.01)	<0.0001
Etoricoxib 90 mg vs. diclofenac (RA)	2.21 (1.48, 2.95)	<0.0001
BMI: ≥ 30 vs. <30 kg/m ²	1.07 (0.69, 1.46)	<0.0001
Etoricoxib 90 mg vs. diclofenac(OA)	2.18 (1.32, 3.05)	<0.0001
Baseline DBP (5 mmHg)	0.27 (0.14, 0.41)	<0.0001
Male vs. female	0.68 (0.27, 1.10)	0.0013
History of diabetes: yes vs. no	0.66 (0.07, 1.26)	0.0296
OA vs. RA*	-0.15 (-0.58, 0.29)	0.5080
Etoricoxib 60 mg vs. 90 mg (OA) ^b	-0.27 (-1.25, 0.72)	0.5962
Black vs. white	-0.15 (-1.12, 0.81)	0.7544



SUGGESTED ALGORITHM FOR THE MANAGEMENT OF DRUG-INDUCED ELEVATIONS IN B.P.





A systematic review of the effect of paracetamol on blood pressure in hypertensive and non-hypertensive subjects

Emma J. Turtle, James W. Dear & David J. Webb

Queen's Medical Research Institute, University of Edinburgh/BHF Centre for Cardiovascular Science, Edinburgh EH16 4TJ, UK

Turtle, Br J Clin Pharmacol 2012

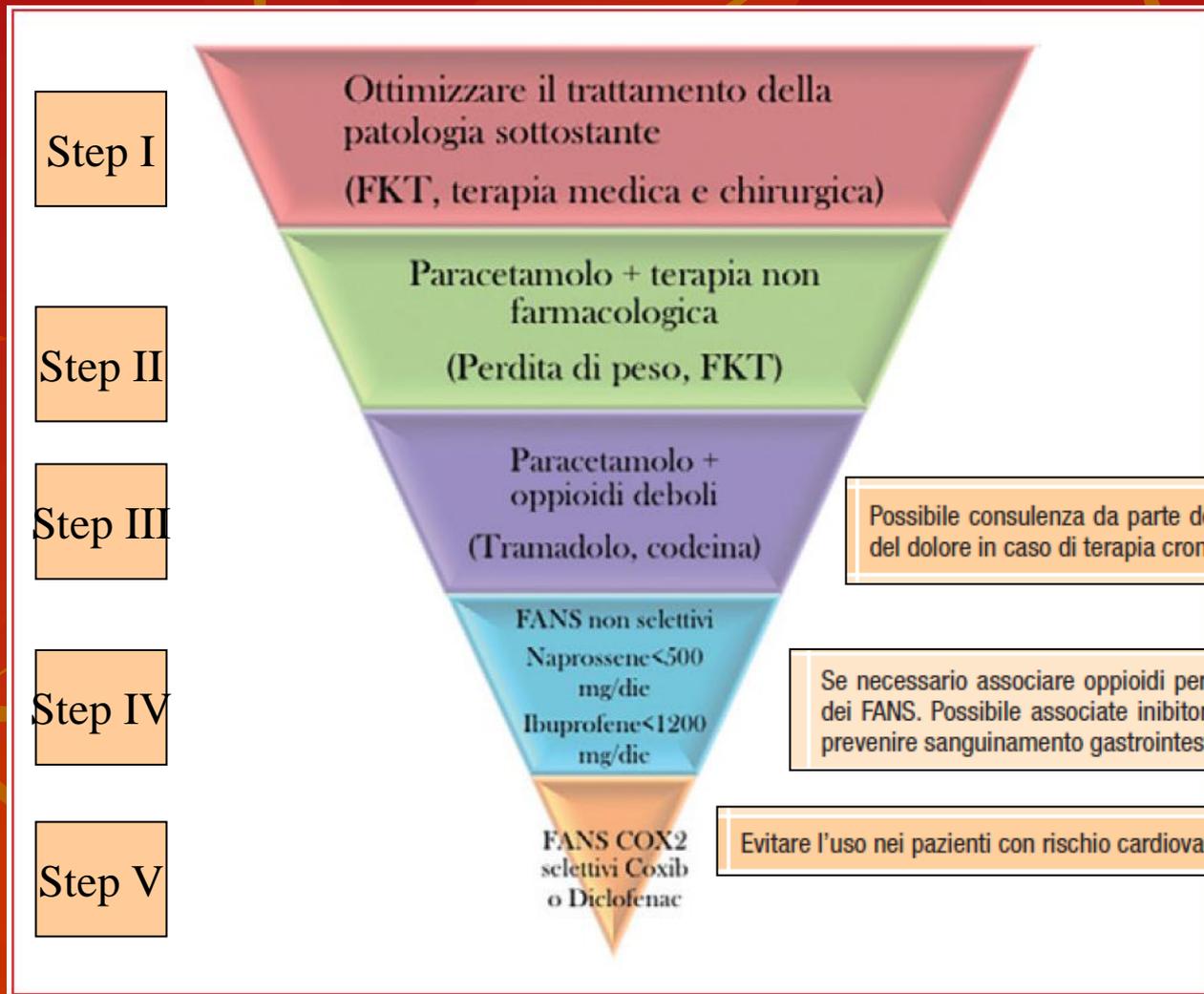
Visiti i plausibili meccanismi biologici con cui paracetamolo aumenterebbe PA, a dispetto dell'effetto neutro che gli viene attribuito, occorre prudenza nell'utilizzo in pz con diagnosi di CAD.

St osservazionali su piccoli numeri (tot 147000 pz): aumento del rischio di HT con paracetamolo 1 g x 3-4/die per 2-4 sett. (3 mmHg e 4 mmHg negli ipertesi trattati) → risultati spesso contrastanti e difficilmente generalizzabili.

Paracetamolo in uno studio aumenta PA ad ABPM in pazienti con CAD (Grossmann 2012)

Non ci sono studi con ABPM che inquadrino effetti del paracetamolo su pz ipertesi trattati e su soggetti normotesi.

Meccanismo non chiaro:
inibizione COX1- COX2 e COX3 centrale
o indiretta attivazione Rec cannabinoidi?
(Grossmann, *Am J of Medicine* 2012)





CONCLUSIONI

- *L'uso di FANS può aumentare i livelli di PA sia tra gli ipertesi che tra i normotesi per ritenzione di volume*
- *L'incremento pressorio è in generale di pochi mmHg e dose dipendente, ma in pz con fattori predisponenti può esserci HT severa*
- *Un aumento di 2 mmHg a livello di popolazione aumenta eventi CV e cerebrovascolari*
- *L'aumento di PA varia a seconda della molecola, ma in generale con COX 2 > FANS non selettivi*
- *FANS riducono l'efficacia di molti antipertensivi, specie se attivi su RAAS, mentre interferiscono di meno con i CCB e, in alcuni studi, i diuretici*
- *Utilizzare FANS-ns e COXIB per il più breve tempo possibile ed alla minor dose efficace, monitorando la PA.*



Grazie per l'attenzione