

FANS e Coxib



Eicosanoidi

- Derivano da acidi grassi essenziali a 20 atomi di carbonio, che contengono 3, 4 o 5 doppi legami, nell' uomo il precursore più importante è l' acido arachidonico

(5,8,11,14-eicosatetraenoico)



- Prostaglandine, leucotrieni, trombossano fanno parte della famiglia degli **autacoidi**, sostanze liberate da cellule nell' ambiente extracellulare dove poi inducono risposte biologiche interagendo con recettori specifici sulla stessa cellula o con cellule nelle immediate vicinanze.
- Sono mediatori della comunicazione cellulare a breve distanza.



Membrana fosfolipidica

Stimoli chimici, fisici, infiammatori e mitogenici

Fosfolipasi A₂

P450 epossigenasi

Acido arachidonico

Lipossigenasi

Prostaglandina G/H sintasi 1 (cicloossigenasi 1)

Prostaglandina G₂

COX

Prostaglandina G₂

Prostaglandina G/H sintasi 2 (cicloossigenasi 2)

Prostaglandina H₂

HOX

Prostaglandina H₂

Isomerasi tessuto specifiche

Prostanoidi

Prostaciclina

Trombossano A₂

Prostaglandina D₂

Prostaglandina F_{2α}

Prostaglandina E₂

Recettori

IP

TP_α, TP_β

DP₁, DP₂

FP_α, FP_β

EP₁, EP₂, EP₃, EP₄

Endotelio, rene, piastrine, cervello

Piastrine, macrofagi, cellule muscolari lisce vasali, rene

Mast cellule, cervello, vie aeree

Utero, vie aeree, cellule muscolari lisce vasali, occhio

Cervello, rene, cellule muscolari lisce (ali), mucosa gastrica

Azione delle cicloossigenasi

Acido arachidonico

COX-1

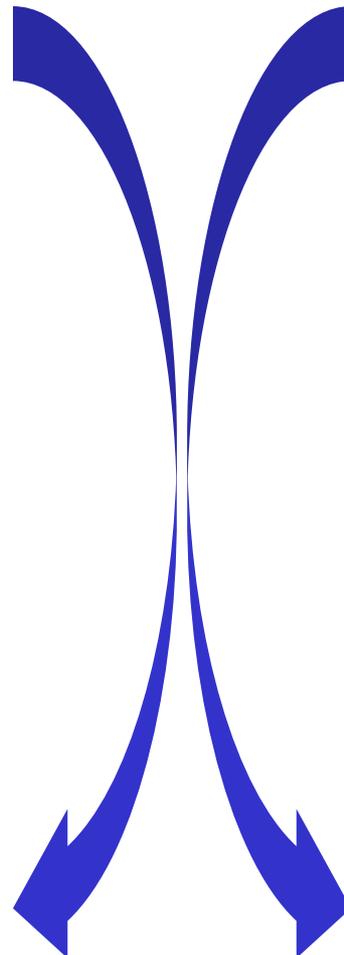
principalmente costitutiva
ma aumenta di 2-4 volte in
seguito a stimoli
infiammatori. Espressa in
molti tessuti,
principalmente piastrine,
stomaco, intestino e rene
inibita dai FANS

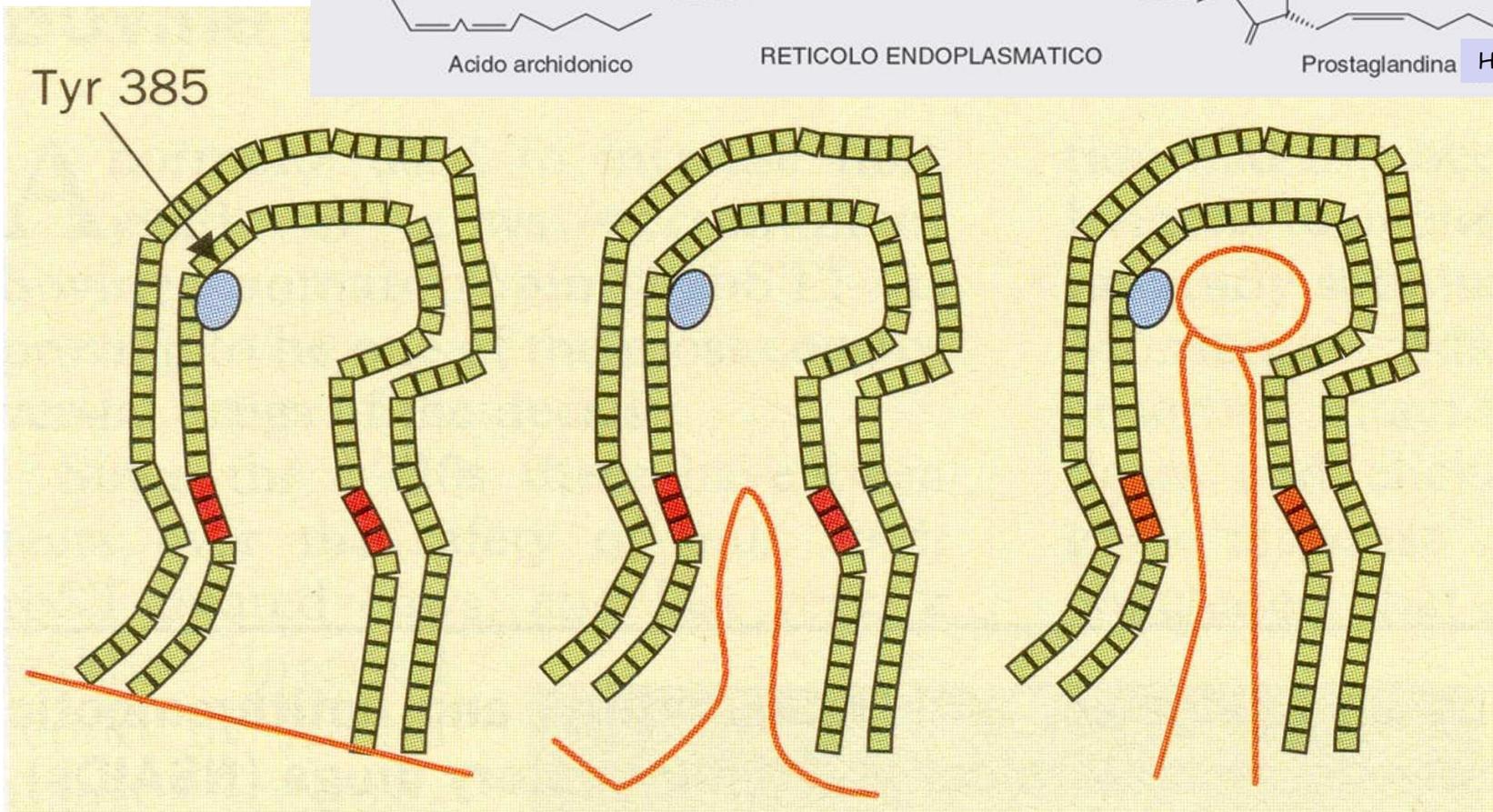
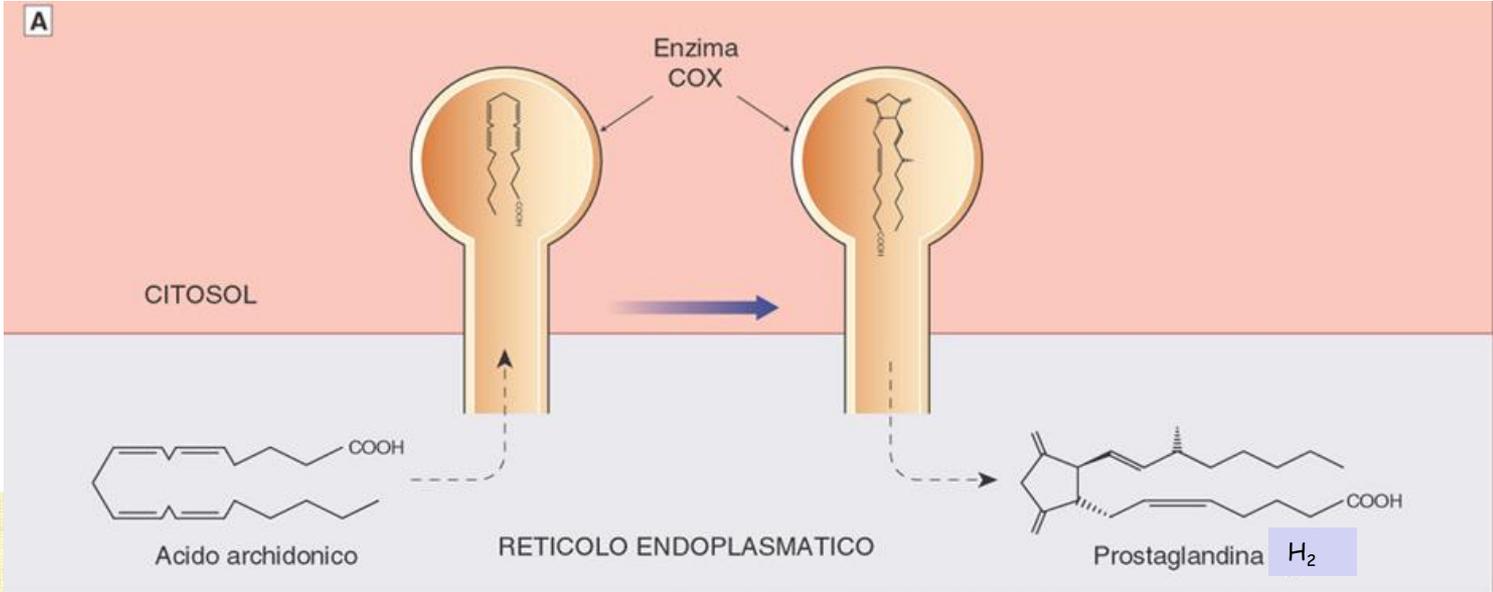
prostaglandine ad
azione omeostatica

COX-2

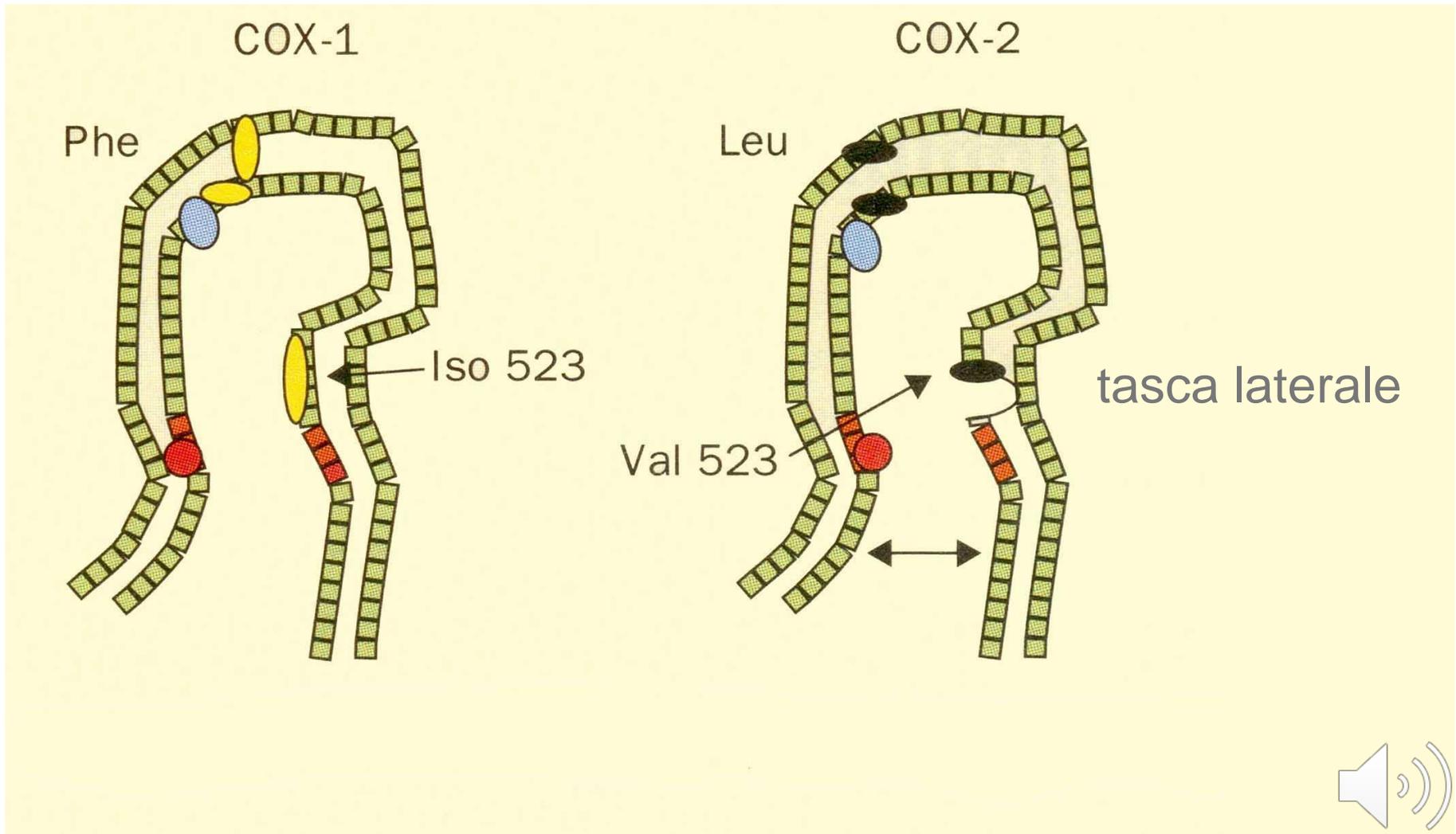
principalmente inducibile
(10-20 volte) da stimoli
infiammatori e patologie
tumorali nei macrofagi,
monociti, sinoviociti,
condrociti, fibroblasti e
cellule endoteliali.
Costitutiva nel SNC, rene,
sistema riproduttivo
femminile, osso, isole
pancreatiche.
**Inibita dai FANS e dagli
inibitori COX-2 selettivi**

prostaglandine correlate
all'inflammation

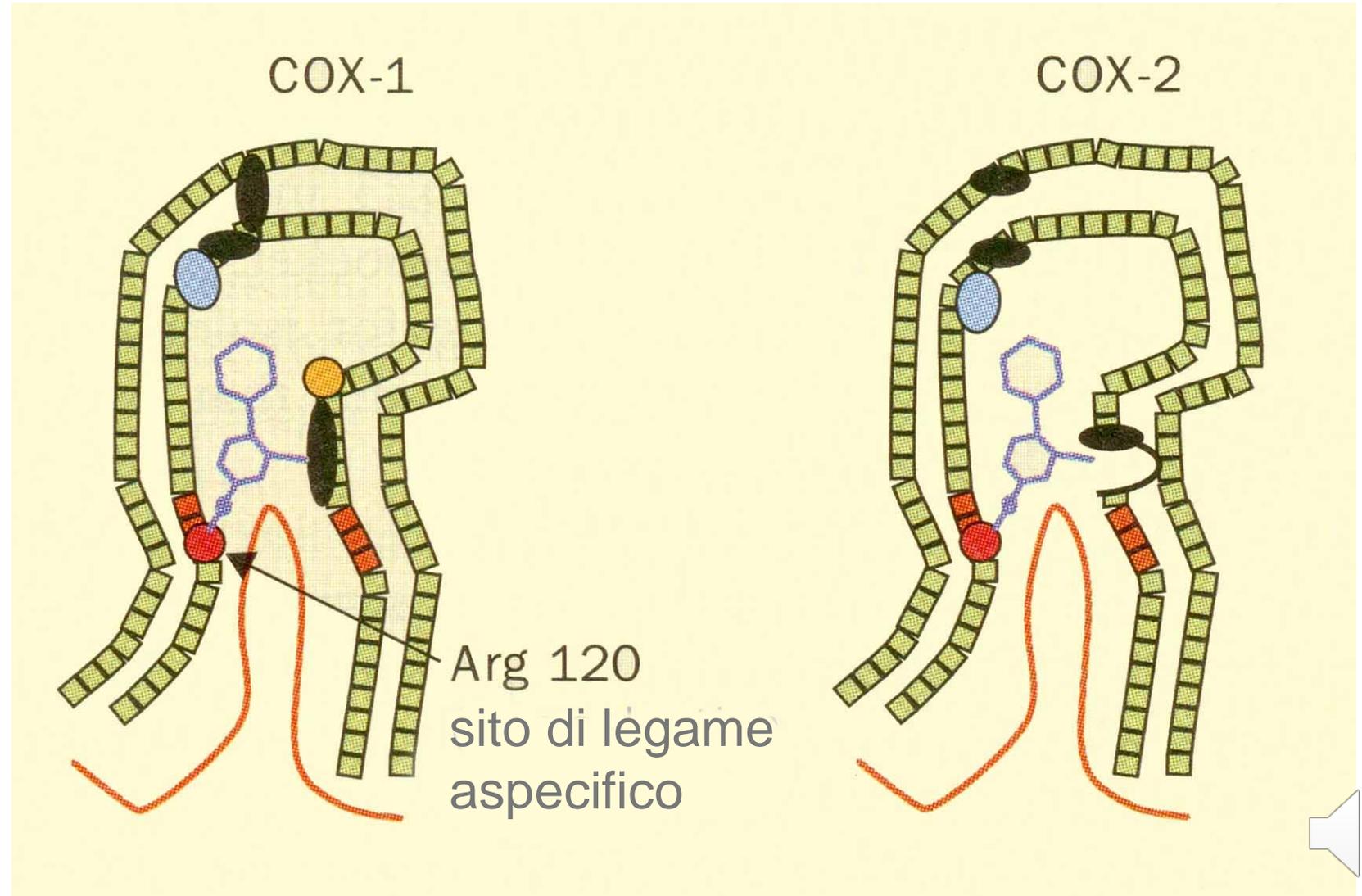




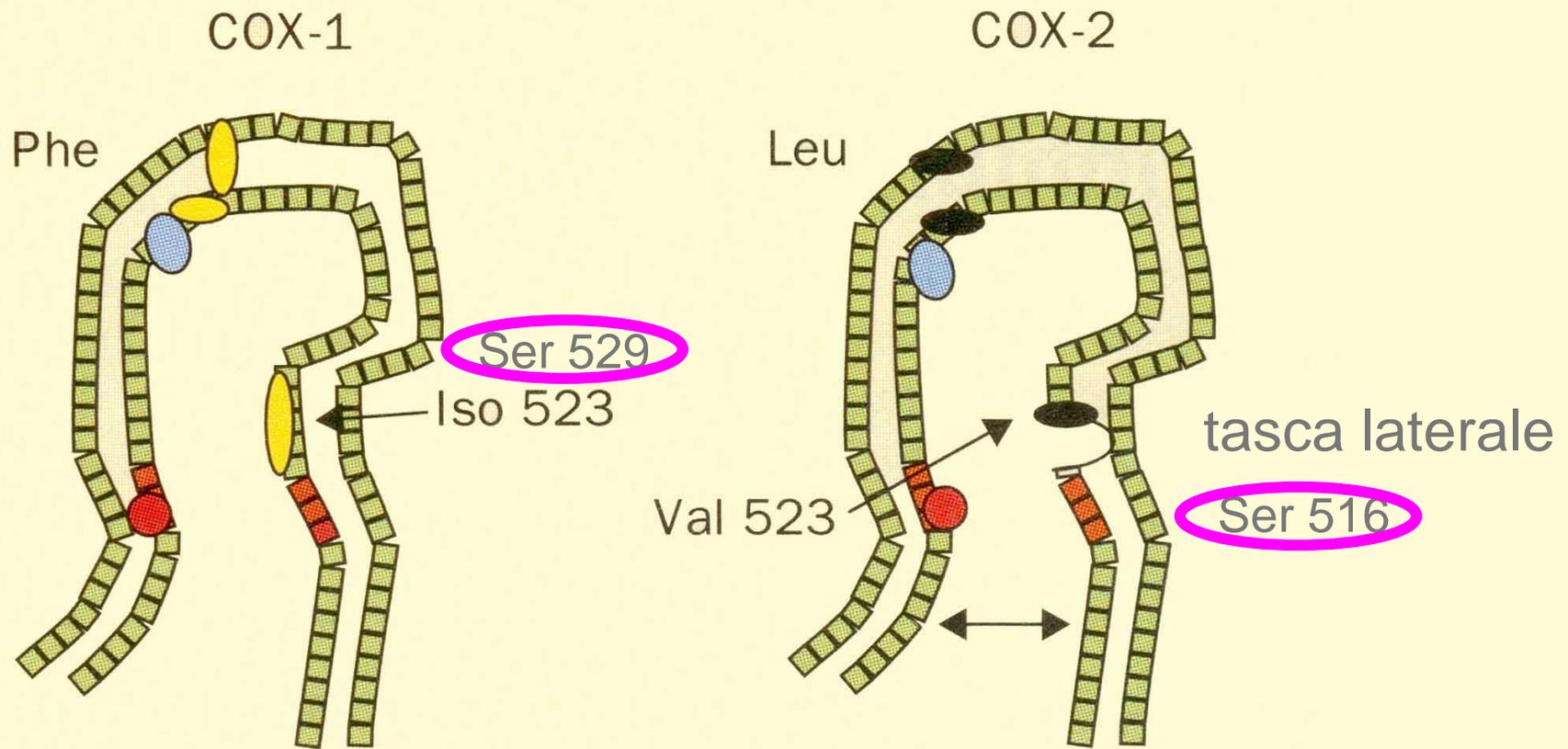
Differenze tra COX-1 e COX-2



Effetto dei FANS non selettivi



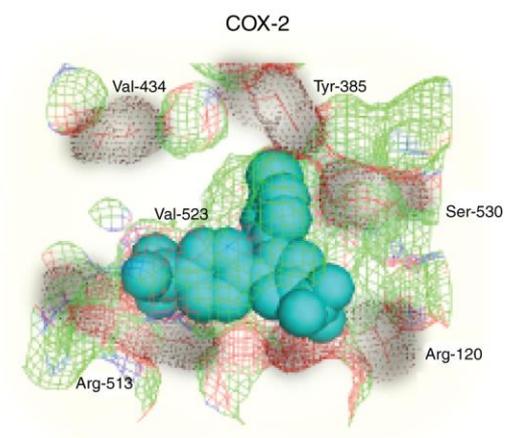
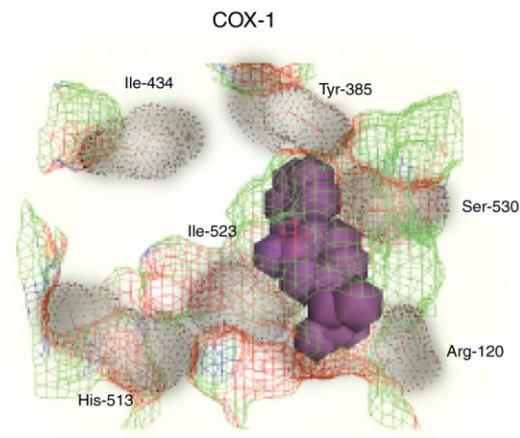
Azione dell' aspirina



L' aspirina acetila, trasformandosi in salicilato, la serina, inattivando l' enzima in modo irreversibile

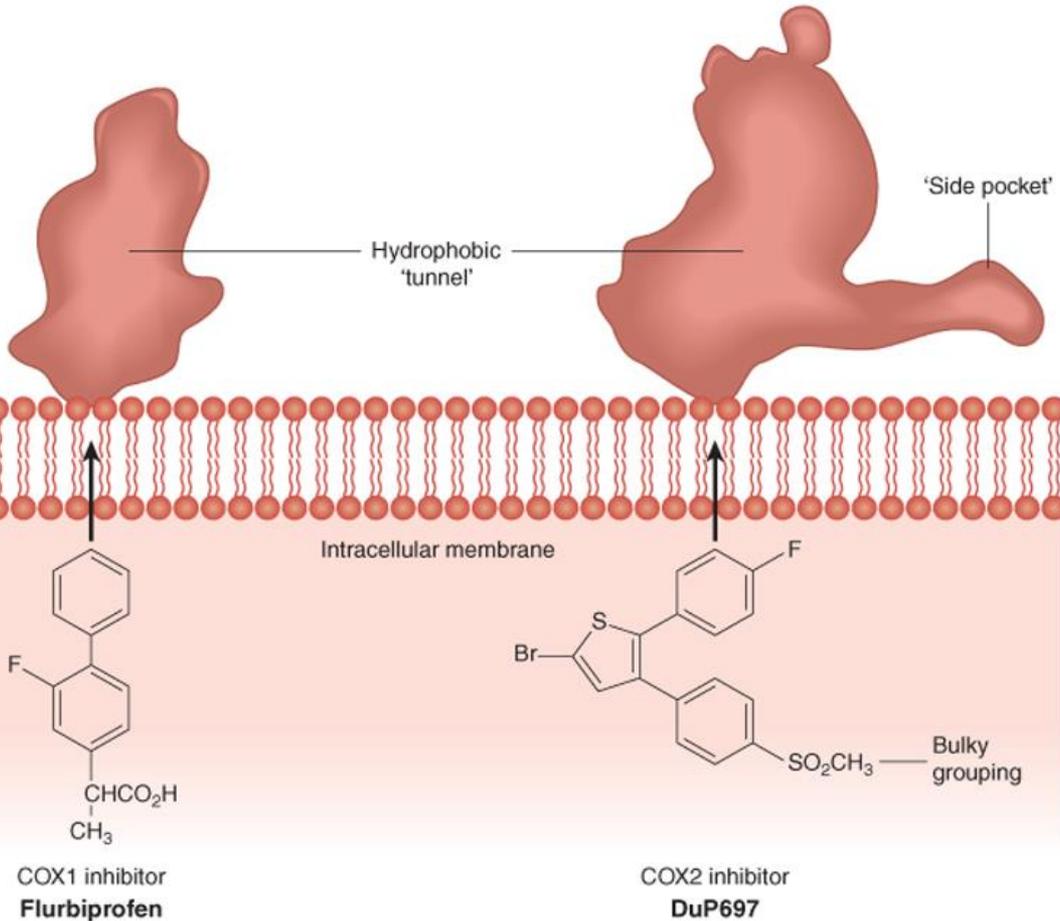


I Coxib si legano nella tasca laterale



COX1

COX2



Membrana fosfolipidica

Stimoli chimici, fisici, infiammatori e mitogenici

Fosfolipasi A₂

P450 epossigenasi

Acido arachidonico

Lipossigenasi

Prostaglandina G/H sintasi 1 (cicloossigenasi 1)

Prostaglandina G₂

COX

Prostaglandina G₂

Prostaglandina G/H sintasi 2 (cicloossigenasi 2)

Prostaglandina H₂

HOX

Prostaglandina H₂

Isomerasi tessuto specifiche

Prostanoidi

Prostaciclina

Trombossano A₂

Prostaglandina D₂

Prostaglandina F_{2α}

Prostaglandina E₂

Recettori

IP

TP_α, TP_β

DP₁, DP₂

FP_α, FP_β

EP₁, EP₂, EP₃, EP₄

Endotelio, rene, piastrine, cervello

Piastrine, macrofagi, cellule muscolari lisce vasali, rene

Mast cellule, cervello, vie aeree

Utero, vie aeree, cellule muscolari lisce vasali, occhio

Cervello, rene, cellule muscolari lisce (ali), mucosa gastrica

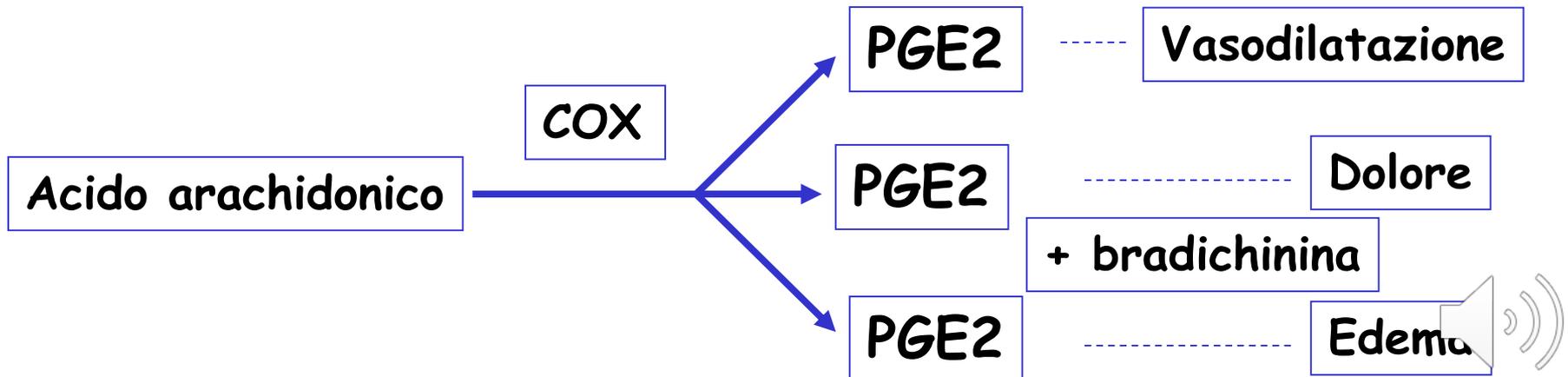
Effetti dei FANS

- Effetto antiinfiammatorio
- effetto analgesico
- effetto antipiretico



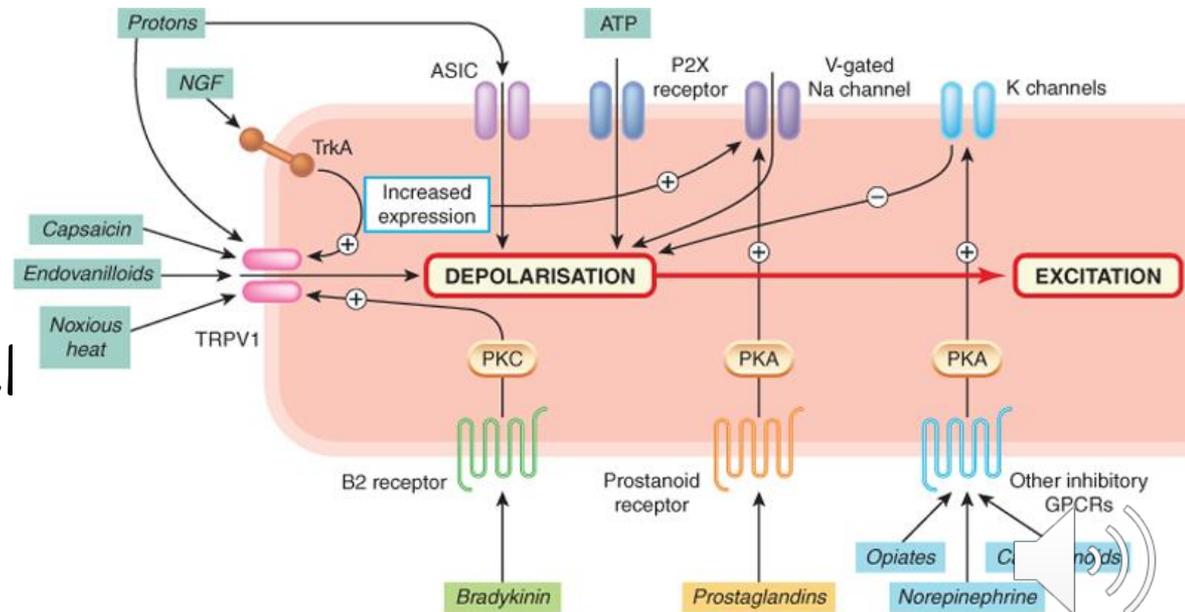
Effetto antiinfiammatorio

- I FANS riducono la produzione di prostaglandine vasodilatatrici (PGE_2 e PGI_2)
- si riduce l' eritema, la vasodilatazione locale e l' edema
- l' accumulo di cellule infiammatorie non viene ridotto
- i FANS assicurano solo un sollievo sintomatico dell' infiammazione e del dolore senza modificare il danno anatomopatologico



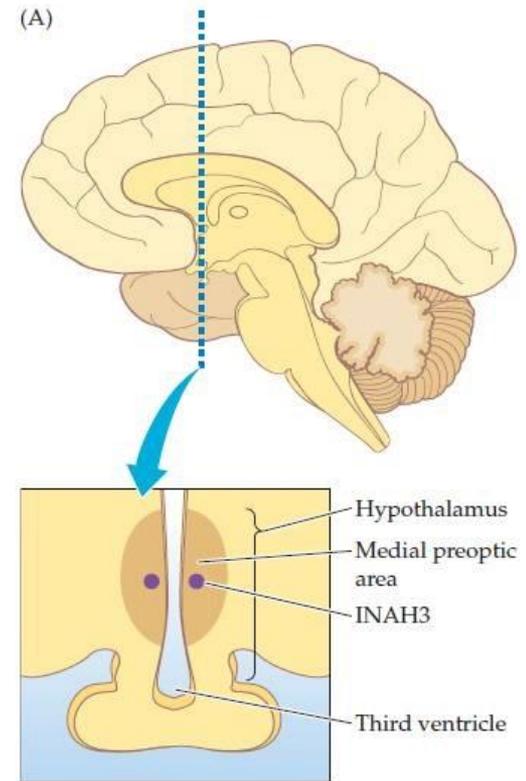
Effetto analgesico

- Le prostaglandine (PGE_2 e PGI_2) sensibilizzano i nocicettori a stimoli meccanici e chimici
- i FANS sono attivi nel dolore di bassa e media intensità, e particolarmente in condizioni in cui l'infiammazione ha causato la sensibilizzazione dei nocicettori a stimoli meccanici e chimici normalmente subliminali
- sono molto attivi in alcuni tipi di dolore postoperatorio
- il dolore viscerale (con l'eccezione del dolore mestruale) non viene in genere alleviato



Effetto antipiretico

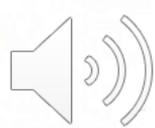
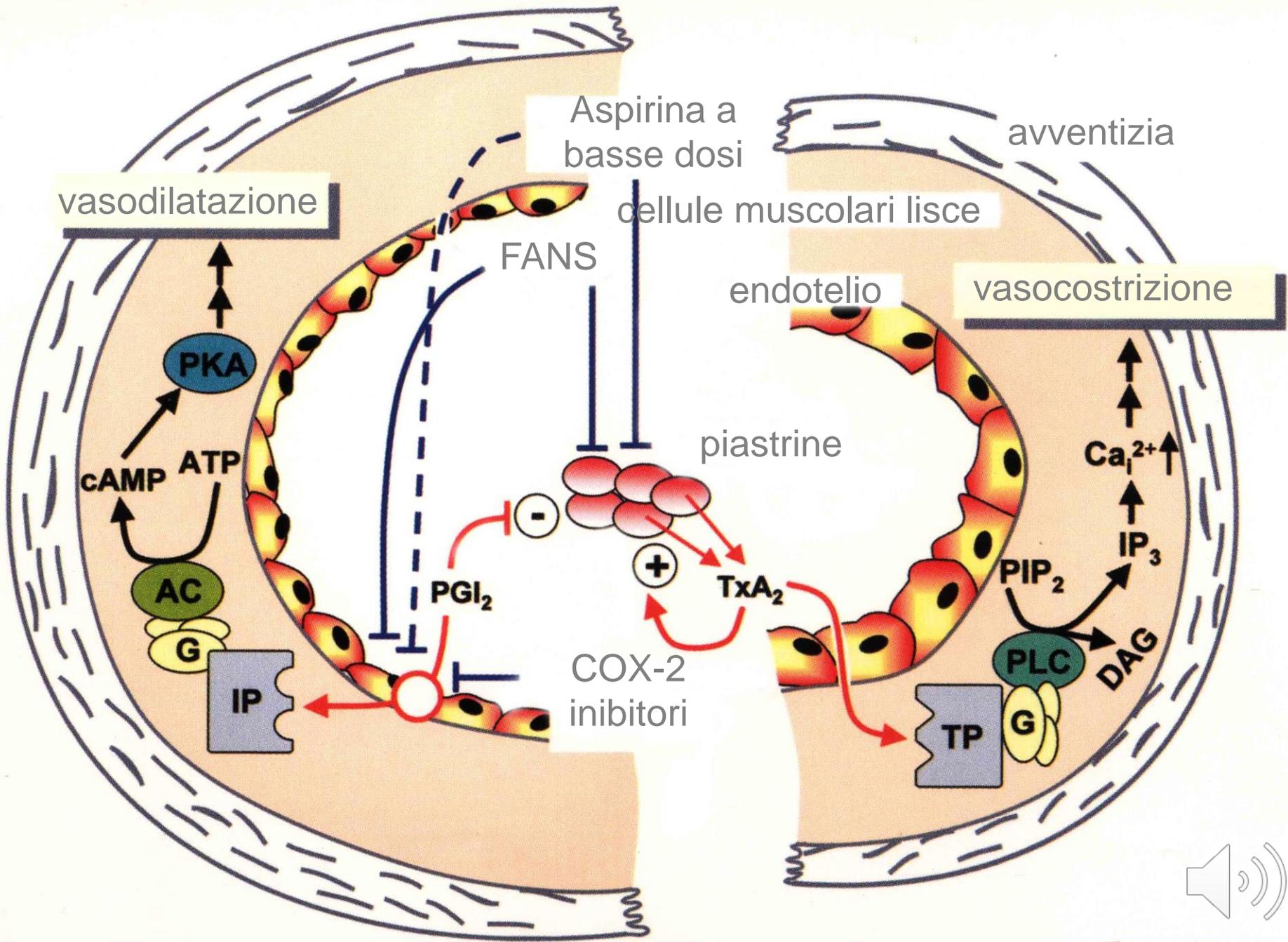
- In seguito a vari stimoli e alla liberazione di pirogeni, si ha la produzione di citochine IL-1 β , IL-6, INF- α , INF- β , TNF- α
- le citochine inducono la sintesi di PGE₂ negli organi circumventricolari e nell'area preottica ipotalamica
- la PGE₂, mediante l'aumento di AMPc (recettore EP₃), stimola l'ipotalamo a elevare la temperatura corporea promuovendo l'aumento della produzione di calore e diminuendone la dispersione
- i FANS inibiscono la risposta ipotalamica inibendo la sintesi di prostaglandine



Altri effetti dei FANS

- **Prevenzione degli episodi tromboembolici (aspirina a basse dosi)**
- nel neonato inducono la chiusura del dotto arterioso di Botallo pervio (indometacina, ibuprofene, paracetamolo)
- prevenzione del cancro del colon e soppressione della formazione di polipi in pazienti con poliposi familiare del colon





Altri effetti dei FANS

- Prevenzione degli episodi tromboembolici (aspirina a basse dosi)
- nel neonato inducono la chiusura del dotto arterioso di Botallo pervio (indometacina, ibuprofene, paracetamolo)
- prevenzione del cancro del colon e soppressione della formazione di polipi in pazienti con poliposi familiare del colon



Effetti collaterali dei FANS

| Effetto collaterale | Inibitori non selettivi | Inibitori delle COX-2 |
|--|-------------------------|-----------------------|
| Gastrolesività | Sì | ? |
| Inibizione dell'aggregazione piastrinica | Sì | No |
| Inibizione del travaglio di parto | Sì | Sì |
| Alterazioni nella funzionalità renale | Sì | Sì |
| Reazioni di "ipersensibilità" | Sì | ? |



MUCOSA GASTRICA

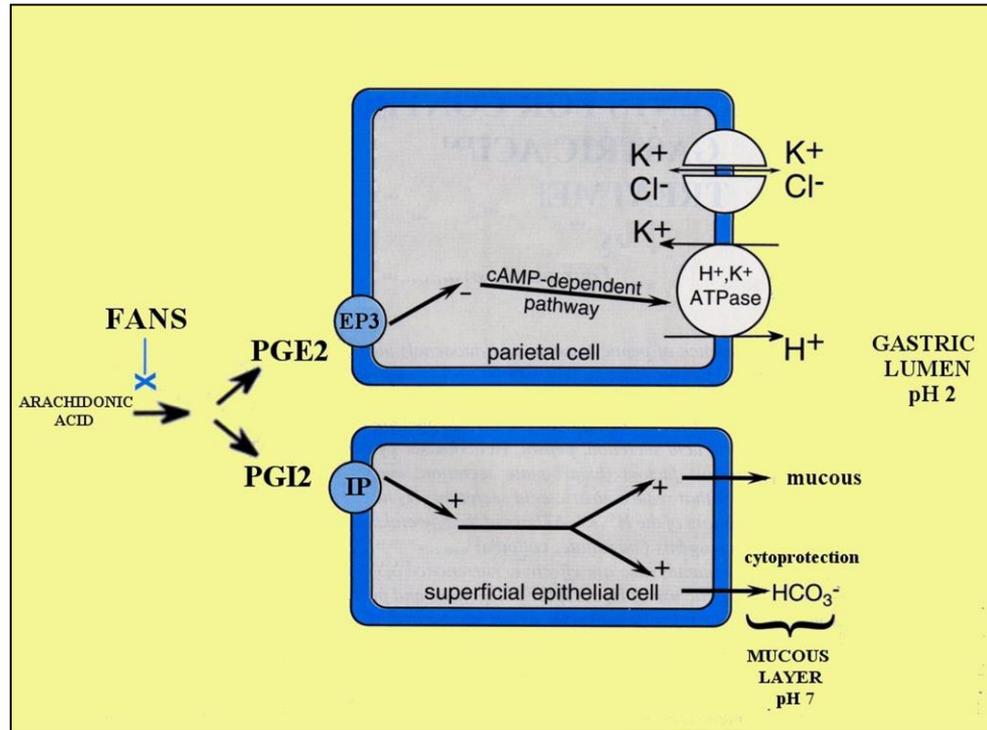
COX-1
* FANS

PGI₂ PGE₂

inibiscono la
secrezione
gastrica

aumentano la secrezione
di muco e bicarbonati

causano vasodilatazione delle arteriole
sottomucose



Effetti collaterali dei FANS

| Effetto collaterale | Inibitori non selettivi | Inibitori delle COX-2 |
|--|-------------------------|-----------------------|
| Gastrolesività | Sì | ? |
| Inibizione dell'aggregazione piastrinica | Sì | No |
| Inibizione del travaglio di parto | Sì | Sì |
| Alterazioni nella funzionalità renale | Sì | Sì |
| Reazioni di "ipersensibilità" | Sì | ? |

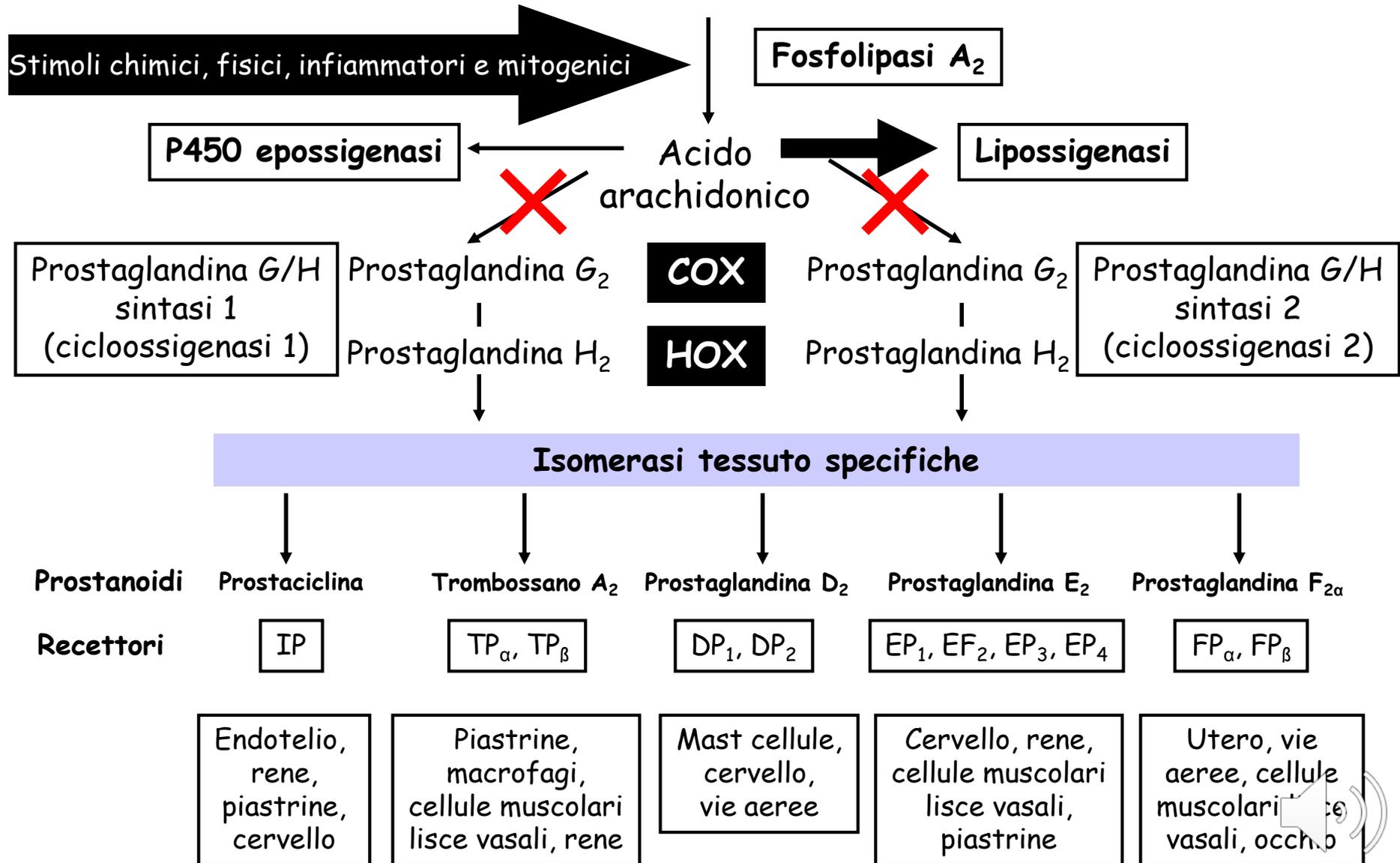


Effetti collaterali dei FANS

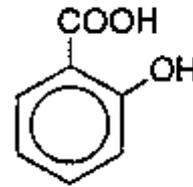
| Effetto collaterale | Inibitori non selettivi | Inibitori delle COX-2 |
|--|-------------------------|-----------------------|
| Gastrolesività | Sì | ? |
| Inibizione dell'aggregazione piastrinica | Sì | No |
| Inibizione del travaglio di parto | Sì | Sì |
| Alterazioni nella funzionalità renale | Sì | Sì |
| Reazioni di "ipersensibilità" | Sì | ? |



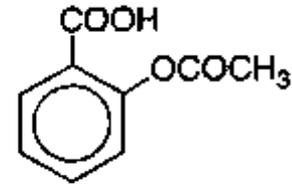
Membrana fosfolipidica



I salicilati



ACIDO SALICILICO



ASPIRINA

- L'aspirina (acido acetilsalicilico) causa l'inattivazione irreversibile della COX
- somministrata per via orale viene rapidamente assorbita
- il 75% viene metabolizzato nel fegato, il 25% viene escreto immodificato con le urine
- l'eliminazione segue una cinetica di primo ordine a basse dosi ($t_{\frac{1}{2}} = 4$ ore) e una cinetica di saturazione a dosi alte ($t_{\frac{1}{2}} > 15$ ore)



Effetti collaterali dei salicilati

- Azione gastrolesiva
Effetto antiaggregante piastrinico
Reazioni allergiche

tivi

nnito,

); si può avere anche un'acidemia respiratoria compensata

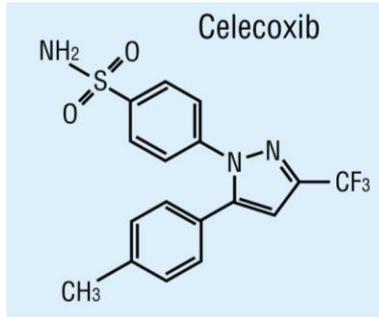
- con dosi tossiche: acidosi respiratoria scompensata con acidosi metabolica (soprattutto nei bambini)



Paracetamolo

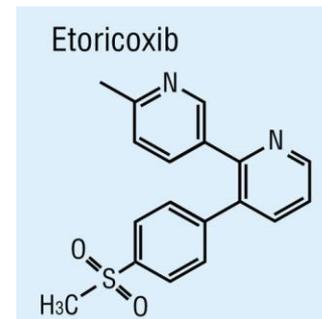
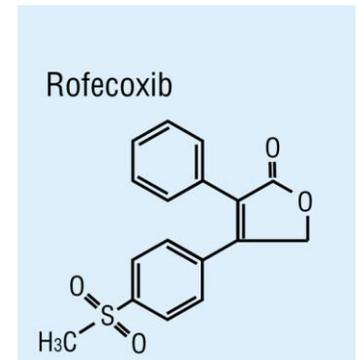
- Ha effetti analgesici, antipiretici, ma non antiinfiammatori
- non ha gli effetti collaterali degli altri FANS
- viene somministrato per via orale e viene metabolizzato nel fegato ($t_{\frac{1}{2}} = 2 - 4$ ore)
- dosi tossiche (> 7 g/die) causano una grave epatotossicità





Coxib

- Celecoxib (Artilog[®], Celebrex[®], Solexa[®])
- Rofecoxib (Arofexx[®], Coxsil[®], Dolcoxx[®], Dolostop[®], Miraxx[®], Vioxx[®])
- Etoricoxib (Tauxib[®])



- I Coxib hanno efficacia analgesica e antiinfiammatoria pari a quella dei FANS non selettivi (Ehrich et al. J. Rheumatol. 26: 2438, 1999; Lefkowitz et al. Am. J. Med. 106, 435, 1999; Bombardier et al. N. Eng. J. Med. 343: 1520, 2000)
- Sono meno gastrolesivi (Laine et al. Lancet 369: 465, 2007)

