

L'aspirina attenua gli effetti benefici degli ACE-inibitori in pazienti anziani con scompenso cardiaco?

C. Pedone¹, E. Cecchi², R. Matucci², M. Pahor³, L. Carosella¹, A. Mugelli², R. Bernabei¹ per il Gruppo Italiano di Farmacoepidemiologia nell'Anziano

¹Centro di Medicina dell'Invecchiamento
Università Cattolica – Roma

²Dipartimento di Farmacologia Preclinica e Clinica, Università
di Firenze – Firenze

³Sticht Center on Aging, Wake Forest University
Winston-Salem, NC – USA

Introduzione

- Gli ACE-inibitori sono frequentemente utilizzati in associazione con l'aspirina in pazienti con cardiopatia ischemica o scompenso cardiaco
- Parte dell'effetto degli ACE-inibitori si esplica mediante la produzione di prostaglandine vasodilatatorie, che richiede l'attività della ciclo-ossigenasi
- Gli inibitori della ciclo-ossigenasi potrebbero, in teoria, ridurre l'effetto positivo degli ACE-inibitori

Introduzione

- Alcuni studi epidemiologici hanno confermato la riduzione dell'effetto benefico degli ACE-inibitori nei pazienti che assumevano anche aspirina
- Sono state anche condotte diverse meta-analisi dei dati, e la conclusione generale è che le informazioni non sono sufficienti a stabilire se esiste effettivamente una interazione negativa.

Obiettivo dello studio

- Abbiamo analizzato i dati del Gruppo Italiano di Farmacoepidemiologia nell'Anziano (GIFA) per verificare se in una popolazione di anziani con scompenso cardiaco l'uso di aspirina modificasse l'effetto degli ACE-inibitori sulla mortalità

Metodi

- Nel 1998 il GIFA ha intrapreso uno studio longitudinale sui pazienti dimessi dall'ospedale per acuti con diagnosi di scompenso cardiaco
- Sono state raccolte informazioni demografiche, anamnestiche, cliniche e sullo stato funzionale
- La scheda di valutazione comprendeva sezioni specifiche per i farmaci prescritti prima del ricovero, durante il ricovero ed alla dimissione
- I pazienti sono stati seguiti per un anno

Metodi

- Abbiamo confrontato 4 gruppi di pazienti identificati sulla base della terapia:
 - No ACE-inibitori e no aspirina
 - Aspirina e no ACE-inibitori
 - ACE-inibitori e no aspirina
 - ACE-inibitori ed aspirina
- Abbiamo confrontato le caratteristiche demografiche, cliniche e funzionali dei 4 gruppi
- Abbiamo confrontato la mortalità nei 4 gruppi utilizzando tavole di sopravvivenza
- Abbiamo ottenuto una stima del rischio di morire corretto per i potenziali confounder utilizzando un modello parametrico di analisi di sopravvivenza (Weibull)

Metodi

- Per valutare la presenza di una interazione tra ACE-inibitori ed aspirina abbiamo utilizzato il Synergy Index (SI)
- Il SI quantifica lo scostamento dell'effetto congiunto di due fattori dalla somma degli effetti individuali

$$SI = [(AB/N) - 1] / [(A/N) - 1 + (B/N) - 1]$$

- Se non esiste interazione, la somma degli effetti individuali è uguale all'effetto congiunto ed il SI è 1
- Un $SI > 1$ indica una sinergia, un $SI < 1$ indica un antagonismo.

Risultati

- Abbiamo analizzato 822 pazienti
- L'età media era di 79 anni, le donne erano il 50% del campione
- Terapia alla dimissione:
 - No aspirina/no ACE-inibitori: 25.2%
 - Aspirina/no ACE-inibitori: 7.6%
 - No aspirina/ACE-inibitori: 43.5%
 - Aspirina/ACE-inibitori: 23.7%

Risultati

| | No ACE-I/No aspirina (N=193) % | No ACE- I/aspirina (N=76) % | ACE-I/No aspirina (N=358) % | ACE-I + aspirina (N=195) % |
|---------------------------|---|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Età 75 – 84 anni | 42.0 | 43.4 | 44.7 | 44.1 |
| Età 85+ anni | 26.4 | 28.9 | 22.6 | 23.1 |
| Donne | 51.8 | 40.8 | 53.1 | 45.1 |
| Disabilità | 32.8 | 30.6 | 19.6 | 18.3 |
| Deficit cognitivo | 37.5 | 30.3 | 33.4 | 28.1 |
| 6+ diagnosi | 48.7 | 50.0 | 50.6 | 53.8 |
| 6+ farmaci | 32.4 | 35.5 | 41.9 | 49.7 |
| Ricovero nell'ultimo anno | 57.7 | 63.5 | 62.4 | 59.0 |
| NYHA I | 8.8 | 14.5 | 5.6 | 10.3 |
| NYHA II | 48.7 | 48.7 | 44.7 | 55.4 |
| NYHA III | 37.3 | 35.5 | 46.1 | 30.3 |
| NYHA IV | 5.2 | 1.3 | 3.6 | 4.1 |

Risultati

| | No ACE-I/No aspirina (N=193) % | No ACE- I/aspirina (N=76) % | ACE-I/No aspirina (N=358) % | ACE-I + aspirina (N=195) % |
|-----------------------------|---|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Cardiopatia ischemica | 33.7 | 42.1 | 33.0 | 46.1 |
| Vasculopatie | 67.5 | 70.1 | 74.1 | 72.1 |
| Fibrillazione atriale | 30.6 | 35.5 | 34.4 | 27.7 |
| Ipertensione | 62.9 | 65.7 | 79.6 | 82.5 |
| Diabete mellito | 22.3 | 18.4 | 26.5 | 28.7 |
| Insufficienza renale | 25.9 | 36.4 | 31.8 | 27.8 |
| PAS < 110 mmHg | 10.6 | 4.0 | 5.4 | 3.1 |
| Colesterolo tot. >200 mg/dl | 30.3 | 32.8 | 27.2 | 16.2 |
| Na ⁺ < 135 mEq/L | 13.4 | 14.3 | 8.2 | 4.2 |
| K ⁺ ≥ 5 mEq/L | 12.6 | 9.3 | 6.5 | 10.8 |

Risultati

| | No ACE-I/No aspirina (N=193) % | No ACE- I/aspirina (N=76) % | ACE-I/No aspirina (N=358) % | ACE-I + aspirina (N=195) % |
|---------------------------|---|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| β-bloccanti | 4.1 | 5.3 | 5.9 | 8.2 |
| Digossina | 57.5 | 68.4 | 72.0 | 61.5 |
| Diuretici | 75.6 | 80.3 | 87.1 | 85.1 |
| Risparmiatori di potassio | 11.9 | 9.2 | 5.6 | 7.7 |
| Calcio-antagonisti | 23.3 | 32.9 | 16.5 | 24.1 |
| Nitrati | 46.1 | 59.2 | 48.3 | 64.1 |
| Statine | 1.5 | 5.3 | 3.6 | 6.1 |
| Anticoagulanti | 28.5 | 3.9 | 28.2 | 7.7 |
| Anti-aritmici | 15.0 | 23.4 | 12.8 | 14.9 |

Risultati

| | Hazard Ratio | 95% CI |
|--------------------|--------------|-------------|
| No aspirina/ACEI | 1 | - |
| Solo aspirina | 0.65 | 0.31 - 1.36 |
| Solo ACE-inibitori | 0.45 | 0.27 - 0.74 |
| ACE-I e aspirina | 0.37 | 0.19 - 0.70 |

Corretto per età, sesso, stato funzionale e cognitivo, fumo, obesità, numero di farmaci, classe NYHA, cardiopatia ischemica, vasculopatie, fibrillazione atriale, ipertensione, diabete mellito, insufficienza renale, pressione arteriosa, sodio, potassio, uso di β -bloccanti, digossina, diuretici, diuretici risparmiatori di potassio, calcio antagonisti, nitrati, statine, anticoagulanti, anti-aritmici.

Risultati

- Il SI calcolato sulla base degli HR derivati dal modello di Weibull è di 0.98 (95% CI: 0.34 – 2.80), il che indica che non esiste interazione tra i due farmaci.
- I risultati sono stati analoghi nei pazienti che assumevano una dose di aspirina < 100 mg/die (SI: 1.12, 95% CI: 0.29 – 4.39) o \geq 100 mg/die (SI: 0.84, 95% CI: 0.19 – 3.63)

Commenti

- I nostri risultati confermano l'effetto positivo esercitato dagli ACE-inibitori nei pazienti con scompenso cardiaco anche in età avanzata
- Viene anche confermata la frequente mancanza della prescrizione di ACE-inibitori, probabilmente non giustificata dalla presenza di controindicazioni
- I nostri dati non supportano l'ipotesi di una interazione negativa tra ACE-inibitori ed aspirina.

Limitazioni

- Non sono stati presi in considerazione i singoli ACE-inibitori. Per quanto è ragionevole assumere che l'effetto sullo scompenso sia simile in tutta la classe, alcuni dati contrastano questo assunto
- Non sono stati presi in considerazione i FANS, che condividono il meccanismo di azione dell'aspirina
- Non abbiamo potuto prendere in considerazione alti dosaggi di aspirina (> 300 mg)
- Lo studio presenta un numero di soggetti persi al follow-up relativamente elevato (15%). Tuttavia le caratteristiche al baseline di questi pazienti sono simili a quelle dei pazienti seguiti per tutta la durata dello studio

Conclusioni

- Il nostro studio non conferma i timori di un possibile effetto negativo dell'associazione tra ACE-inibitori ed aspirina
- In considerazione della concordanza di questi risultati con quelli derivanti da altre fonti, riteniamo che l'associazione tra ACE-inibitori ed aspirina debba essere considerata sicura anche in una popolazione di soggetti anziani