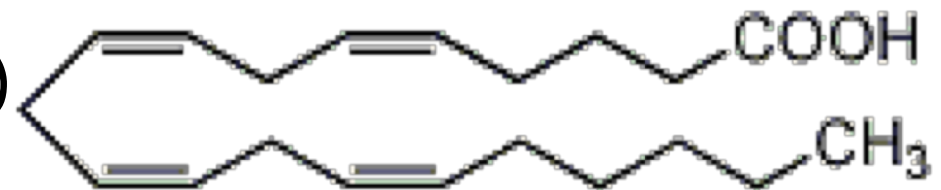


FANS e Coxib

Eicosanoidi

- 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.
- 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)



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

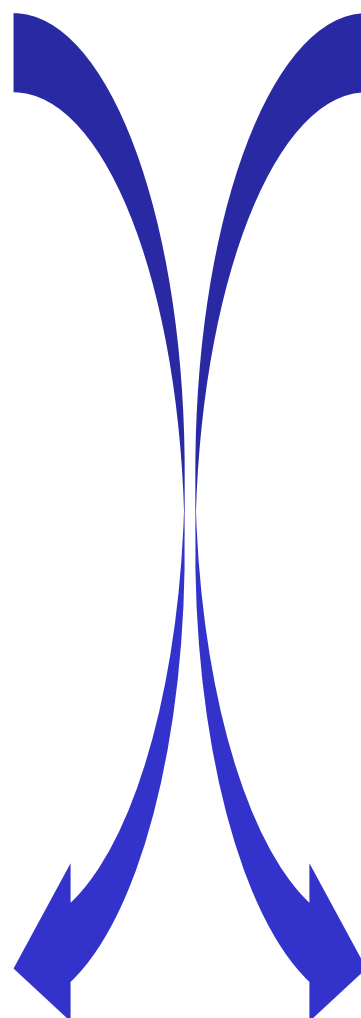
prostaglandine ad
azione omeostatica

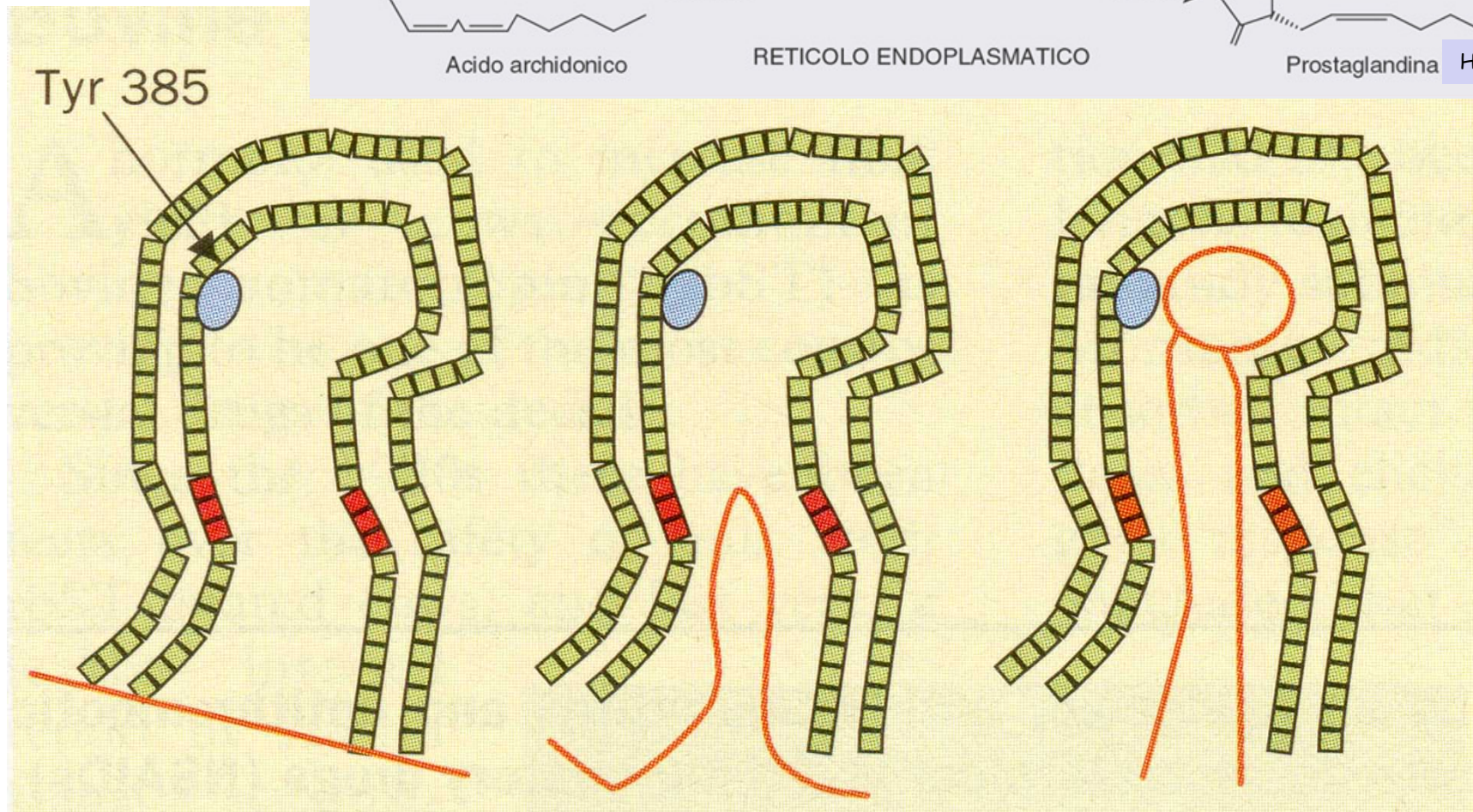
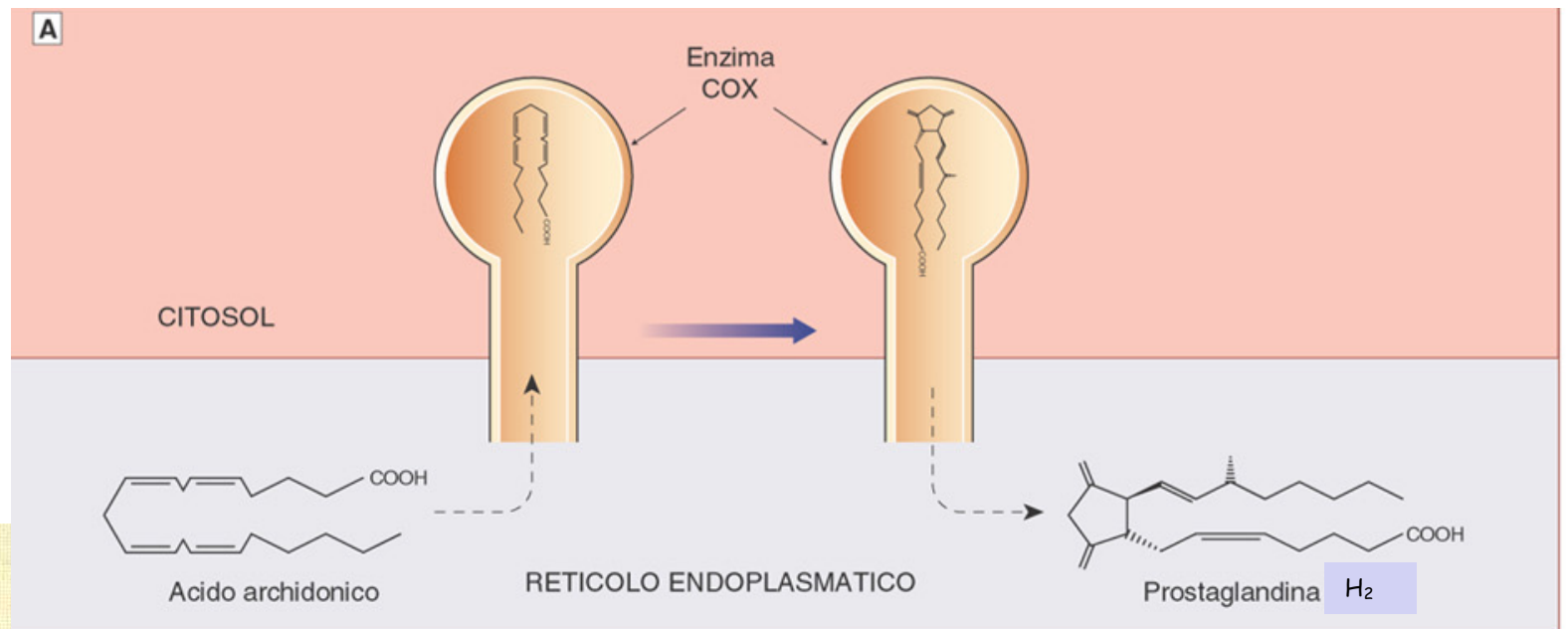
COX-2

principalmente inducibile
(10-20 volte) da stimoli
infiammatori e patologie
tumoriali nei macrofagi,
monociti, sinoviociti,
condrociti, fibroblasti e
cellule endoteliali.
Costitutiva nel SNC, rene,
sistema riproduttivo
femminile, osso, isole
pancreatiche.

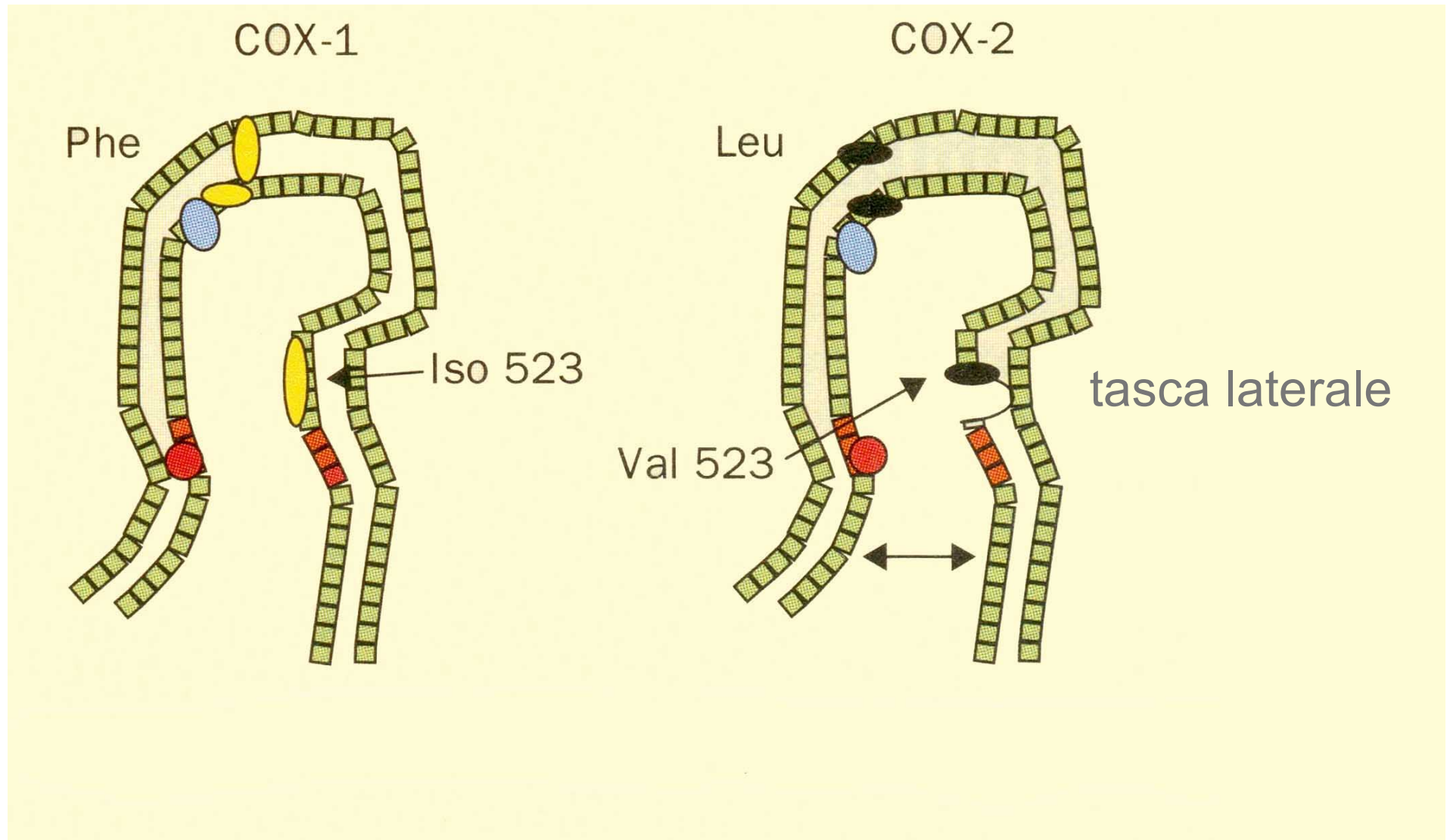
**Inibita dai FANS e dagli
inibitori COX-2 selettivi**

prostaglandine correlate
all'infiammazione

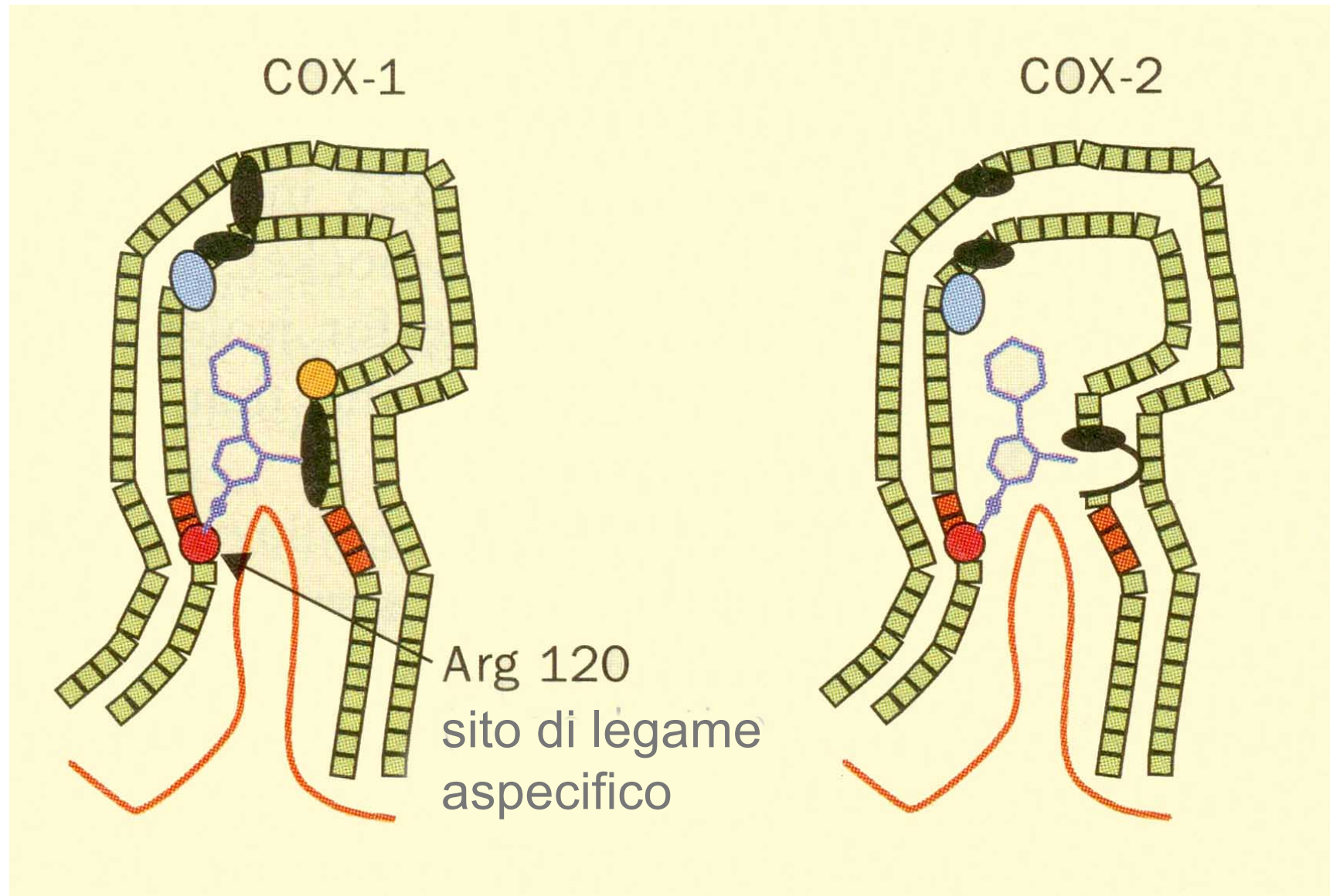




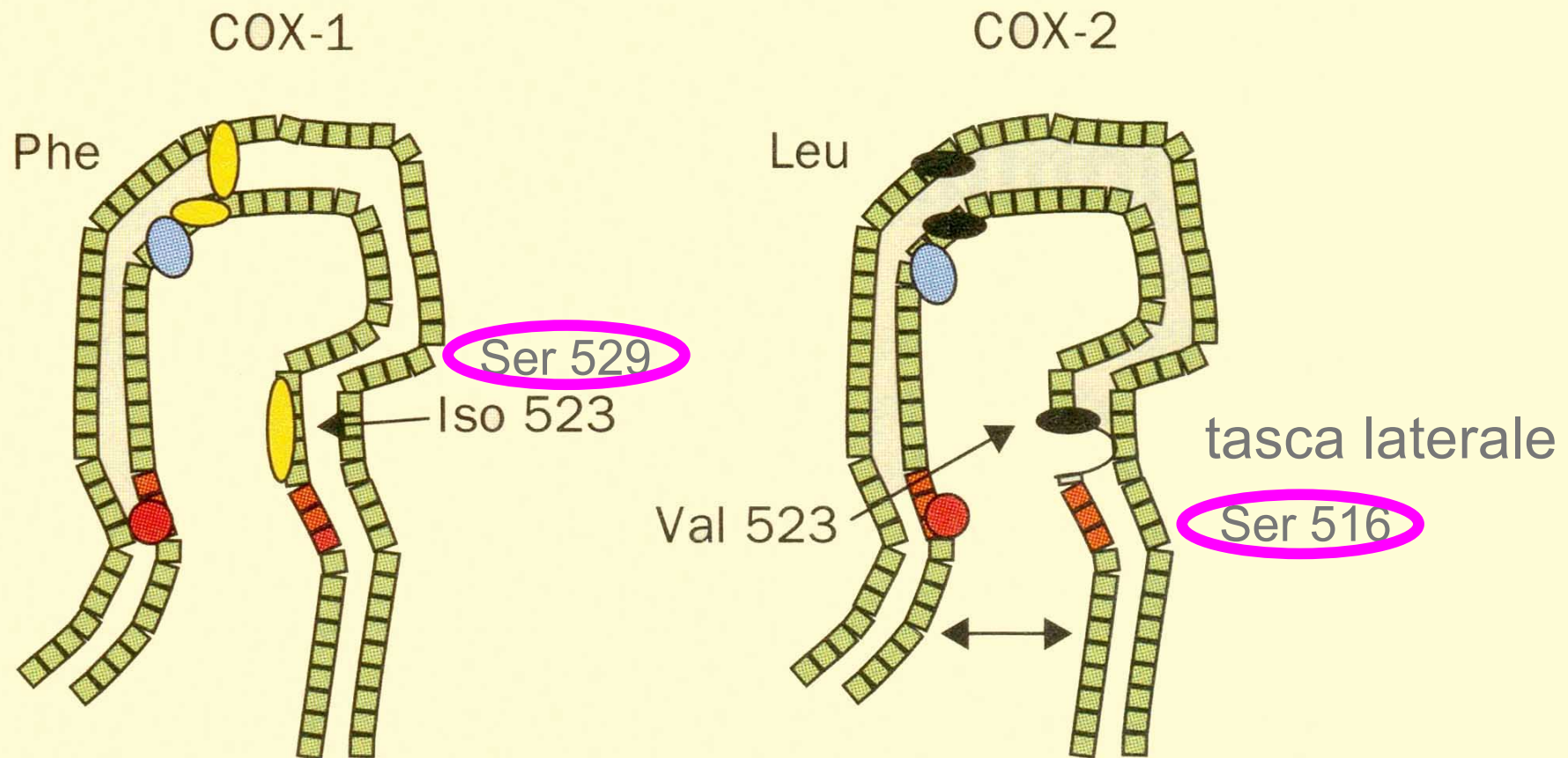
Differenze tra COX-1 e COX-2



Effetto dei FANS non selettivi

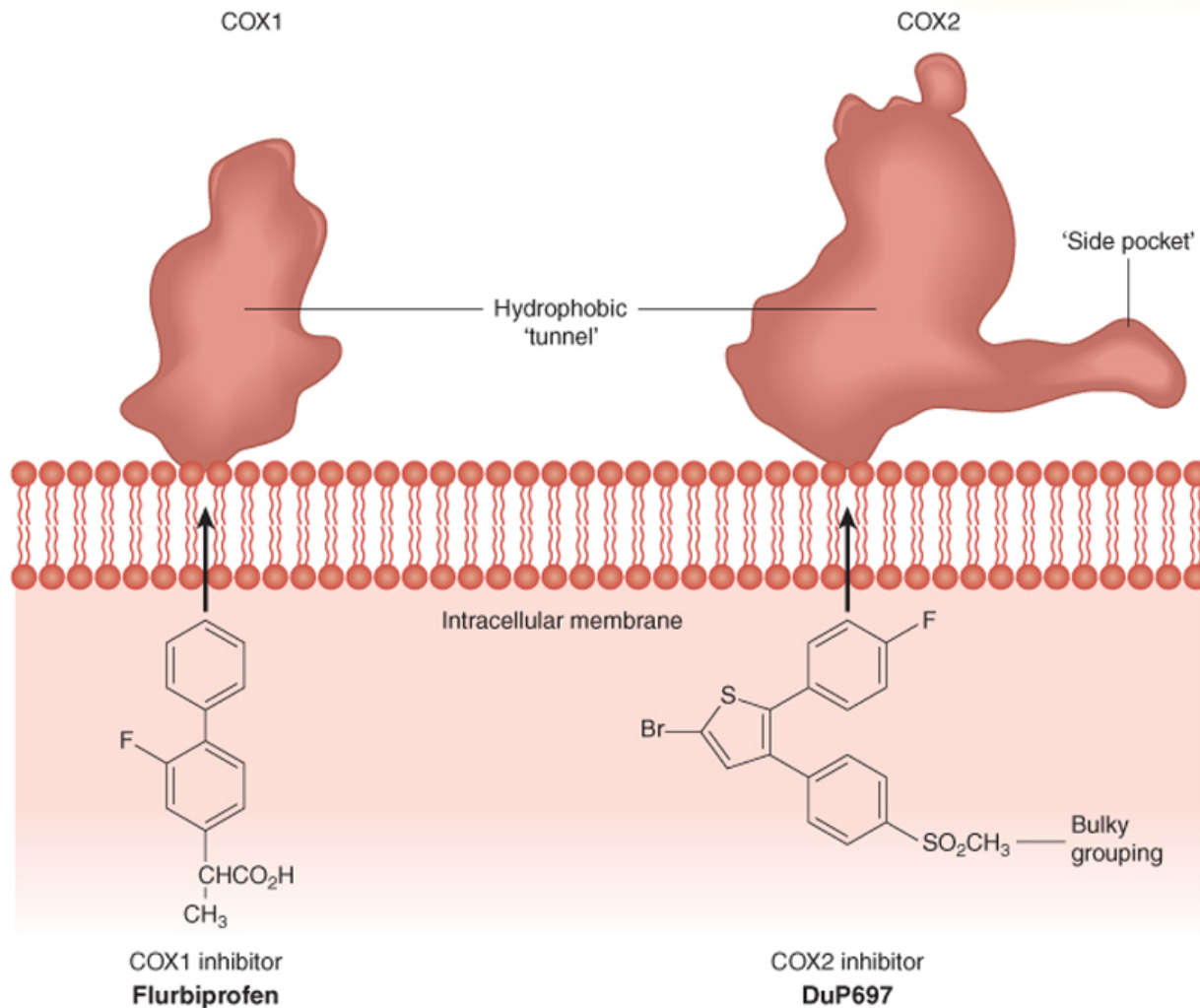
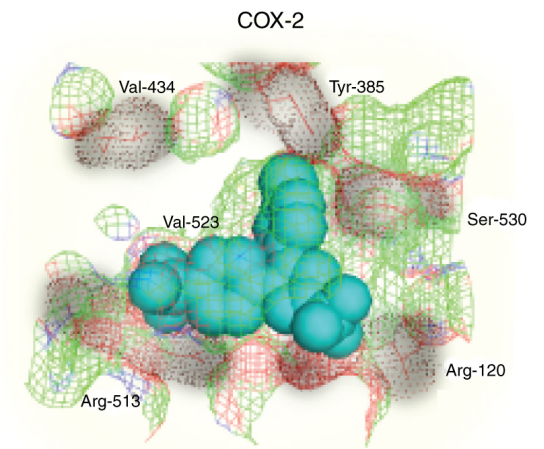
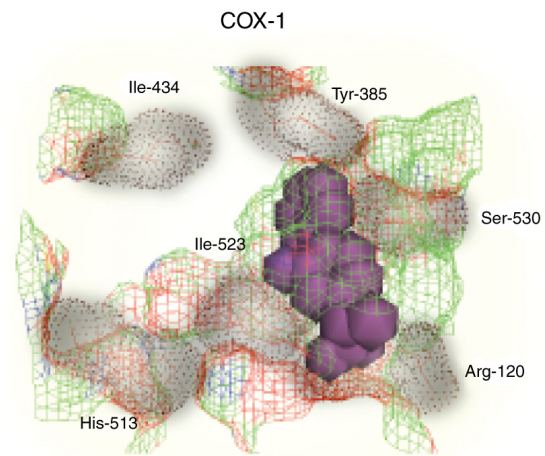


Azione dell'aspirina

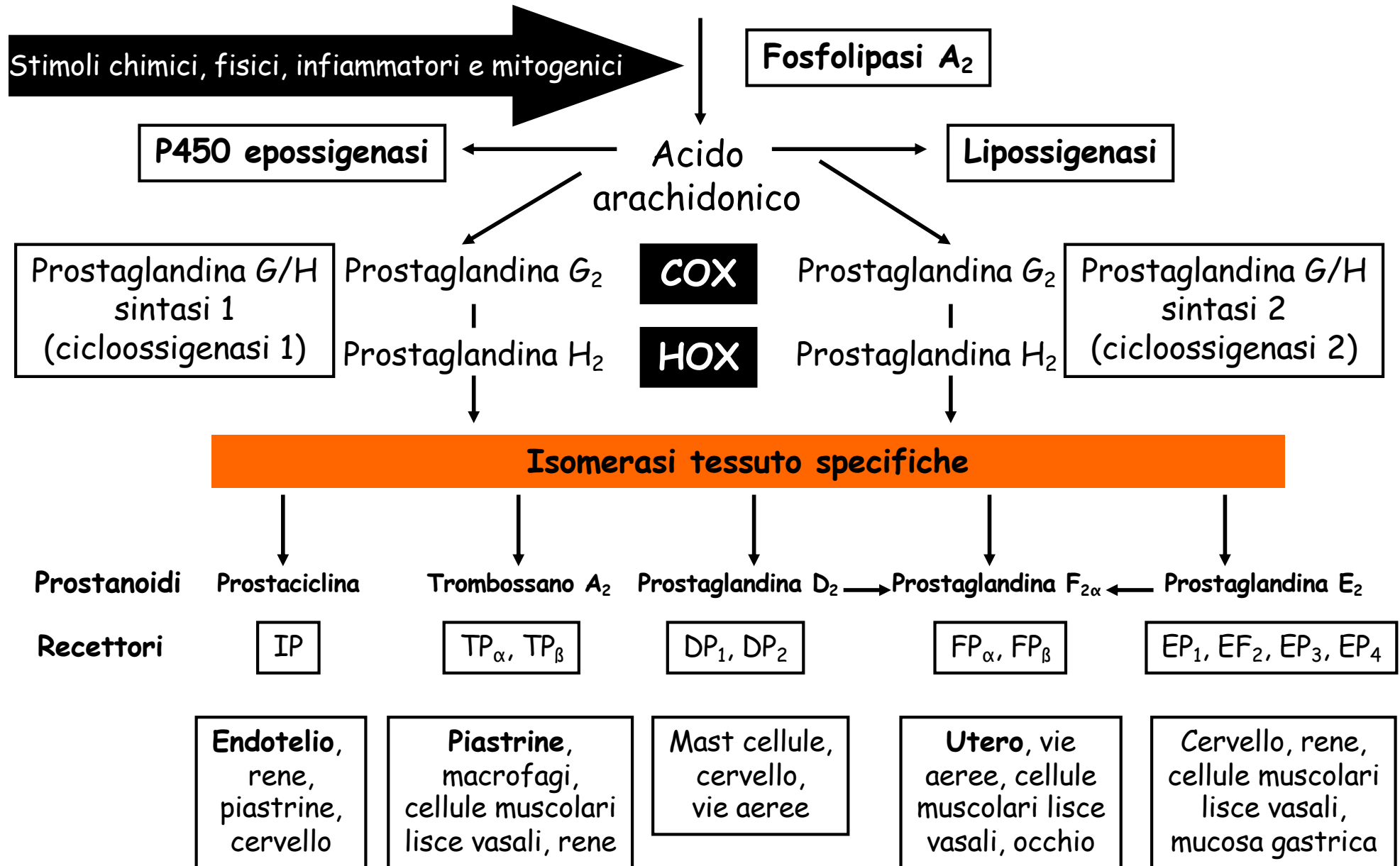


L'aspirina acetila, trasformandosi in salicilato, la serina, inattivando l'enzima in modo irreversibile

I Coxib si legano nella tasca laterale



Membrana fosfolipidica

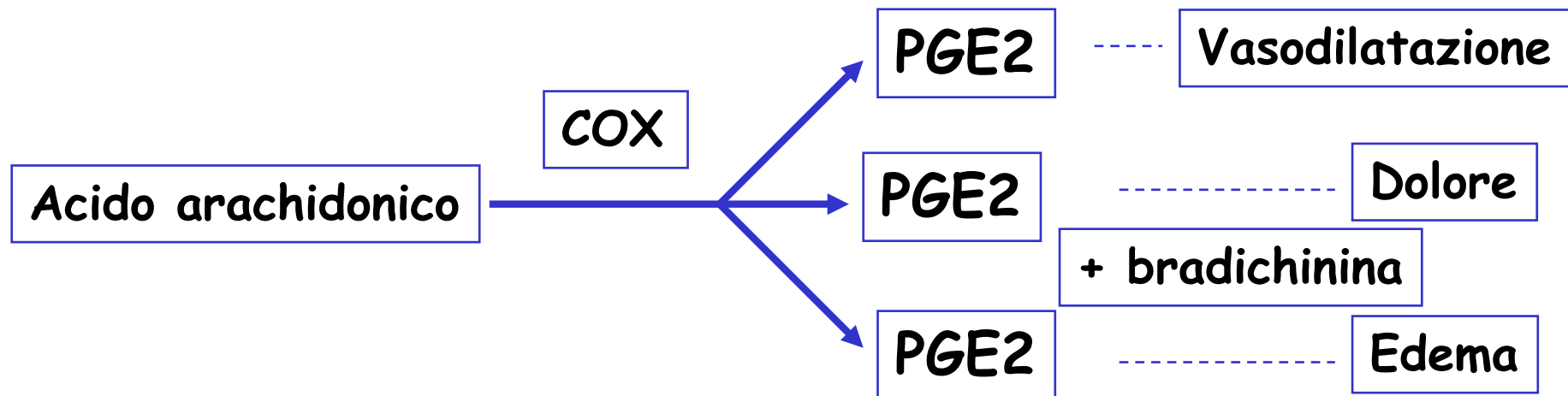


Effetti dei FANS

- Effetto antiinfiammatorio
- effetto analgesico
- effetto antipiretico

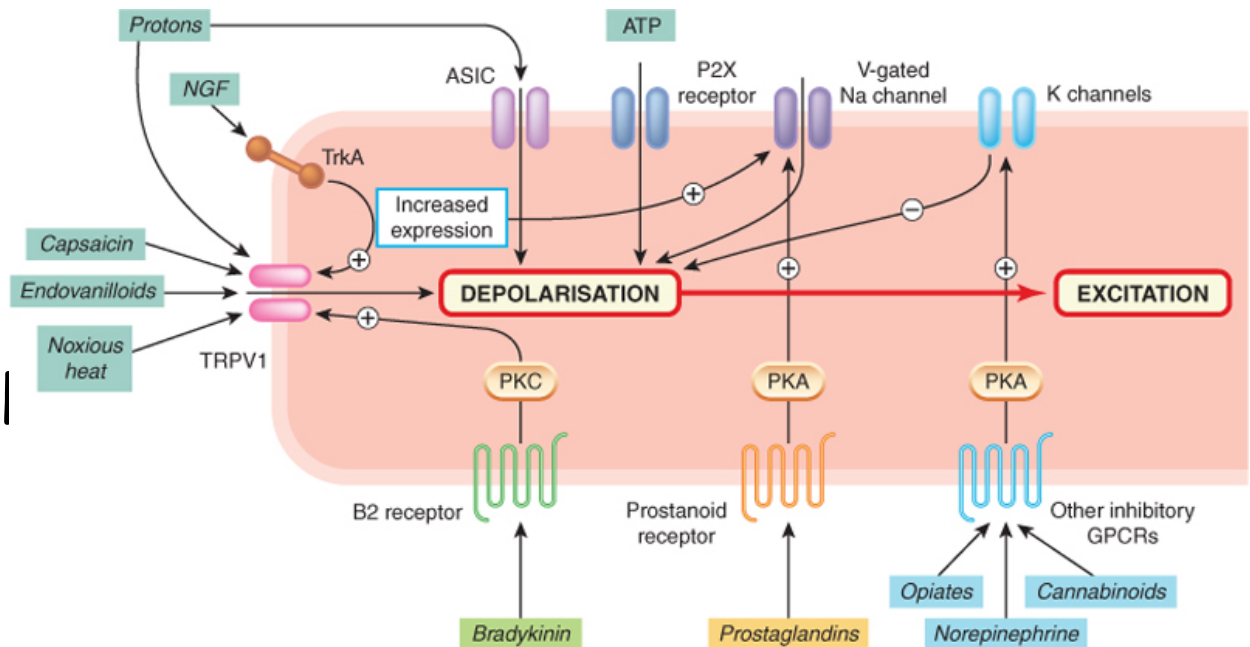
Effetto antiinfiammatorio

- 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



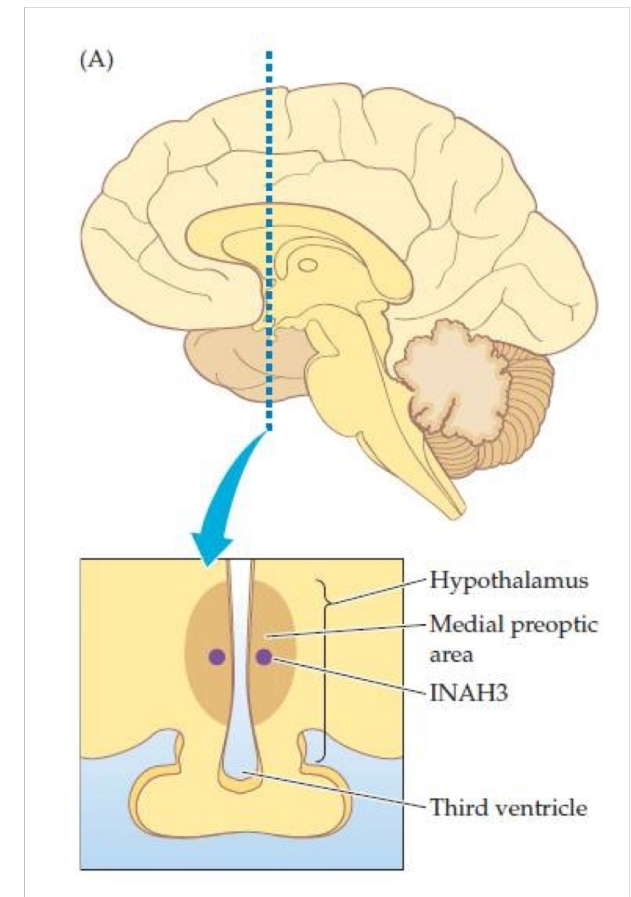
Effetto analgesico

- 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



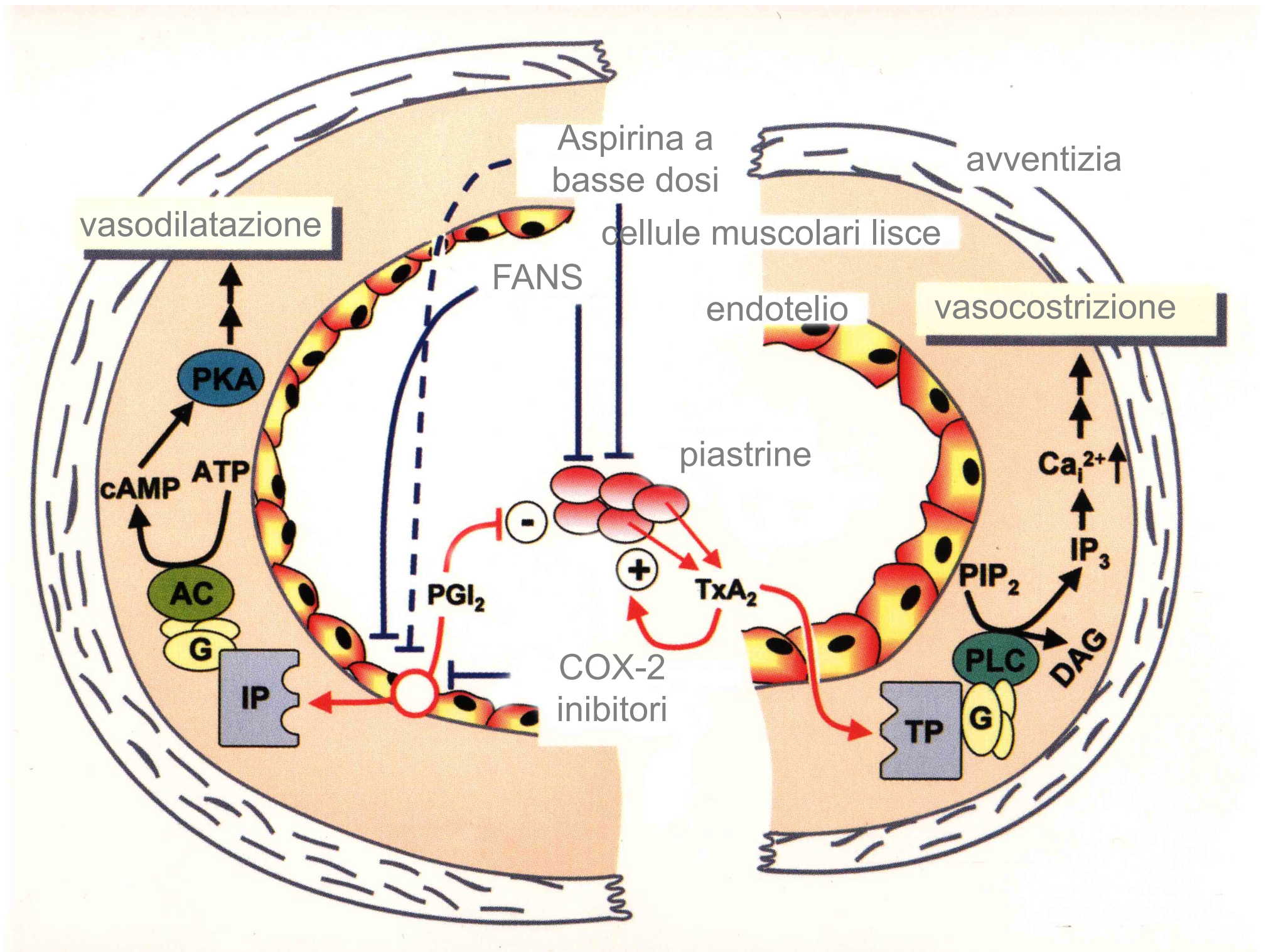
Effetto antipiretico

- 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



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

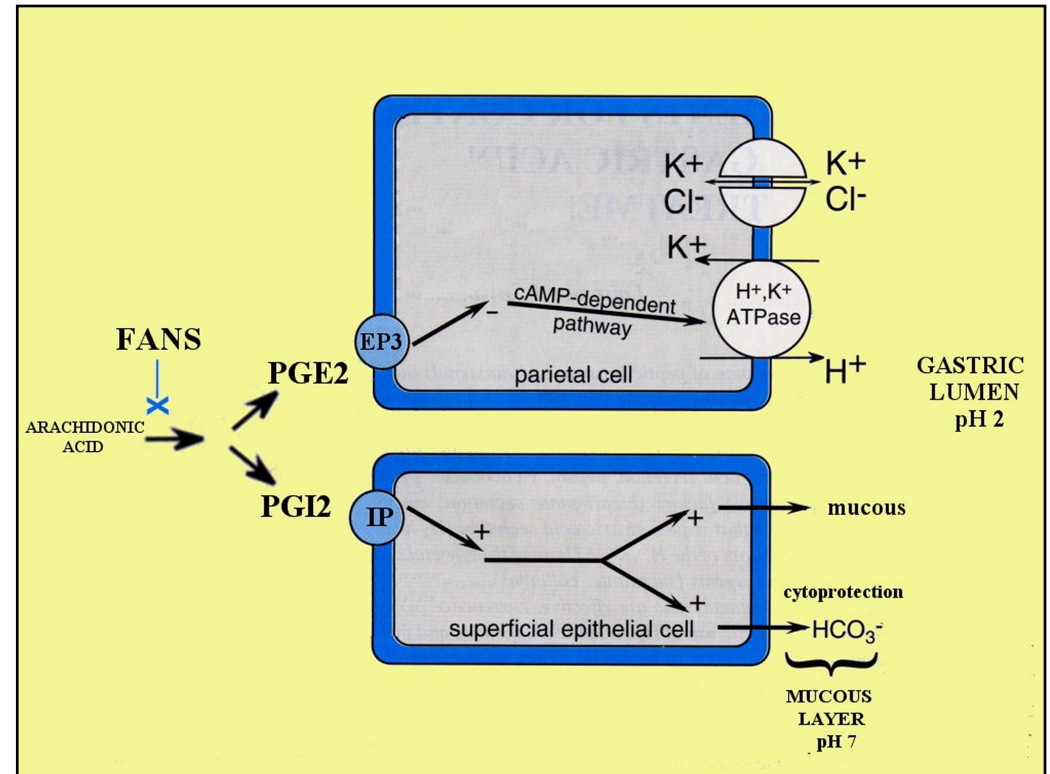
COX-1
* FANS

PGI_2 PGE_2

inibiscono la
secrezione
gastrica

aumentano la secrezione
di muco e bicarbonati

causano vasodilatazione delle arteriole
sottomucose



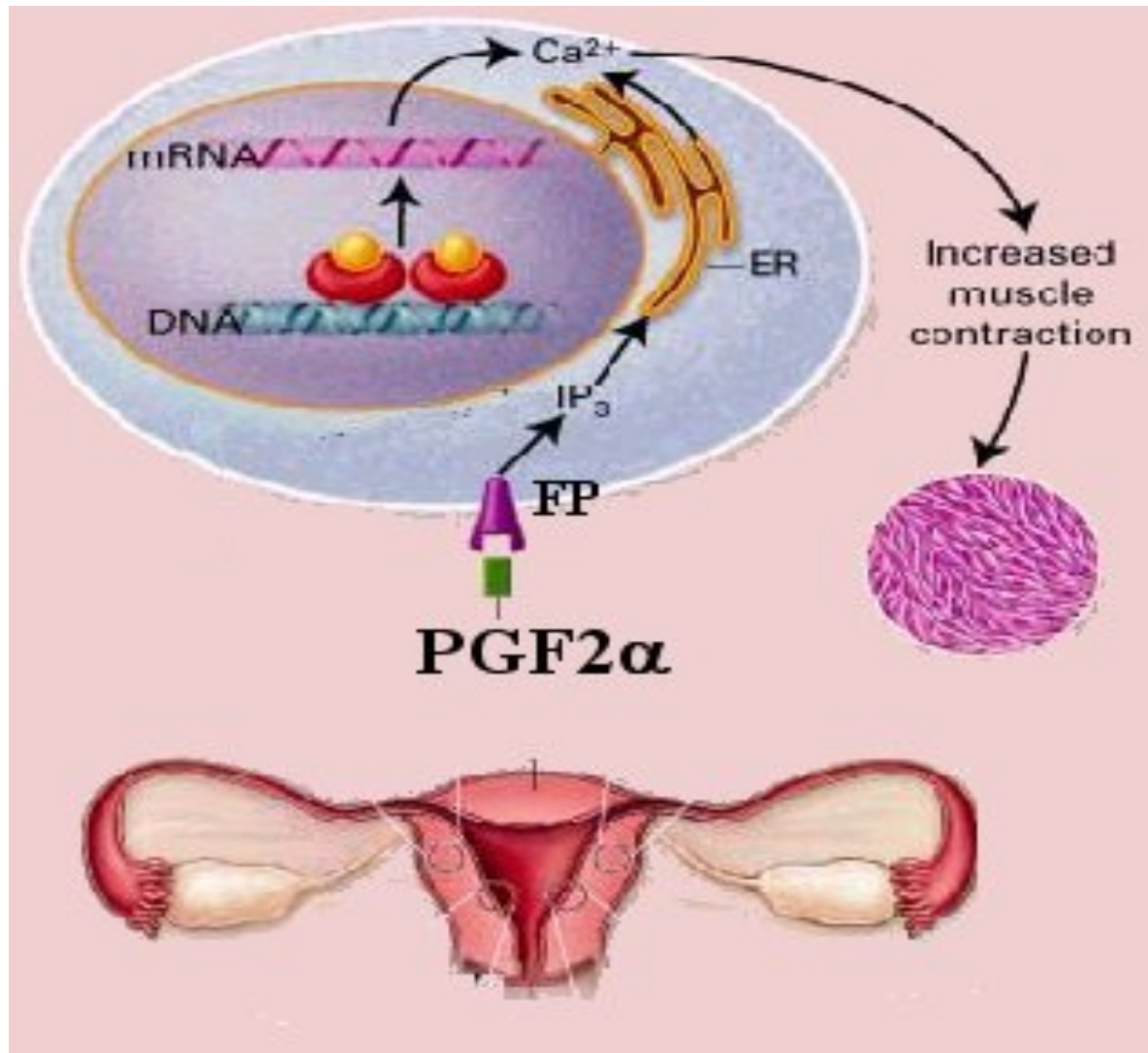
Rischio relativo di complicanze GI

Farmaco	Rischio relativo (95% C.I.)
Placebo	1
Ibuprofene	2.1 (0.6-7.1)
Diclofenac	2.7 (1.5-4.8)
Ketoprofene	3.2 (0.9-11.9)
Naprossene	4.3 (1.6-11.2)
Tenoxicam	4.3 (1.9-9.7)
FANS	4.4 (3.7-5.3)
Nimesulide	4.4 (2.5-7.7)
Indometacina	5.5 (1.6-18.9)
Piroxicam	9.5 (6.5-13.8)
Ketorolac	24.7 (9.6-63.5)

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	?

La PGF2a è un potente induttore della contrattilità uterina

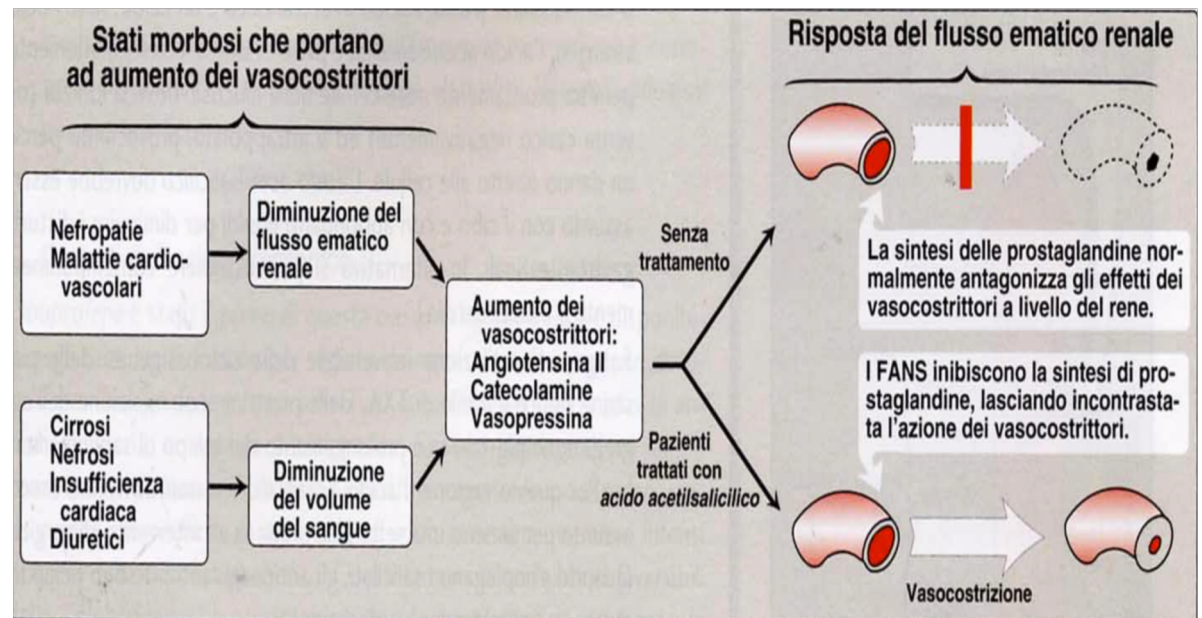


Effetti collaterali dei FANS

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	?

COX e funzione renale

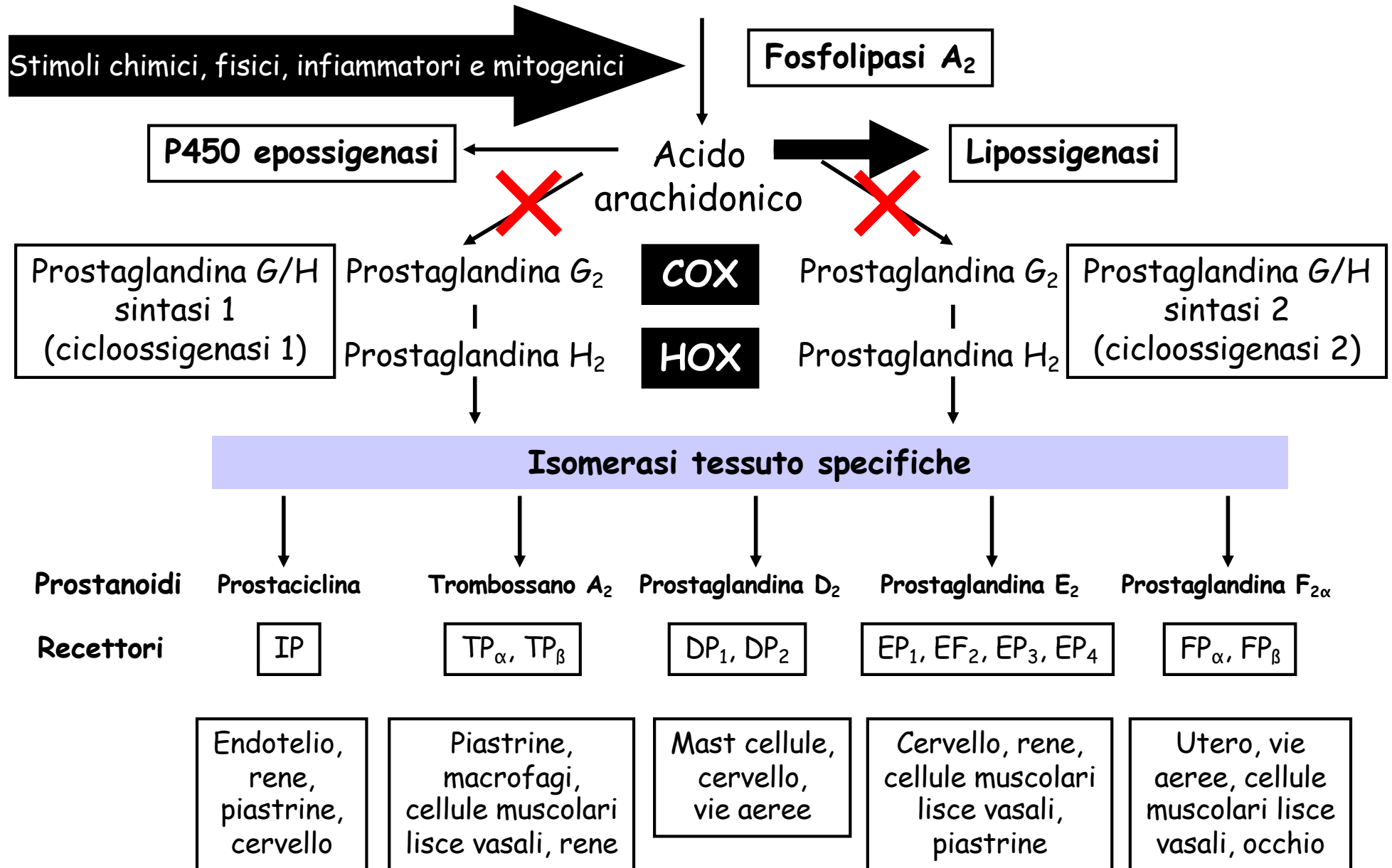
- Nel rene le COX-2 sono costitutivamente espresse (vasi renali, macula densa, cellule interstiziali midollari)
- Le COX sono responsabili della produzione di prostaglandine vasodilatorie fondamentali per preservare il flusso renale in situazioni di ipovolemia: riduzione del flusso sanguigno renale e del GFR (Harris RC. Am J Cardiol. 2002, 89: 10D-17D).
- **Tutti i FANS, compresi i Coxib possono causare edema, insufficienza renale, ipertensione e devono quindi essere utilizzati con cautela nei pazienti con ritenzione idrica, ipertensione, scompenso cardiaco**



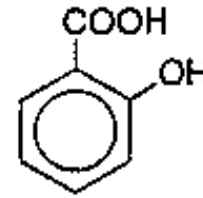
Effetti collaterali dei FANS

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	?

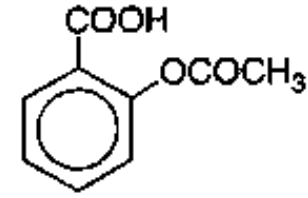
Membrana fosfolipidica



I salicilati



ACIDO SALICILICO



ASPIRINA

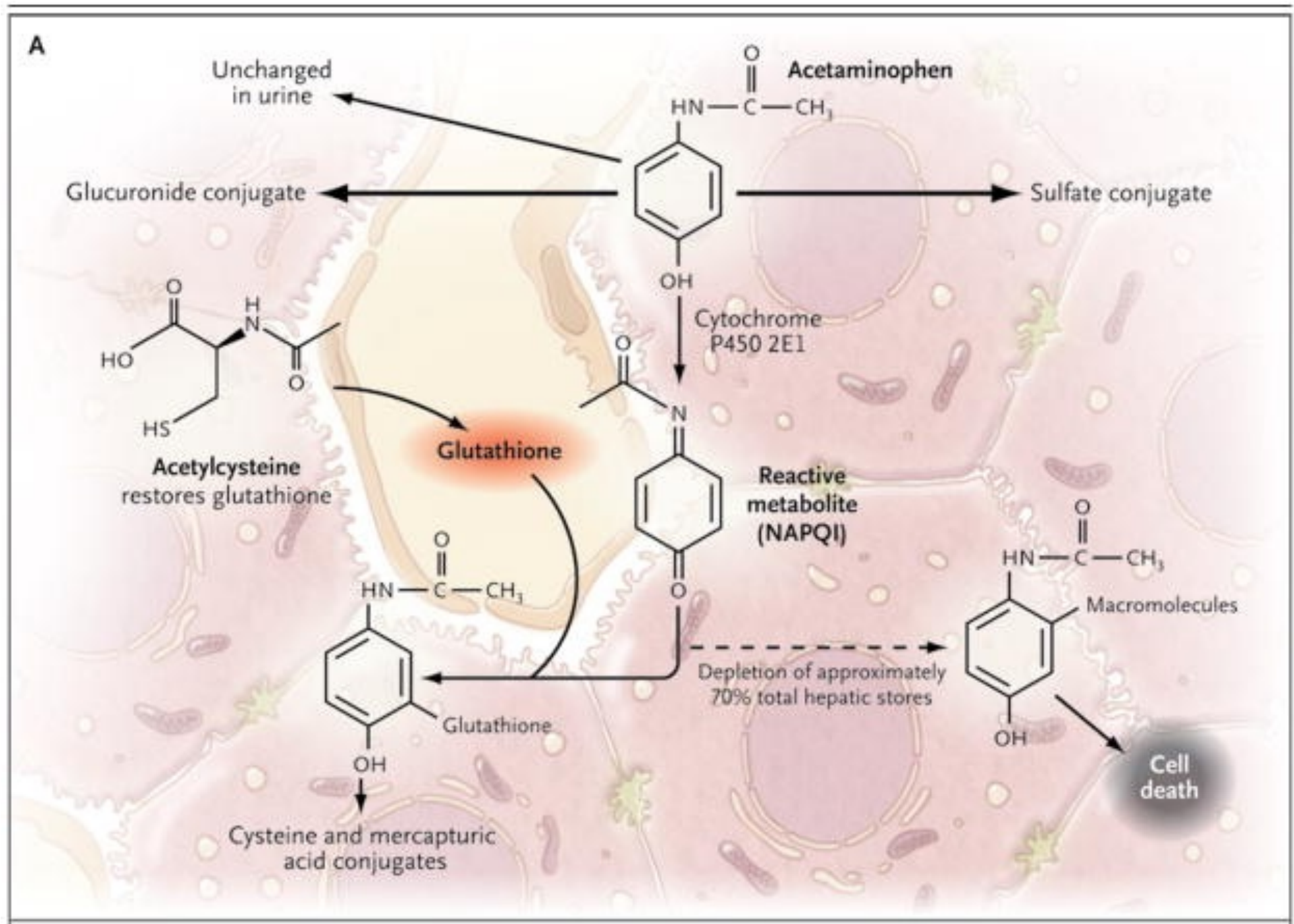
- L'aspirina (acido acetilsalicilico) causa l'inattivazione irreversibile della COX
- somministrata per via orale viene rapidamente assorbita
- il 75% viene metabolizzato nel fegato, il 25% viene escreto immodificato con le urine
- l'eliminazione segue una cinetica di primo ordine a basse dosi ($t_{\frac{1}{2}}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

Effetti collaterali dei salicilati

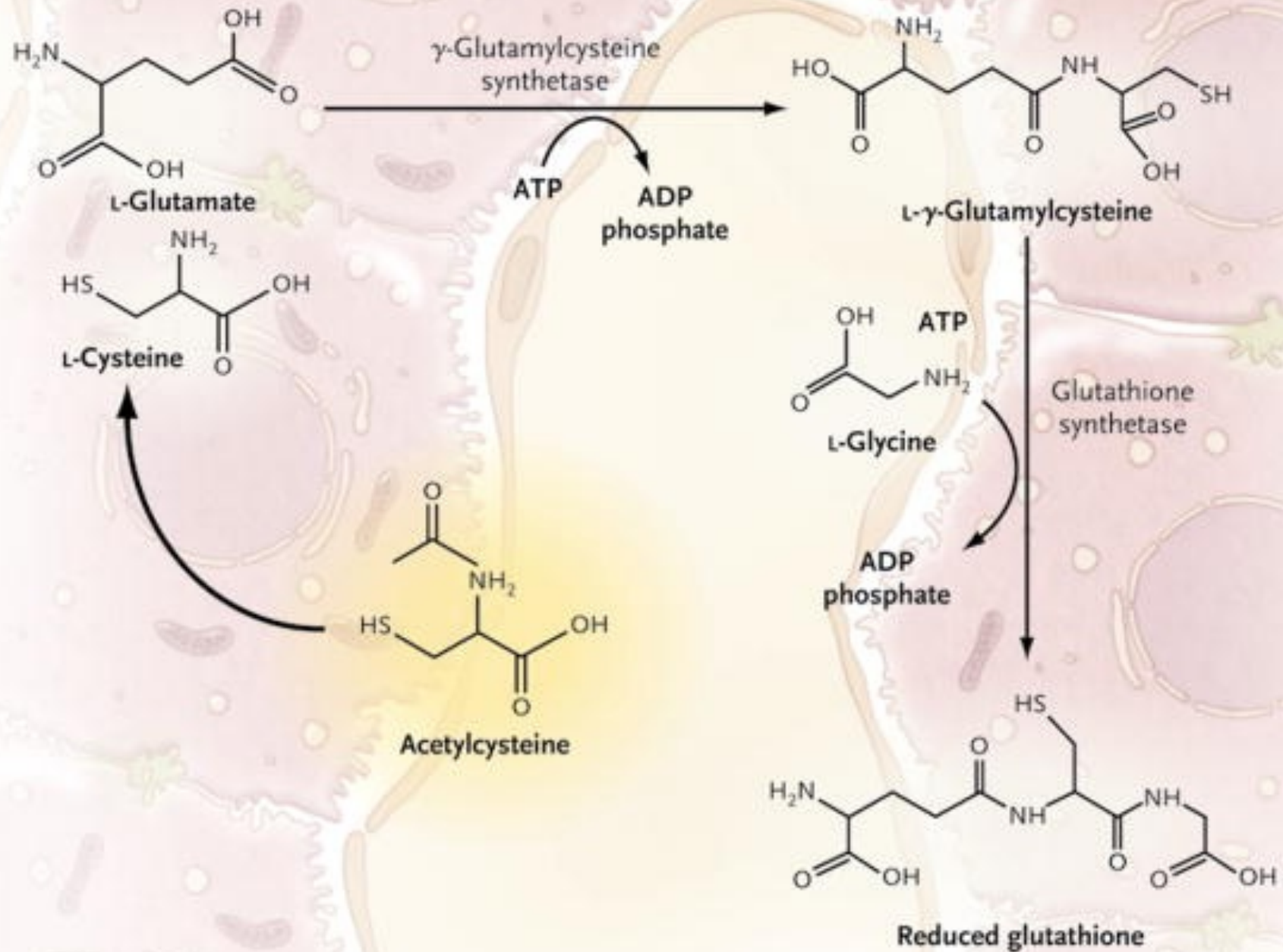
- Azione gastrolesiva
Effetto antiaggregante piastrinico
Reazioni allergiche
...tivi
...nnito,
...); si può avere
anche un'acidemia respiratoria compensata
- con dosi tossiche: acidosi respiratoria scompensata con acidosi metabolica (soprattutto nei bambini)

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



Heard KJ NEJM 2008

B

Heard KJ NEJM 2008

Classificazione dei FANS

Inibitori non selettivi

derivati dell'acido salicilico (aspirina)

derivati del para-aminofenolo (paracetamolo)

acidi indolo e indene acetici (indometacina)

acidi eteroarilacetici (diclofenac, ketorolac)

acidi arilpropionici (ibuprofene, ketoprofene, naprossene)

acidi antranilici (fenamati)

acidi enolici (oxicami: piroxicam; pirazolidindioni: fenilbutazone)

alcanoni (nabumetone)

inibitori selettivi delle COX-2

furanoni diarilsostituiti (rofecoxib)

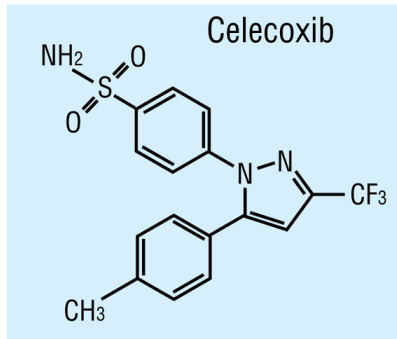
pirazoli diaril sostituiti (celecoxib)

sulfanilidi (nimesulide)

Acidi arilpropionici

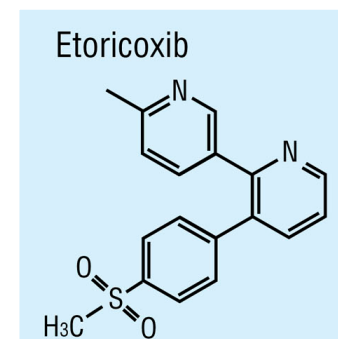
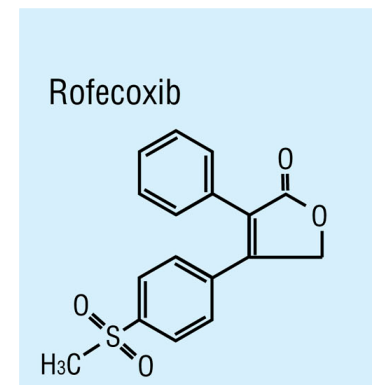
- Ibuprofene (Algofen® , Antalgil ® , Antalisin ® , Arfen ® , Brufen ® , Buscofen ® , Calmine ® , Cibalgina Due Fast ® , Dolocyl ® , Faspic ® , Ganaprofen ® , Moment ® , Nuroflex ® , Nurofen ® , Subifen ®)
- Naprossene (Aleve , Floxaxin ® , Floxalin ® , Gibixer ® , Napaprius ® , Naprosyn ® , Sympro ®)
- Ketoprofene (Euketon ® , Ketoprius ® , Orudis ® , Reumal ® , Rosin ® , Targem ® , Trium ® , Oki ® ,
- Flurbiprofene (Froben ®)
- Acido tiaprofenico (Targanyl ® , Tiaprofen ®)
- Dexketoprofene (Desketo ® , Enantyum ® , Ketesse ®)
- Oxaprozina (Wallx®)

Sono i meno gastrolesivi
tra i FANS non selettivi
(ibuprofene)



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)
- Dovrebbero essere preferiti ai FANS tradizionali solo nelle persone ad alto rischio di sviluppare effetti gastrointestinali gravi, alle quali sia prescritto un FANS per il trattamento dell'artrite reumatoide o dell'osteoartrite. Devono essere assunti alla dose efficace più bassa e per il più breve periodo di tempo necessario al controllo dei sintomi.