

FANS

Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei



FANS

- Metà del XVIII° secolo: il reverendo Edmund Stone descrive il successo dell'uso della corteccia di salice nella cura delle febbri malariche
- 1897: Felix Hoffman brevetta per la Bayer l'acido acetilsalicilico, che nel 1899 viene introdotto in medicina con il nome di **aspirina**.
- 1971: Vane propone che gli effetti terapeutici e tossici dei FANS sono mediati dall'inibizione della cicloossigenasi (COX) enzima chiave nella sintesi delle prostaglandine
- 1991: si scopre che esistono due isoforme di COX, la COX-1 e la COX-2.



Felix Hoffmann

STORIA DEI FANS

- 1700 → Corteccia del salice per la cura delle febbri malariche
- 1829 → Isolamento del glicoside salicina
- 1875 → Salicilato di sodio usato nella febbre reumatica e come antipiretico
- 1898 → Hoffman della Bayer sintetizza l'acido acetilsalicilico
- 1899 → Introdotto nella pratica medica con il nome di Aspirina
- 1964 → Indometacina
- 1971 → Viene scoperto che l'effetto antinfiammatorio è dovuto all'inibizione della ciclossigenasi e quindi alla sintesi della PG
- 1973 → Acidi propionici sintetizzati nel tentativo di ridurre gli effetti collaterali (ibuprofene e naprossene)
- 1979 → Piroxicam a lunga durata d'azione
- 1988 → Clonato l'enzima ciclossigenasi
- 1991 → Identificata e clonata un'altra isoforma di cicloossigenasi chiamata COX-2

Farmaci Antinfiammatori

FANS: fase iniziale dell'inflammazione

Effetti terapeutici: antinfiammatorio, antipiretico e analgesico

Effetti collaterali: tossicità gastrointestinale e renale

FAS (Farmaci Antinfiammatori Steroidei): azione più ampia ed efficace anche sugli effetti tardivi della flogosi quali l'immunità umorale e cellulare

I farmaci antinfiammatori antagonizzano i segni ed i sintomi dell'inflammazione, ma non sono in grado di modificare i processi alla base del fenomeno infiammatorio

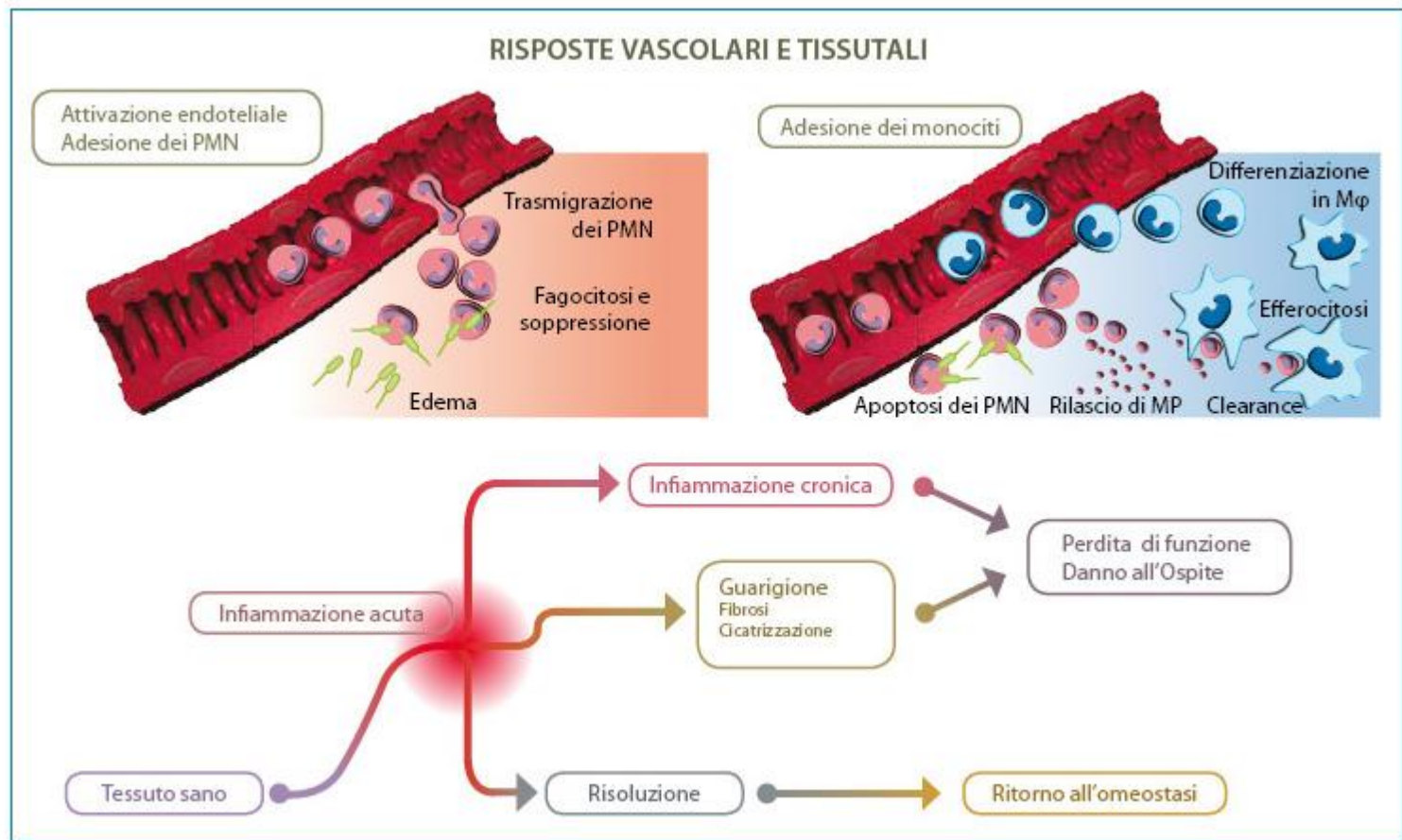
Infiemmazione



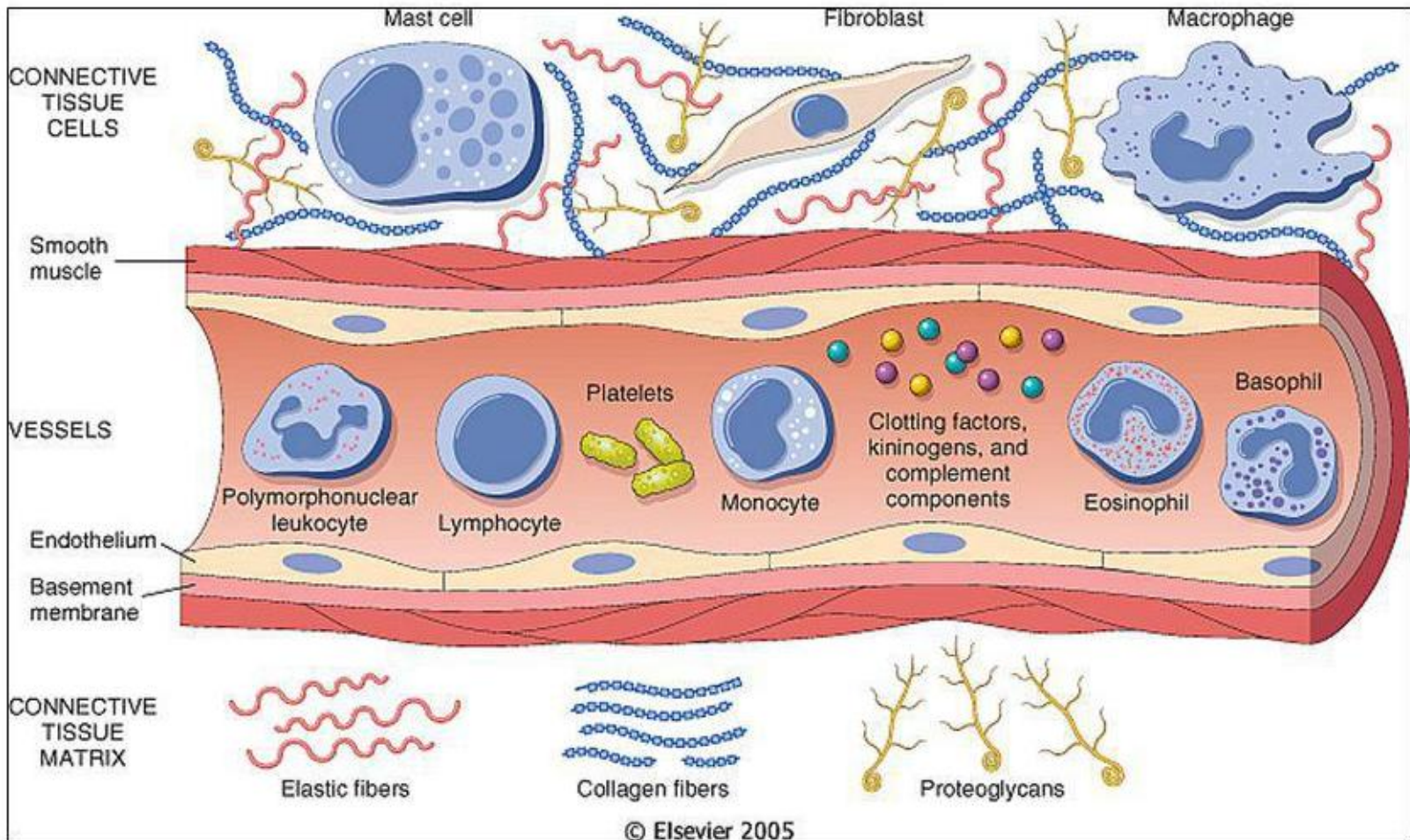
- processo difensivo complesso innescato da un danno tissutale, da un processo infettivo o da qualsiasi stimolo nocivo per l'organismo
- sequenza dinamica di fenomeni che si manifestano con un'intensa reazione vascolare
- fase acuta: forma iniziale di risposta al danno che, se non si risolve, progredisce in una forma cronica

Segni clinici

Locali: eritema, edema, aumento della temperatura locale, iperalgesia, dolore ed alterata funzione del tessuto. Generali: febbre



1. danno iniziale che provoca il rilascio di mediatori chimici (istamina, bradichinina, prostaglandine, leucotrieni e linfocine)
2. vasodilatazione
3. incremento permeabilità vascolare ed essudazione
4. migrazione leucociti
5. proliferazione di cellule del tessuto connettivo



I componenti delle risposte infiammatorie acute e croniche: cellule e proteine circolanti, cellule dei vasi sanguigni, cellule e proteine della matrice extracellulare.

CALOR

RUBOR

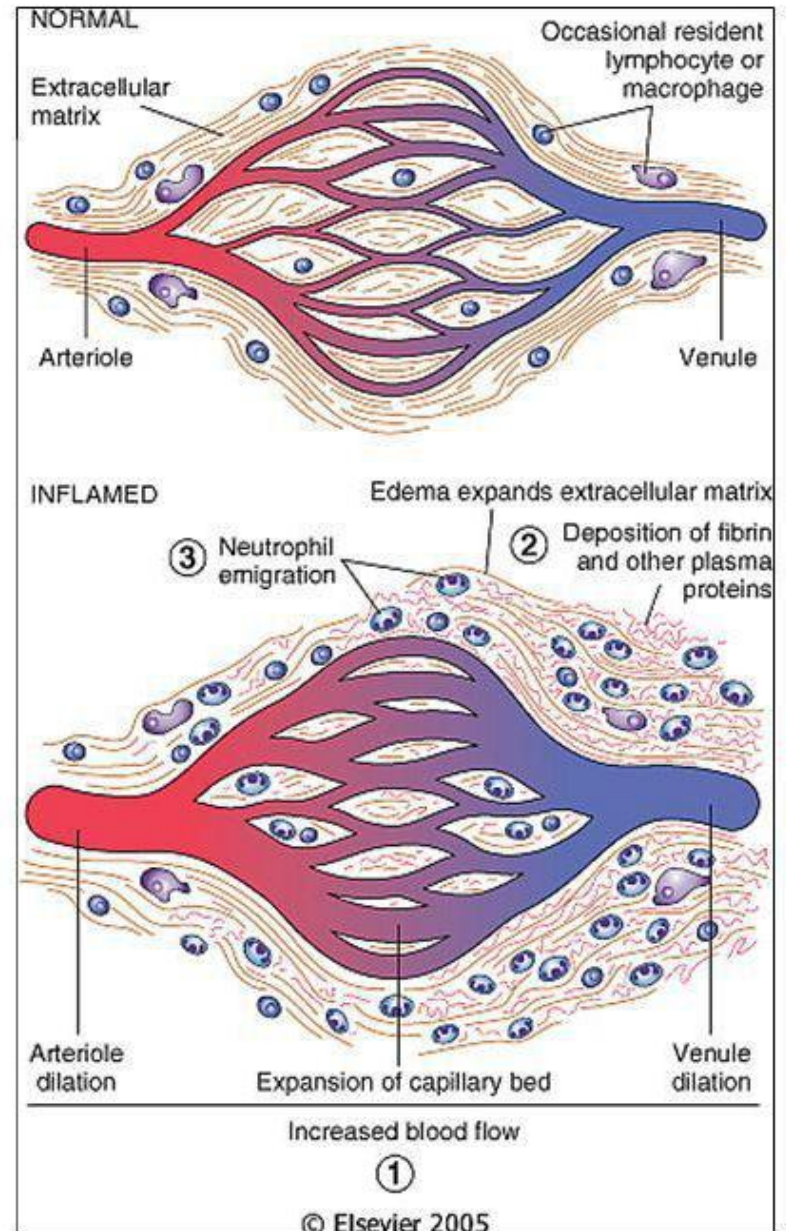
TUMOR

DOLOR

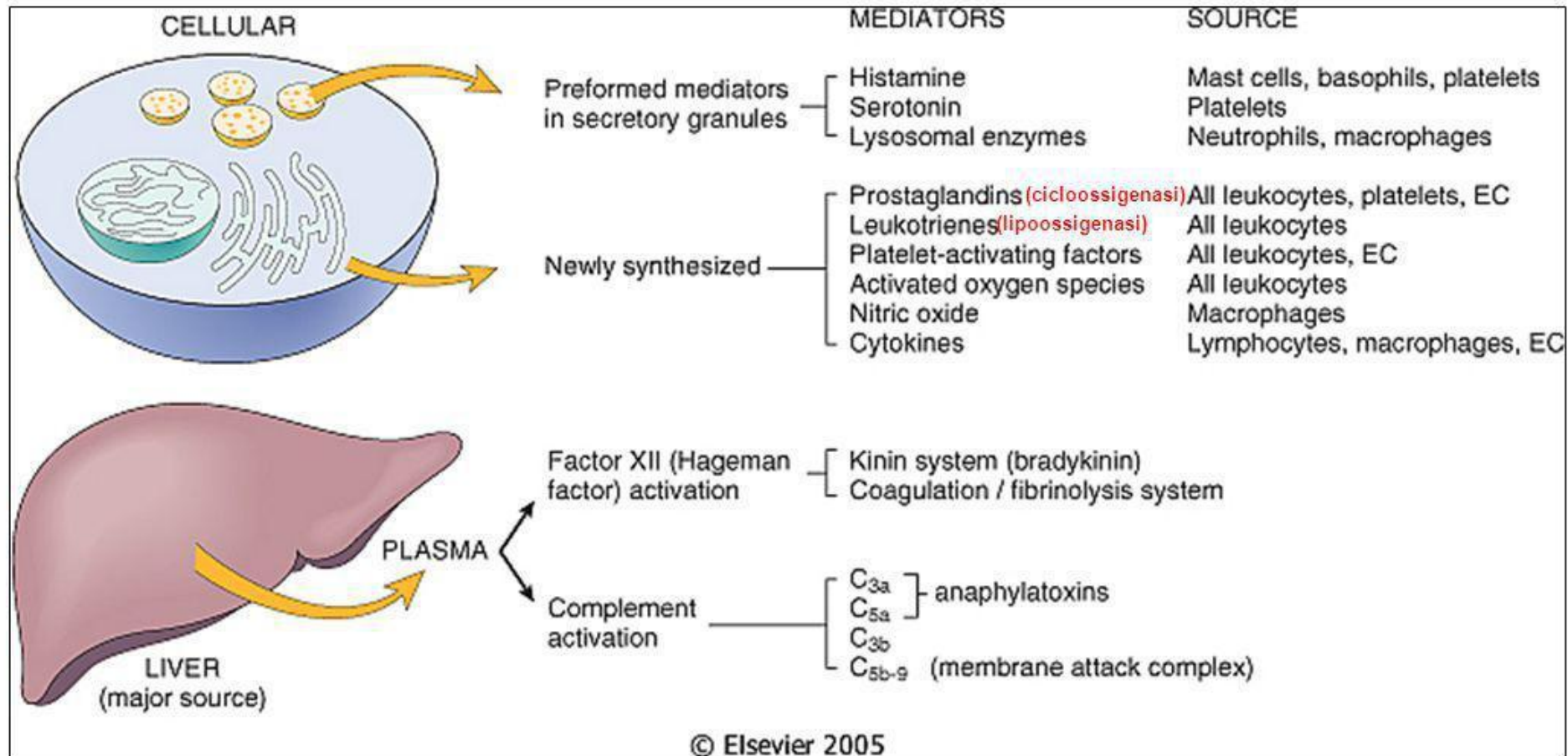
Segni clinici dell'infiammazione descritti da Cornelio Celso, uno scrittore romano (non medico) del primo secolo a.C.

Maggiori manifestazioni locali dell'infiammazione acuta in confronto alla situazione normale.

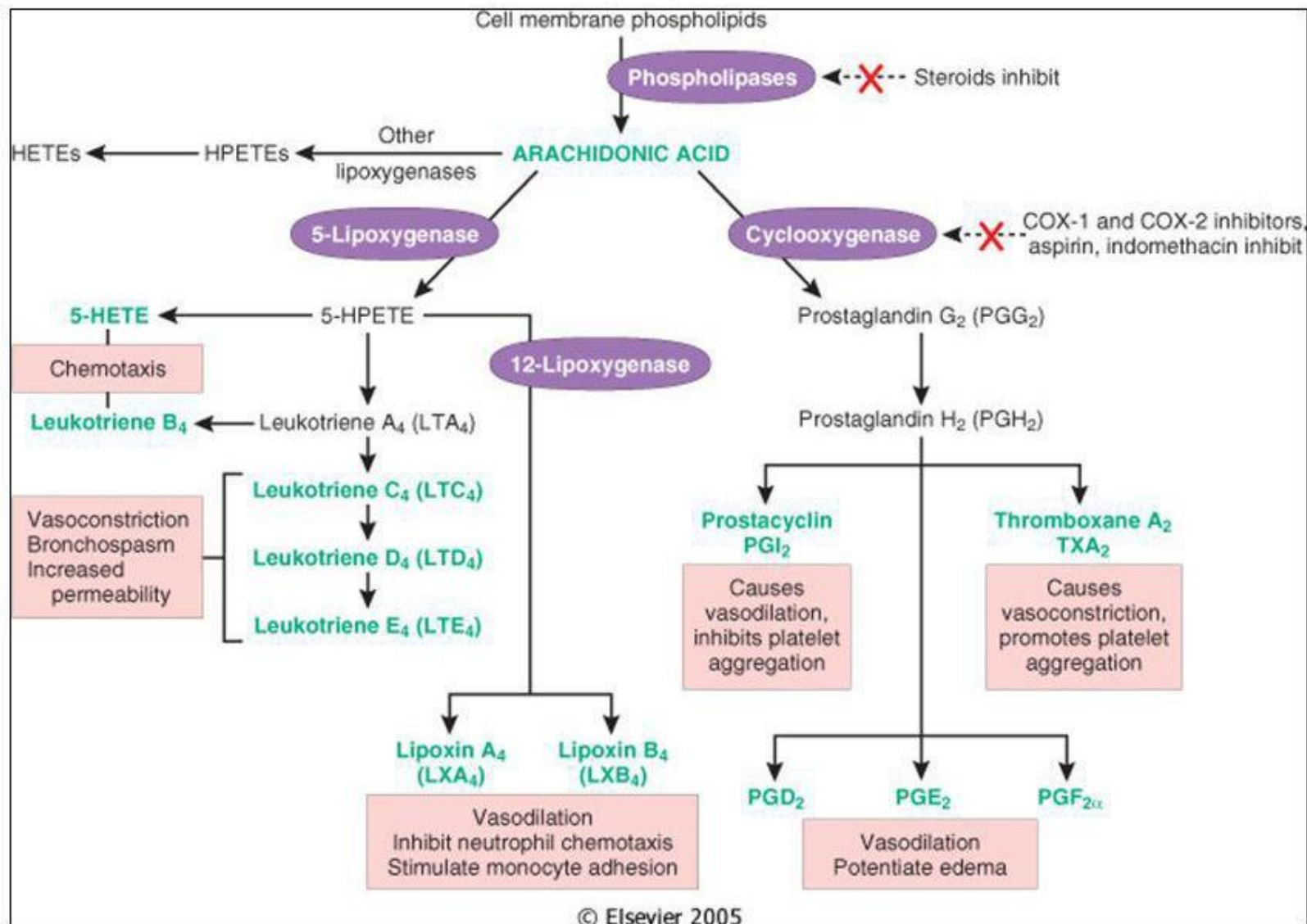
- (1) Dilatazione vascolare e aumento del flusso sanguigno (causa di eritema e calore),
- (2) extravasazione del fluido plasmatico e delle proteine (edema), e
- (3) Immigrazione dei leucociti e accumulo nel sito infiammato.



Mediatori chimici dell'inflammazione



EC = endothelial cells.



Generazione dei metaboliti dell'acido arachidonico e loro ruolo nell'infiammazione. Con il simbolo **X** sono stati indicati i bersagli molecolari dell'azione di alcuni farmaci antiinfiammatori. COX= cyclooxygenase; HETE = hydroxyeicosatetraenoic acid; HPETE = hydroperoxyeicosatetraenoic acid.

MASTOCITI
LEUCOCITI
MACROFAGI
LINFOCITI T

CELLULE EPITELIALI
FIBROBLASTI
CELLULE MUSCOLARI LISCIE
CELLULE ENDOTELIALI

Produzione dei Mediatori della Risposta Infiammatoria

ISTAMINA
SEROTONINA
BRADICHININA E CALLIDINA

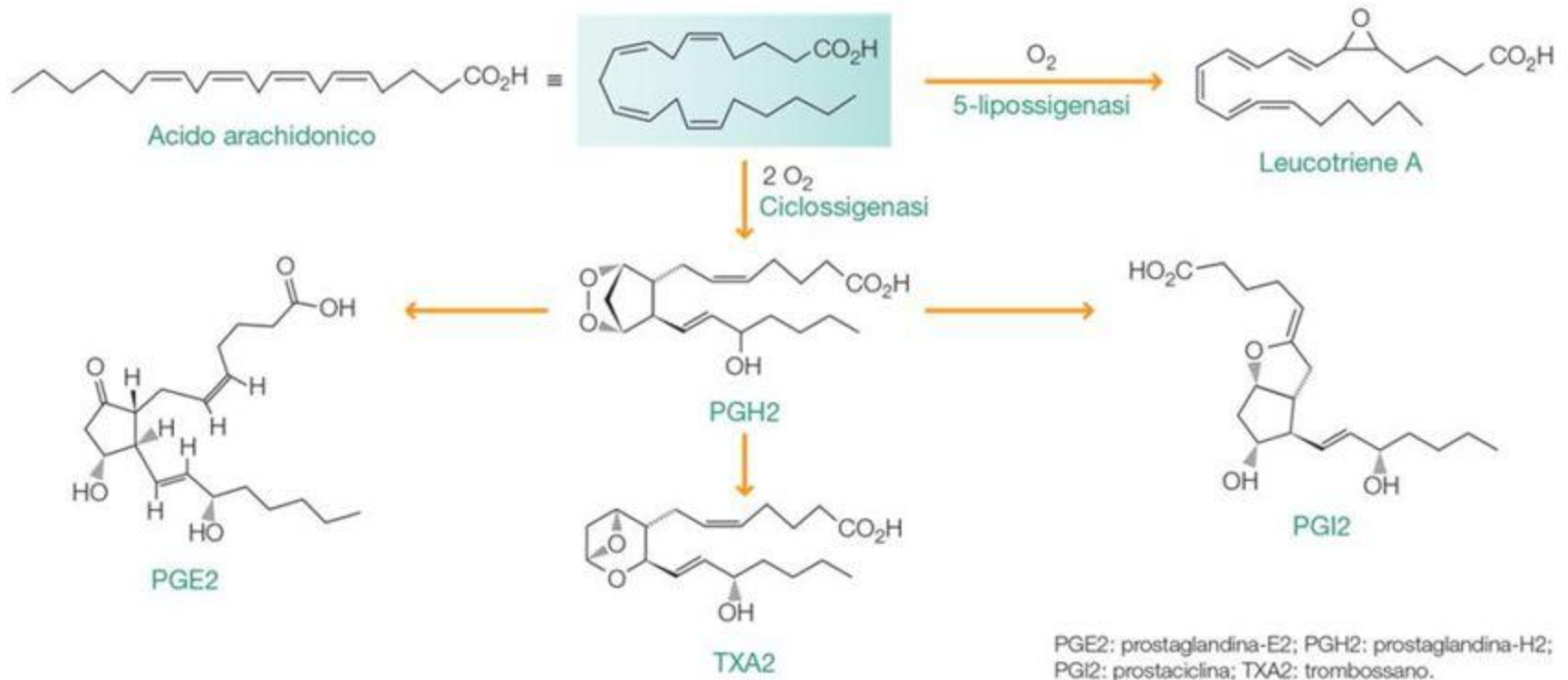
DERIVATI DEL METABOLISMO LIPIDICO

**PROSTAGLANDINE
LEUCOTRIENI
PAF**

CITOCHINE (IL, TNF, etc.):

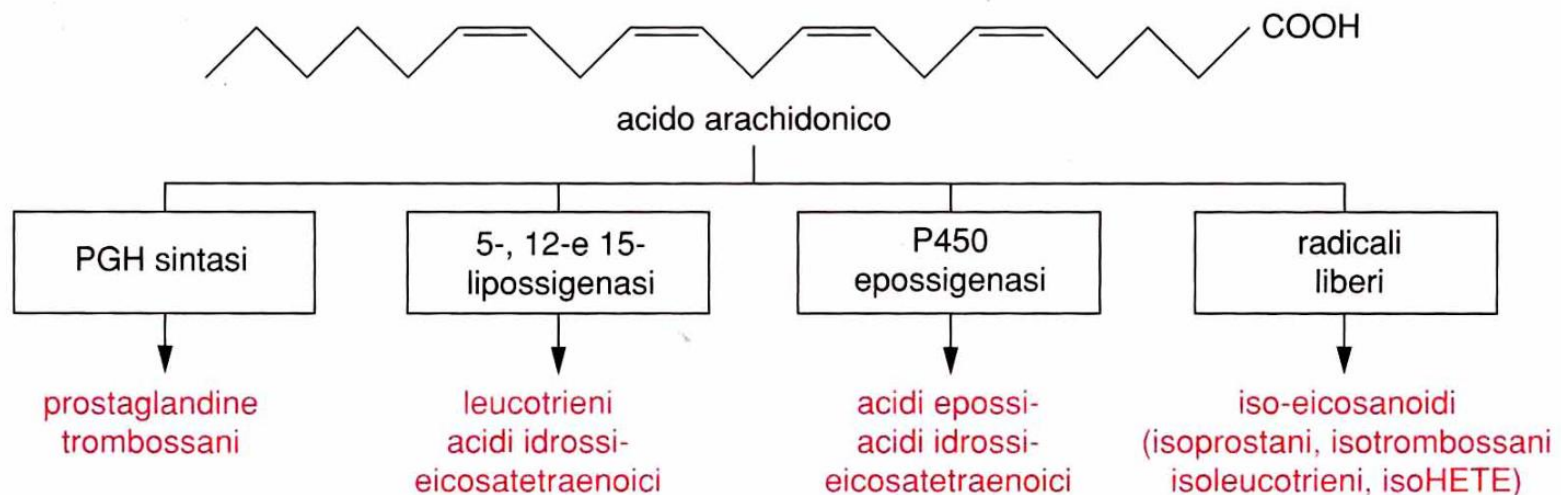
Promuovono la risposta immunitaria umorale
e cellulo-mediata sostenendo l'infiammazione

BIOSINTESI PROSTAGLANDINE



Le prostaglandine vengono prodotte per azione di un enzima, chiamato prostaglandina sintasi o **CICLOOSSIGENASI (COX)**, che trasforma un fosfolipide derivato dalla membrana cellulare (l'acido arachidonico), in un prodotto intermedio (la prostaglandina H2)

- l'acido arachidonico viene rapidamente metabolizzato dalle cicloossigenasi, lipoossigenasi, citocromi o attraverso perossidazione lipidica catalizzata da radicali dell'ossigeno.



Istamina
Bradichinina
Vasopressina
Ang II
Leucotrieni
Interleuchina I

Stimoli fisici
Stress ossidativo
(O₃,NO₂)

Ca²⁺-PKC



FOSFOLIPASI A2

FOSFOLIPASI C

FOSFOLIPASI D



ACIDO ARACHIDONICO



COX1e/o2

LO

P-450Epossigenasi

Radicali Liberi



Prostaglandine
e Trombossani

Leucotrieni

Altri
epossiecosanoidi

Isoprostani

PROSTAGLANDINE E AUTOCOIDI CORRELATI

EICOSANOIDI: derivati da Acidi Grassi Insaturi a 20 atomi di C



ACIDO ARACHIDONICO

Esterificato nei fosfolipidi di membrana

- ✓ Vengono prodotti in seguito a vari stimoli (ormoni, autocoidi, citochine etc)
- ✓ Agiscono da Ormoni Locali (AUTOCOIDI) a livello dei tessuti in prossimità del sito di sintesi
- ✓ Svolgono molteplici azioni biologiche:
 - Tono muscoli lisci
 - Secrezione acida gastrica
 - Emostasi
- ✓ sono coinvolti in processi patologici:

INFIAMMAZIONE

INFIAMMAZIONE

Risposta dell'organismo a:

- ✓ Agenti infettivi
- ✓ Reazioni Antigene-Anticorpo
- ✓ Stimoli Nocivi (termici, fisici, chimici, meccanici)
- ✓ Ischemia-Riperfusione

FASE ACUTA: vasodilatazione



ERITEMA
EDEMA
IPERALGESIA
FEBBRE

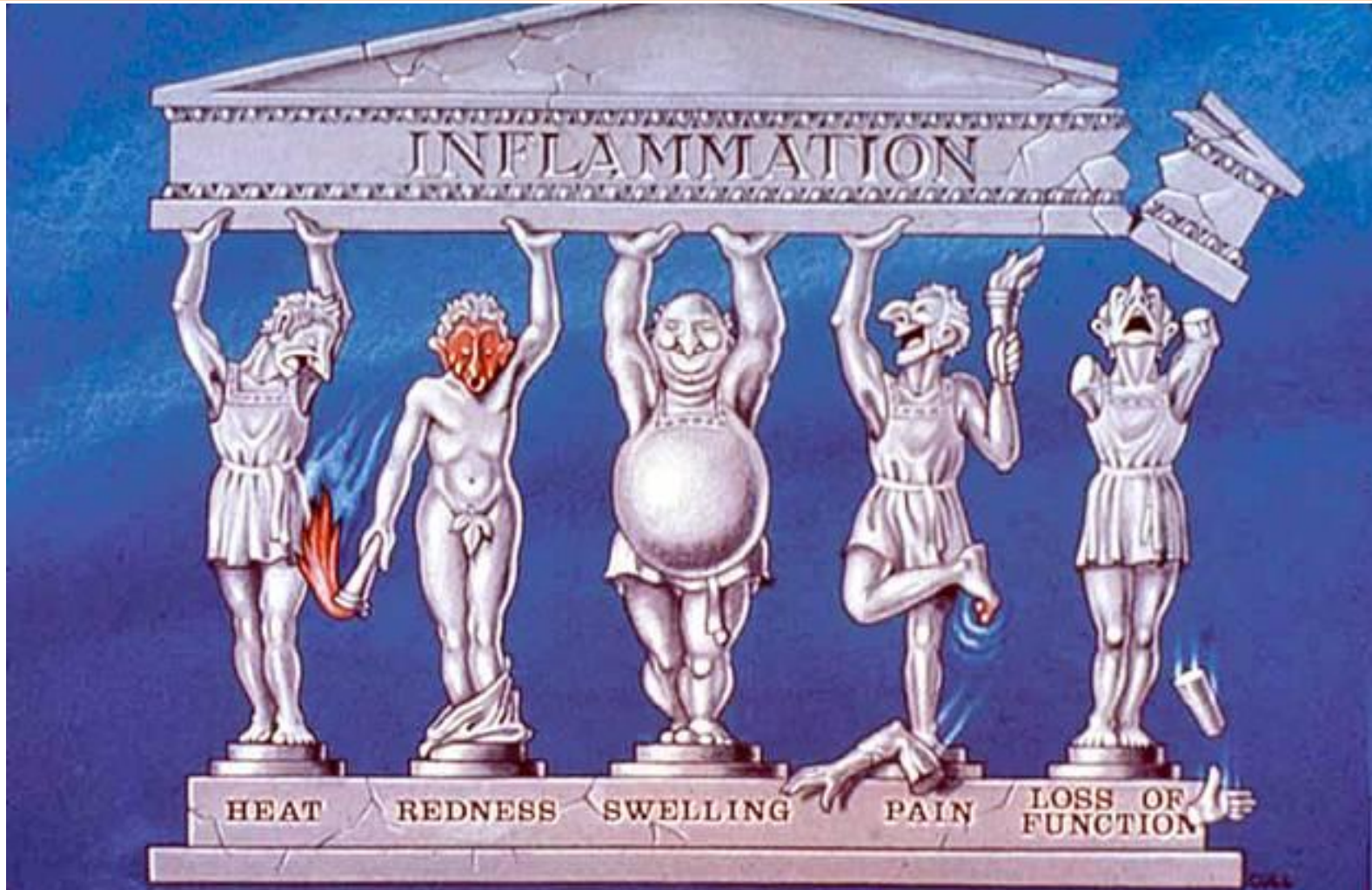
FASE RITARDATA SUB-ACUTA:

- Migrazione di leucociti e macrofagi nel sito di infiammazione
- Liberazione di pirogeni

FASE CRONICA:

- Processi proliferativi con degenerazione tissutale
- Fibrosi

FANS: FARMACI SINTOMATICI



FARMACI ANTI-INFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS)

Sono un gruppo di sostanze chimicamente diverse che **agiscono attraverso la INIBIZIONE DELLA CICLOOSSIGENASI**. I FANS impediscono la comparsa della sintomatologia conseguente alla sintesi eccessiva di PGH, ma non intervengono sulla causa della flogosi. Sono quindi dei *farmaci sintomatici* e non causali.

- Presentano TRE effetti principali:

Effetto anti-infiammatorio:

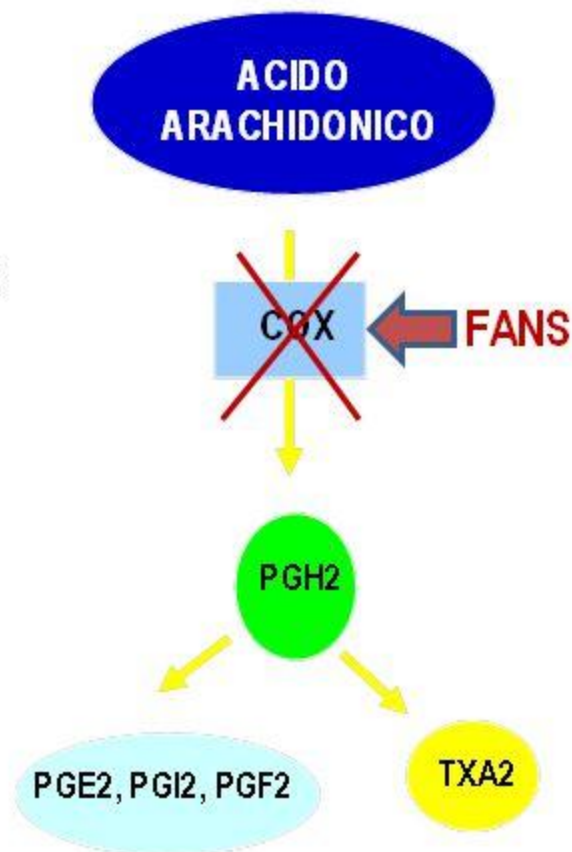
inibizione della produzione di PGE2 e PGI2 in siti specifici

Effetto analgesico:

inibizione della produzione di PGE2

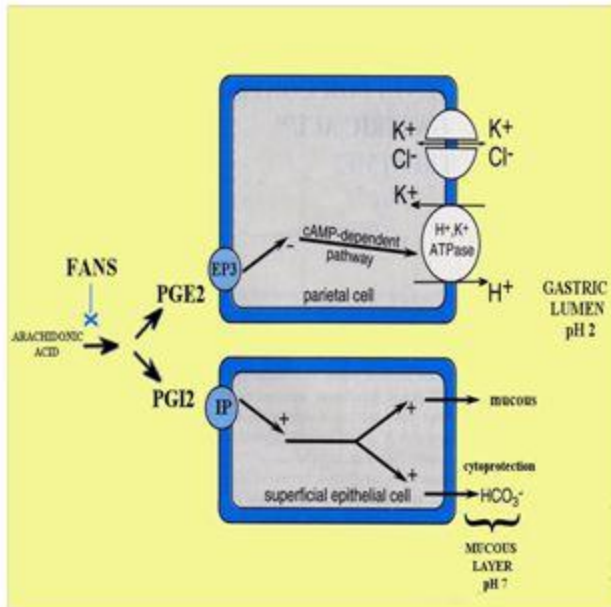
Effetto antipiretico:

inibizione della produzione di PGE2 a livello ipotalamico

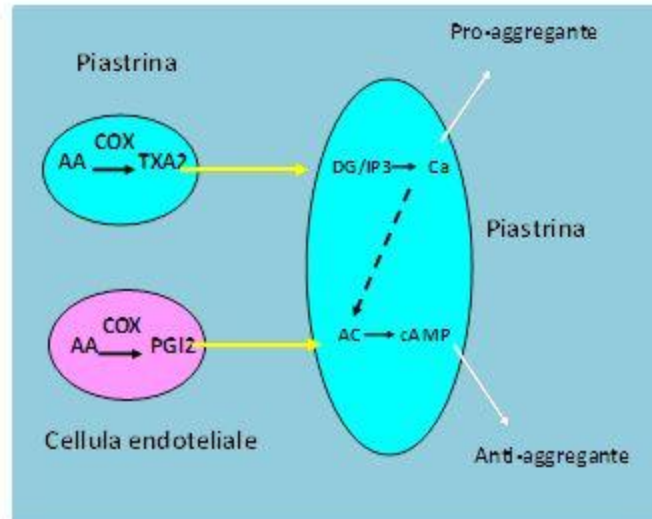


PROSTAGLANDINE E FUNZIONI FISIOLOGICHE

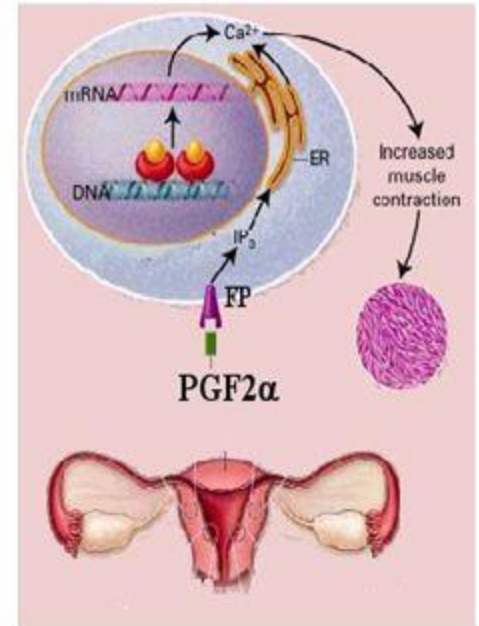
RUOLO FISILOGICO DELLE
PROSTAGLANDINE
NELLA SECREZIONE GASTRICA



PROSTAGLANDINE E
AGGREGAZIONE PIASTRINICA



La PGF2a è un potente induttore
della contrattilità uterina



Le prostaglandine sono prodotte ubiquitariamente nel nostro organismo e regolano funzioni fisiologiche.

- A **LIVELLO GASTRICO**, proteggono la parete dello stomaco dall'azione dell'acido cloridrico favorendo la formazione del muco di rivestimento
- A **LIVELLO VASCOLARE** modulano i processi di emostasi e di aggregazione piastrinica
- A **LIVELLO RENALE** regolano la perfusione e i processi di filtrazione
- A **LIVELLO UTERINO** favoriscono la contrazione del muscolo



Membrana fosfolipídica



Estímulos físicos, químicos, inflamatórios e mitogênicos

Fosfolipase A₂

Inibidores específicos de COX-2

Ácido araquidônico

Ciclooxigenase -1

Prostaglandina G₂

COX

Prostaglandina G₂

Ciclooxigenase -2

Prostaglandina H₂

HOX

Prostaglandina H₂

Isomerases tecido-específicas

Prostanóides:
Receptores:

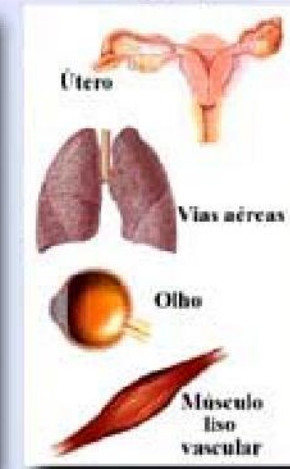
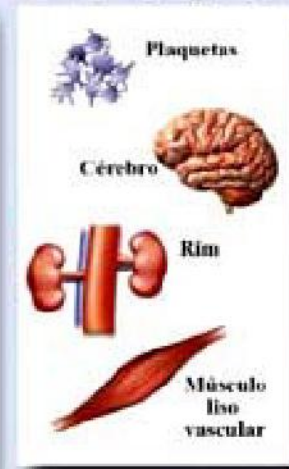
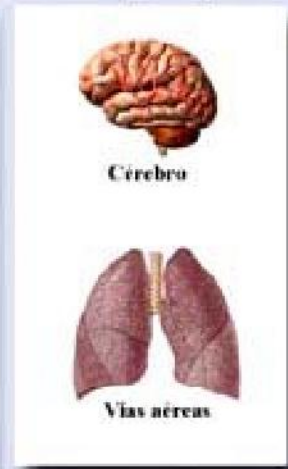
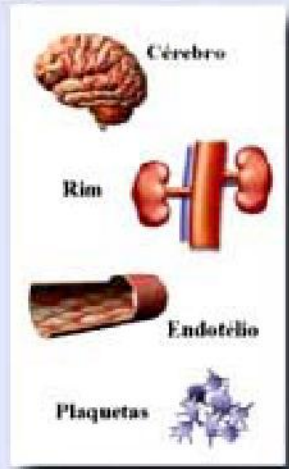
Prostaciclina
IP

Tromboxane A₂
TP_α, TP_β

Prostaglandina D₂
DP₁, DP₂

Prostaglandina E₂
EP₁, EP₂, EP₃, EP₄

Prostaglandina F₂
FP_α, FP_β



JR.

ATTIVITA' BIOLOGICHE DEI PRODOTTI DELLA CICLOSSIGENASI

EICOSANOIDE	RECETTORE	TESSUTI	AZIONI BIOLOGICHE
PGE ₂	EP:EP1	Monociti, Rene, Stomaco, Utero, Ipotalamo	Modulazione tono muscolatura liscia Riduzione secrezione acida
	EP2		Riduzione liberazione neurotrasmettitori
	EP3		Abbassamento soglia dolore
	EP4		Aumento diuresi e natriuresi Ipertermia
PGF _{2α}	FP	Utero, Vasi, Bronchi	Aumento tono muscolatura liscia Luteolisi
PGI ₂	IP	Vasi, Corticale Renale, Stomaco	Vasodilatazione
			Inibizione Aggregazione piastrinica Secrezione muco gastrico Aumento flusso ematico renale e filtrazione glomerulare
PGD ₂	DP	Vasi, Piastrine, Cervello, Bronchi	Broncocostrizione
			Vasodilatazione Inibizione aggregazione piastrinica Regolazione del sonno
TXA ₂	TP	Piastrine, Vasi, Polmone, Corticale Renale	Aggregazione piastrinica
			Vasocostrizione, Broncocostrizione Riduzione flusso ematico renale e filtrazione glomerulare

Recettori per gli eicosanoidi

Sono tutti recettori accoppiati alle proteine G			
Tipo	Sottotipo	Agonista	Meccanismo di trasduzione del segnale
DP	DP ₁		↑cAMP
	DP ₂		↑cAMP
EP	EP ₁	Iloprost	↑IP ₃ /DAG
	EP ₂	Misoprostolo	↑cAMP
	EP ₃	Misoprostolo	↓cAMP ↑IP ₃ /DAG
	EP ₄		↑cAMP
FP	FP _α		↑IP ₃ /DAG
	FP _β		↑IP ₃ /DAG
IP		Iloprost	↑cAMP
TP	TP _α		↑IP ₃ /DAG
	TP _β		↑IP ₃ /DAG

EFFETTI PRO-INFIAMMATORI DELLE PROSTAGLANDINE

ERITEMA ED EDEMA

VASODILATAZIONE



PGE₂ e PGI₂

AUMENTO
PERMEABILITA'
VASALE



PGI₂

DOLORE

SENSIBILIZZAZIONE NOCICETTORI
A STIMOLI MECCANICI E CHIMICI
(ISTAMINA, BRADICHININA, SOSTANZA P)



PGE₂

INFEZIONI
DANNO TISSUTALE
INFIAMMAZIONE
RIGETTO
TUMORI



LIBERAZIONE DI PIROGENI



PRODUZIONE DI CITOCHINE

(IL-1 β , IL-6, TNF- α ect)
Area preottica ipotalamo

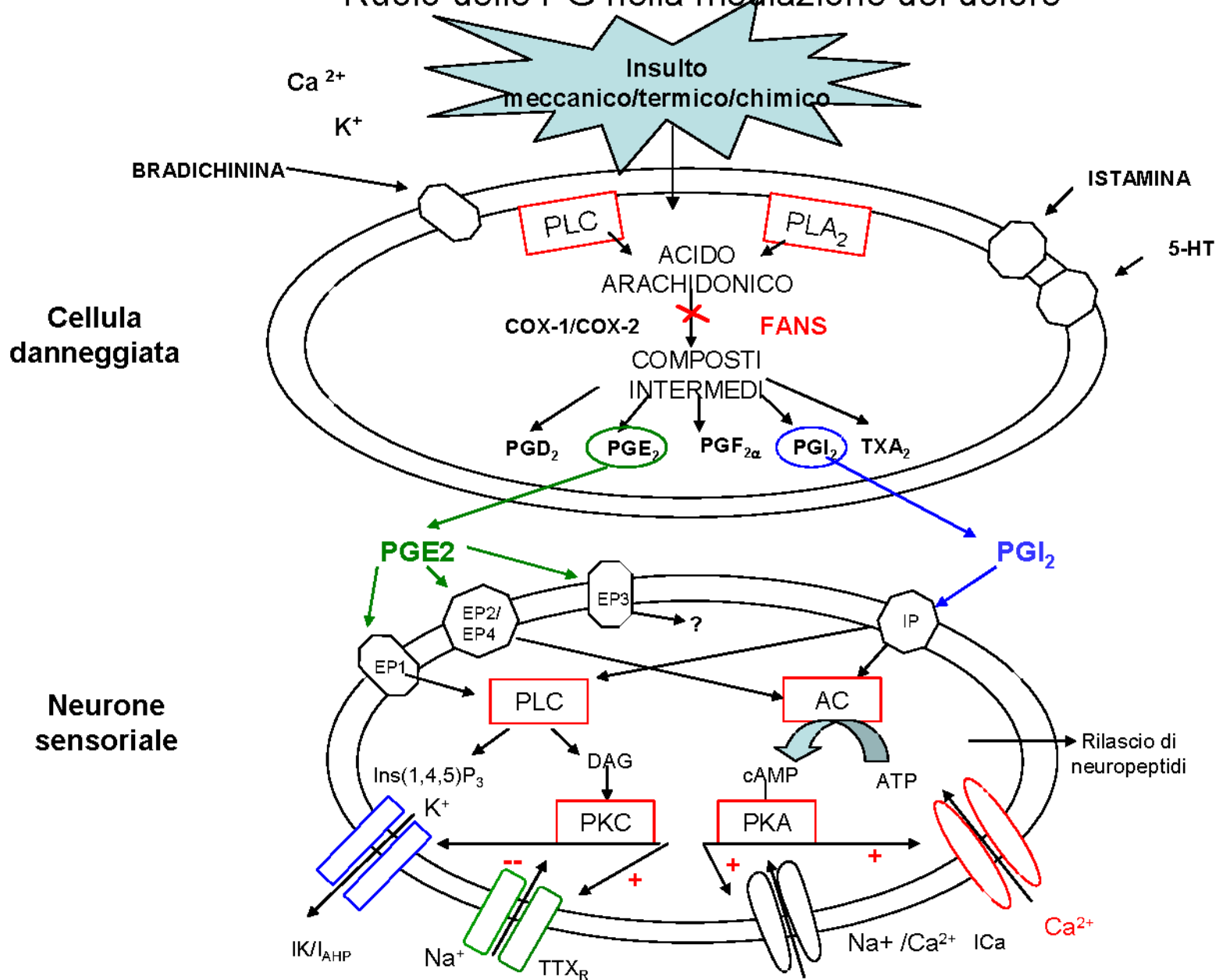


PRODUZIONE DI PGE₂



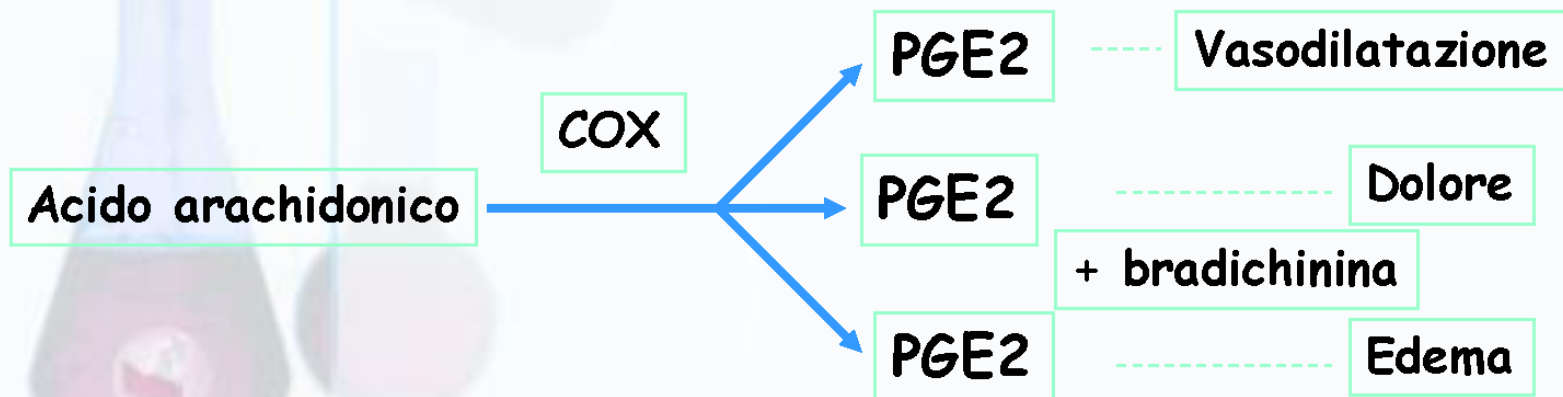
IPERTERMIA

Ruolo delle PG nella mediazione del dolore



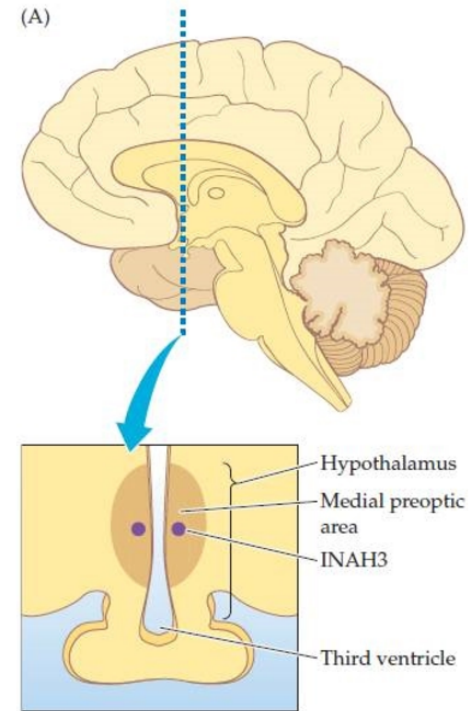
Effetto antiinfiammatorio

- 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



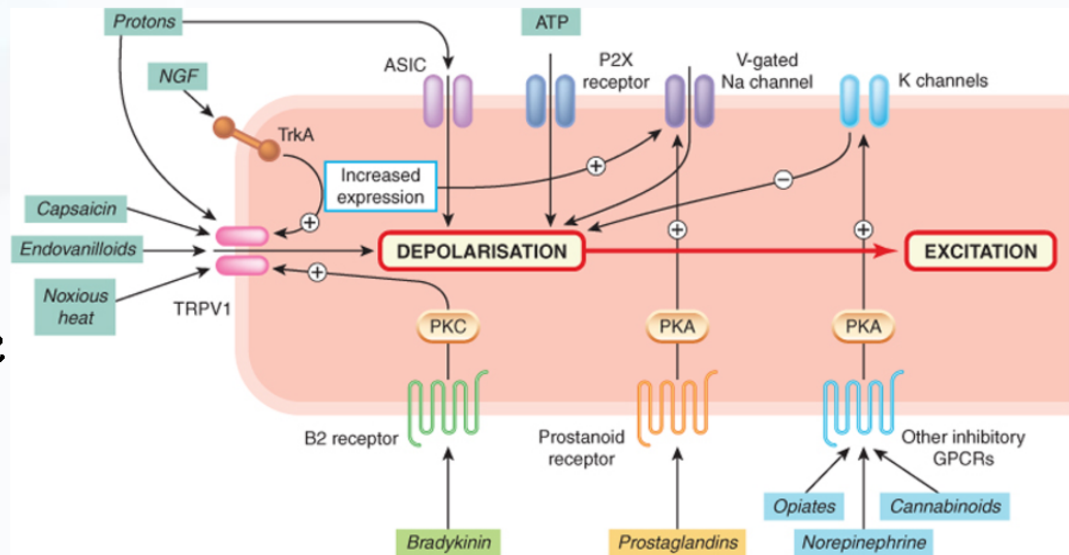
Effetto antipiretico

- 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

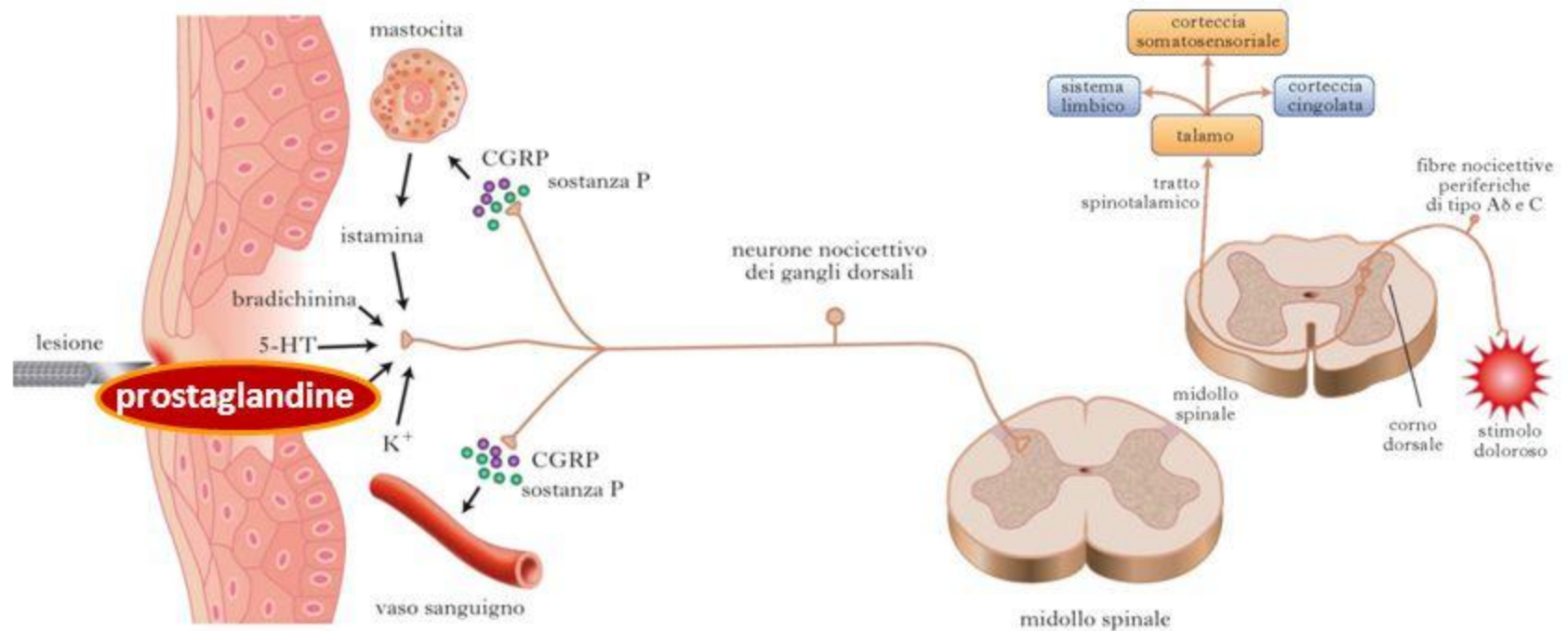


Effetto analgesico

- 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 de dolore mestruale) non viene in genere alleviato



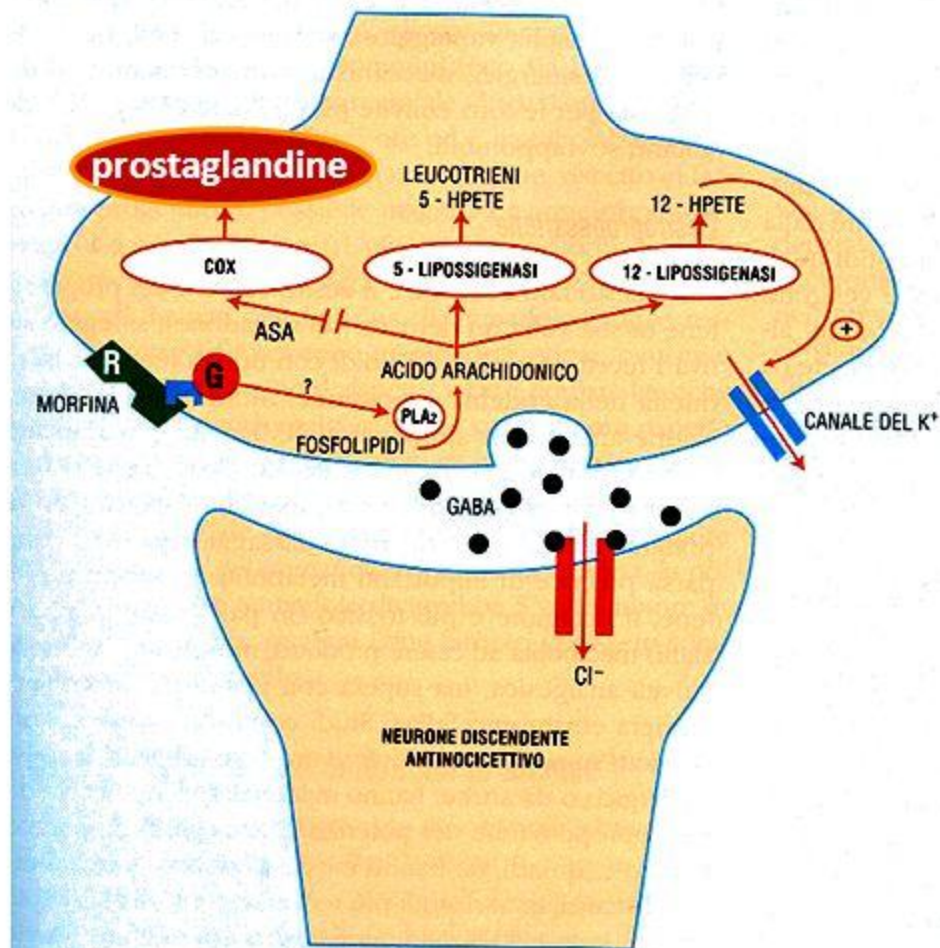
PROSTAGLANDINE E TRASMISSIONE DEL DOLORE



Le **PROSTAGLANDINE** prodotte nella sede di un evento lesivo concorrono a provocare:

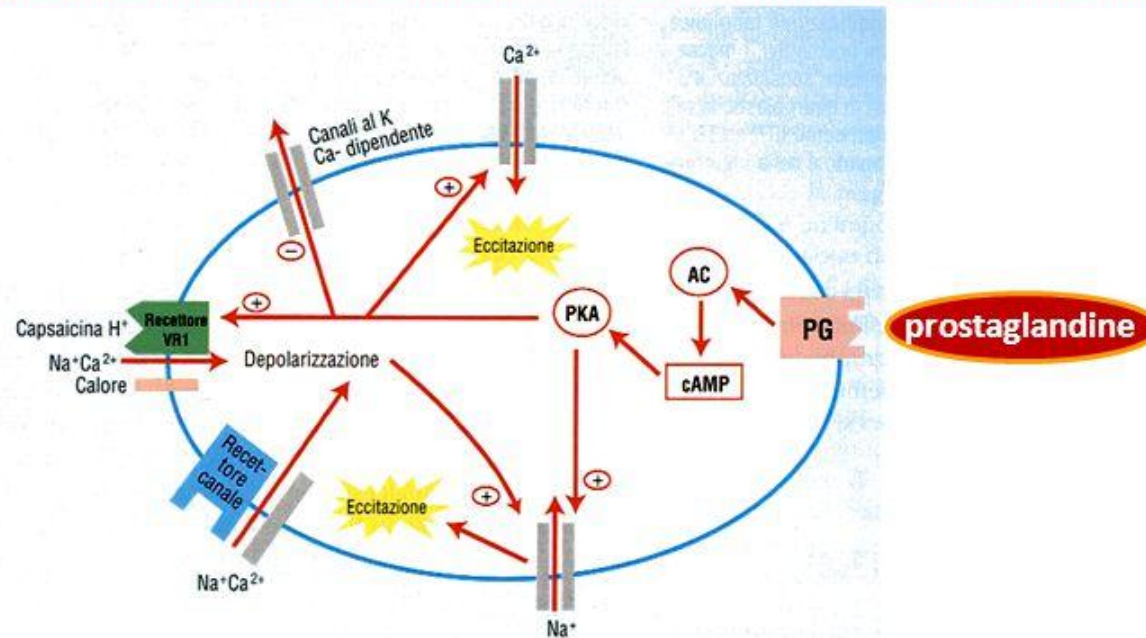
- *vasodilatazione locale (rubor, calor)*
- *aumento della permeabilità vasale (tumor)*
- *compressione delle terminazioni nocicettive (dolor, functio lesa).*

PROSTAGLANDINE E TRASMISSIONE DEL DOLORE



A livello delle terminazioni nervose periferiche, come pure a livello spinale e sovraspinale, **le PROSTAGLANDINE** determinano una serie di modificazioni post-recettoriali che si traducono nella modificazione fenotipica delle fibre e dei neuroni su cui operano e che si manifesta funzionalmente come *sensitizzazione neuronale*.

PROSTAGLANDINE E TRASMISSIONE DEL DOLORE



Tale *sensitizzazione* può verificarsi a vari livelli nelle vie di conduzione del dolore, sia nelle reti neurali ascendenti spino-talamiche e talamo-corticali, che in quelle discendenti nei nuclei del rafe.

La stimolazione dei recettori delle prostaglandine e della prostaciclina induce *attivazione di alcune chinasi* (per es. la PKA) che, mediante *fosforilazione dei canali per il sodio insensibili alla tetrodotossina* (TTX), sono responsabili della sensitizzazione neuronale

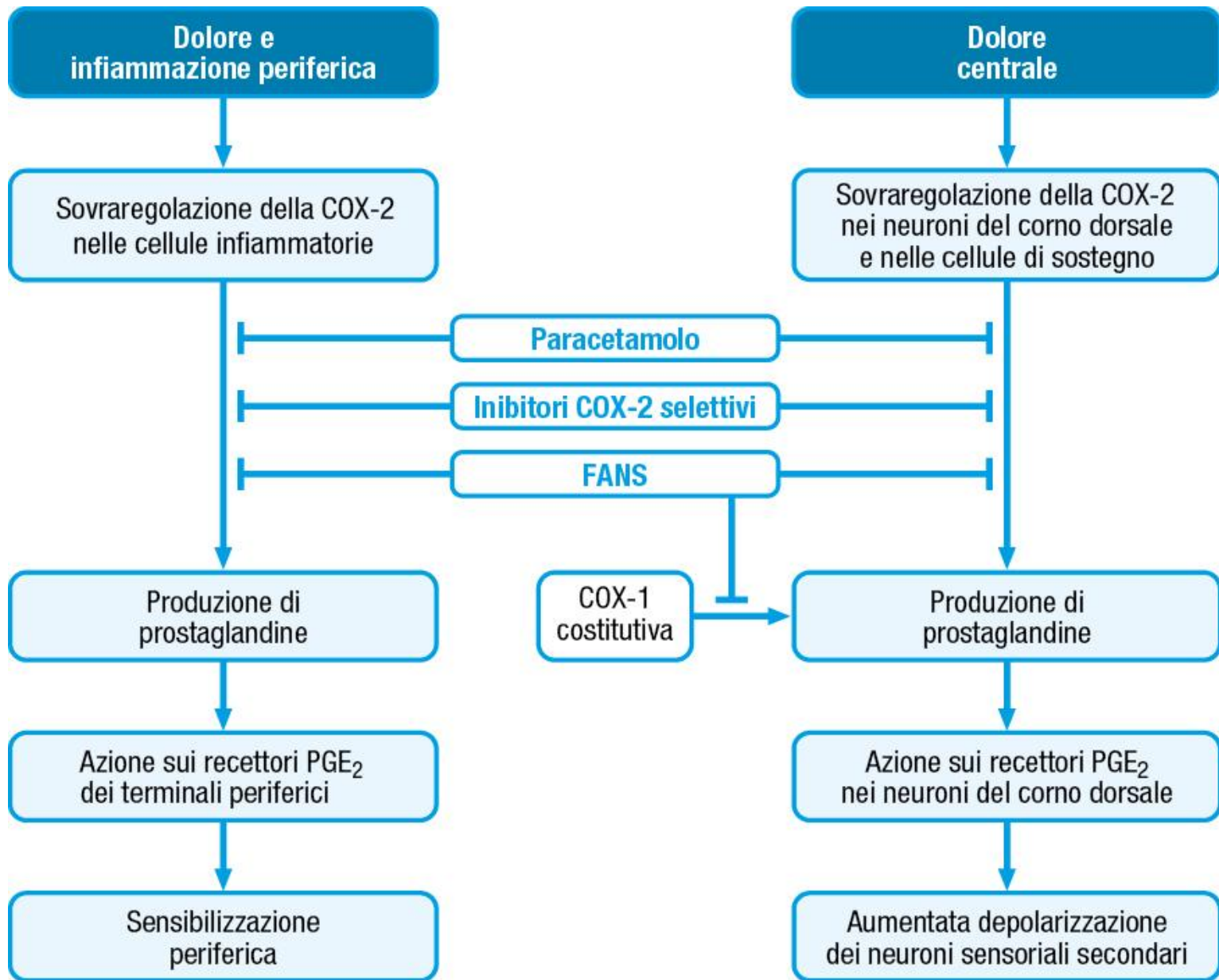
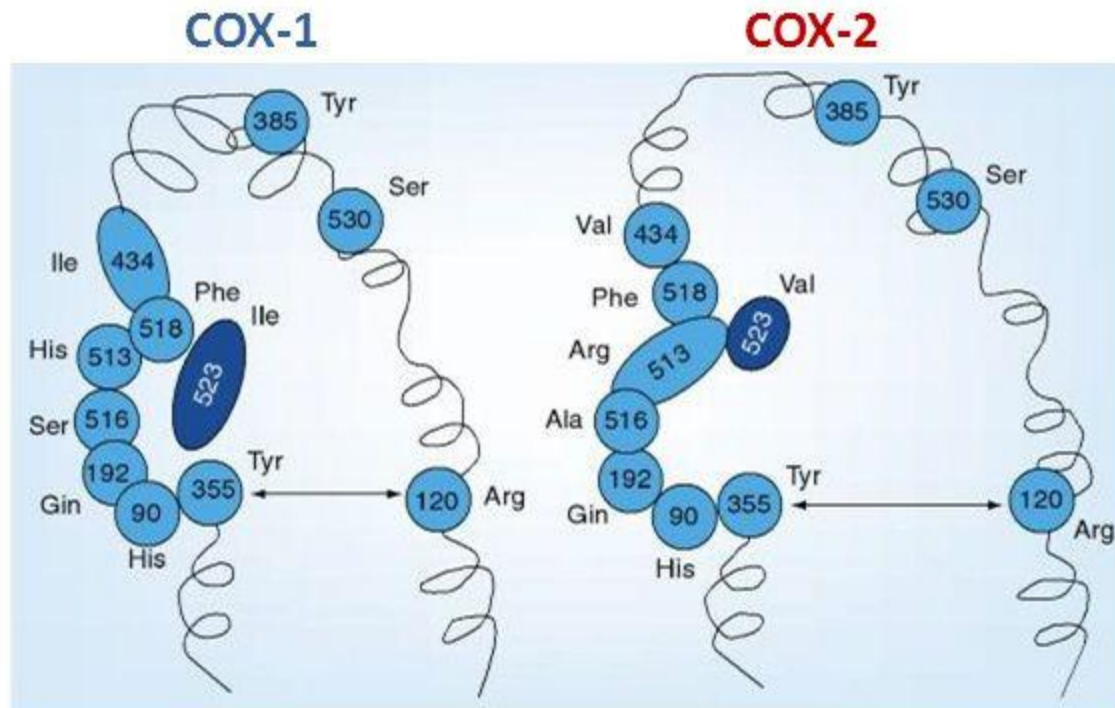


Figura 32.1 I FANS sono in grado di controllare il dolore da lieve a moderato, riducendo la sensibilizzazione indotta dai mediatori dell'infiammazione sia a livello centrale sia a livello periferico.

CICLO-OSSIGENASI 1/2



COSTITUTIVA

Ubiquitaria

INDUCIBILE

**Espressione indotta nelle cellule
Infiammatorie
Presente costitutivamente
nelle cellule endoteliali**

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

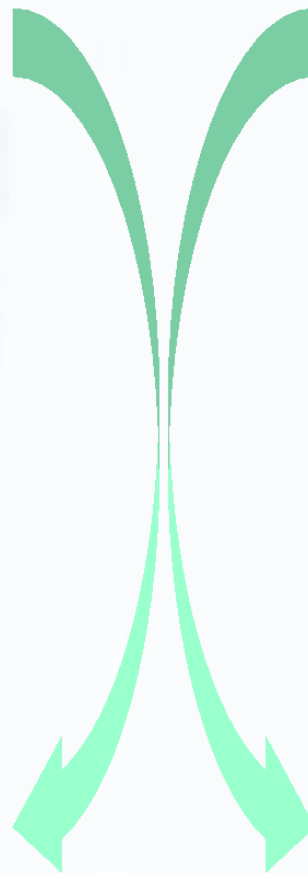
prostaglandine ad azione omeostatica

COX-2

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

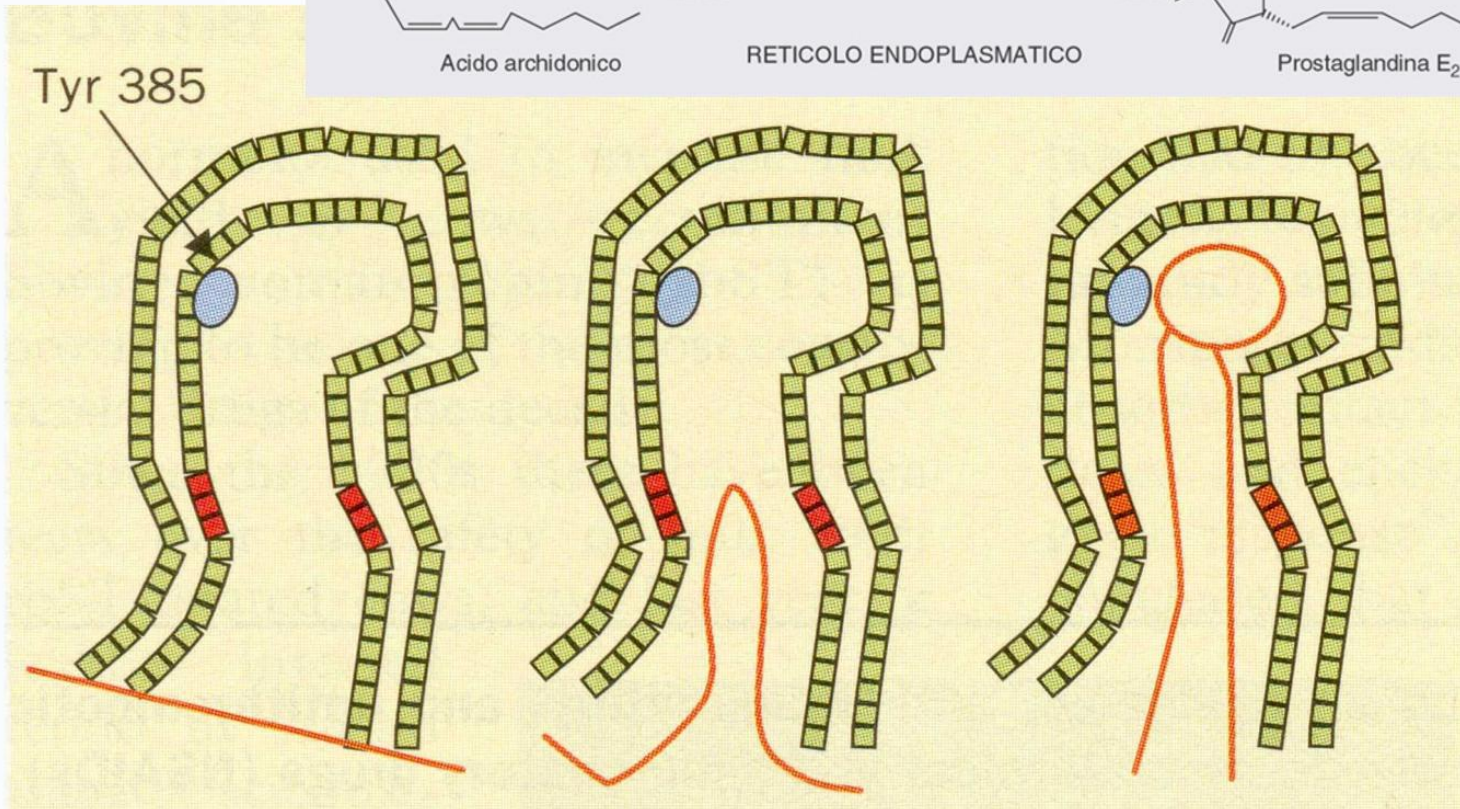
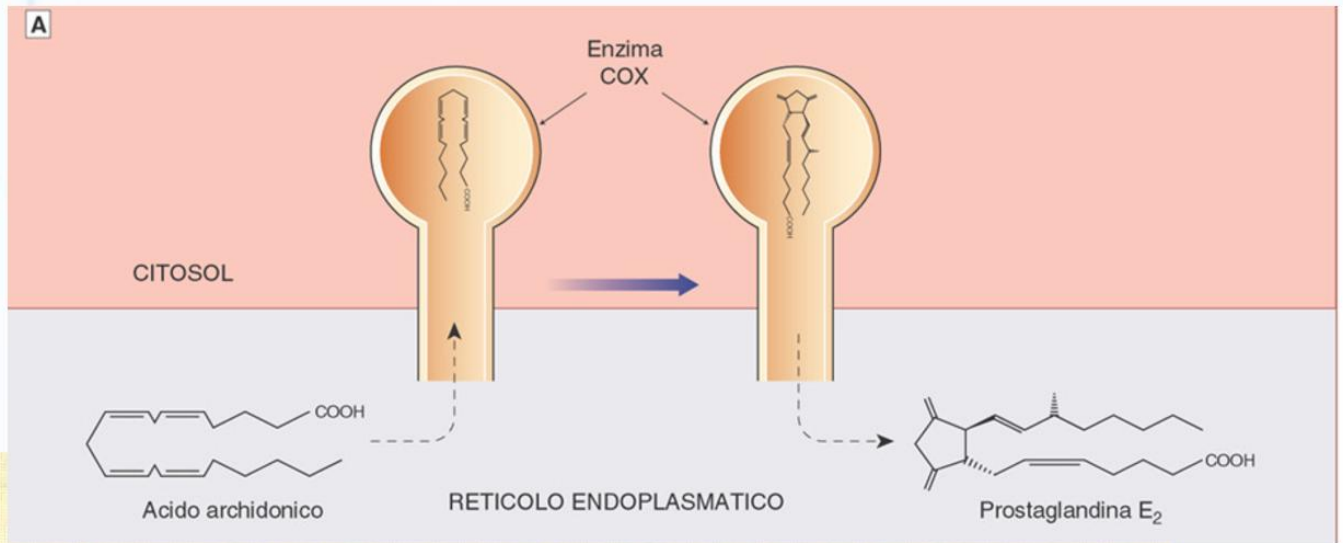
Inibita dai FANS e dagli inibitori COX-2 selettivi

prostaglandine correlate all'infiammazione

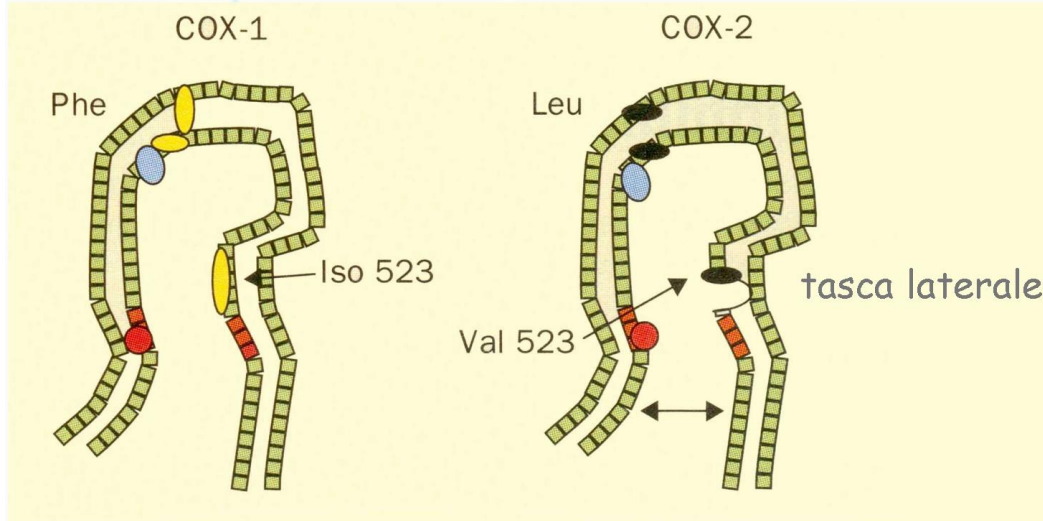


Cicloossigenasi

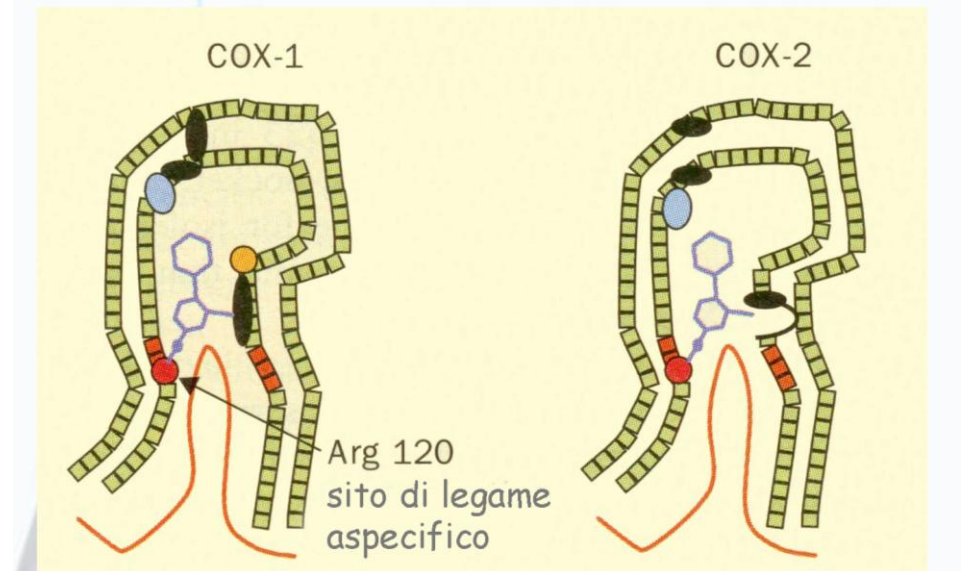
- COX-1: il gene è espresso in modo costitutivo in quasi tutte le cellule dell'organismo (*house keeping gene*). La proteina ha PM di 72 kDa, e struttura globulare.
- COX-2: il gene è rapidamente espresso in risposta a stimoli opportuni; l'mRNA è altamente instabile per la presenza di sequenze AUUUA nella regione 3'. Ha una omologia del 60% con COX-1.



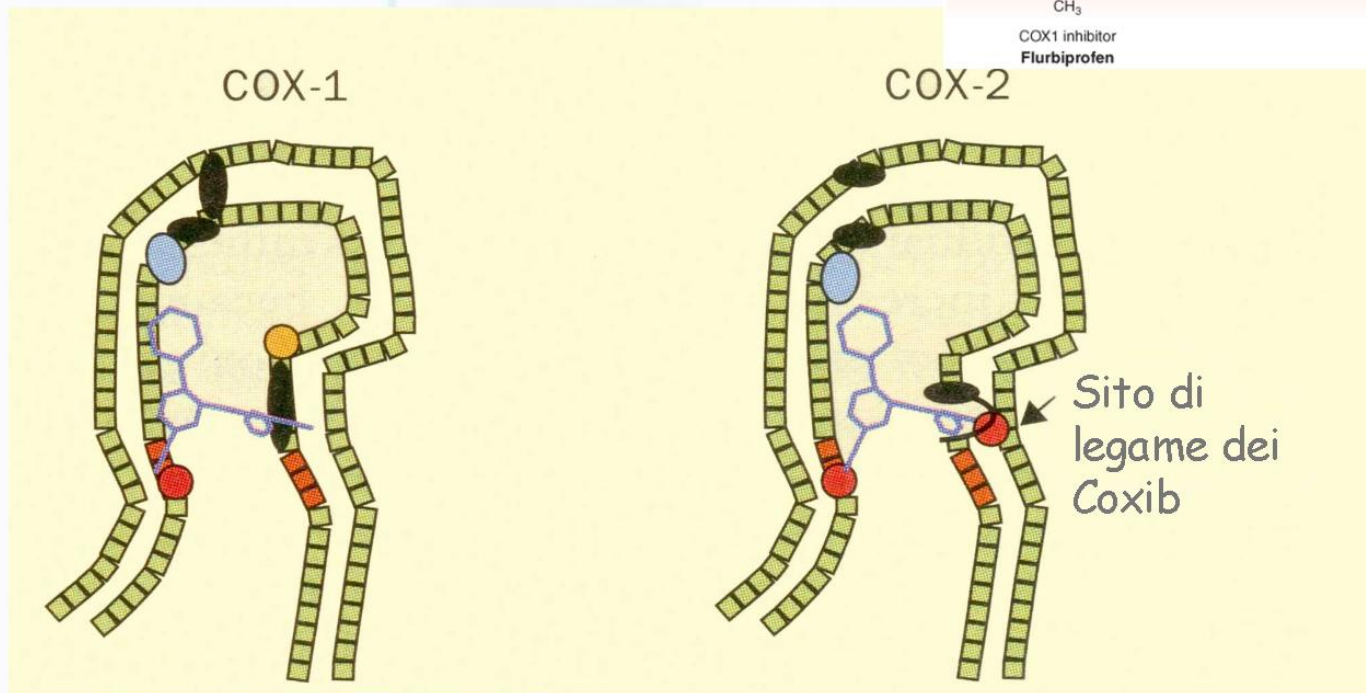
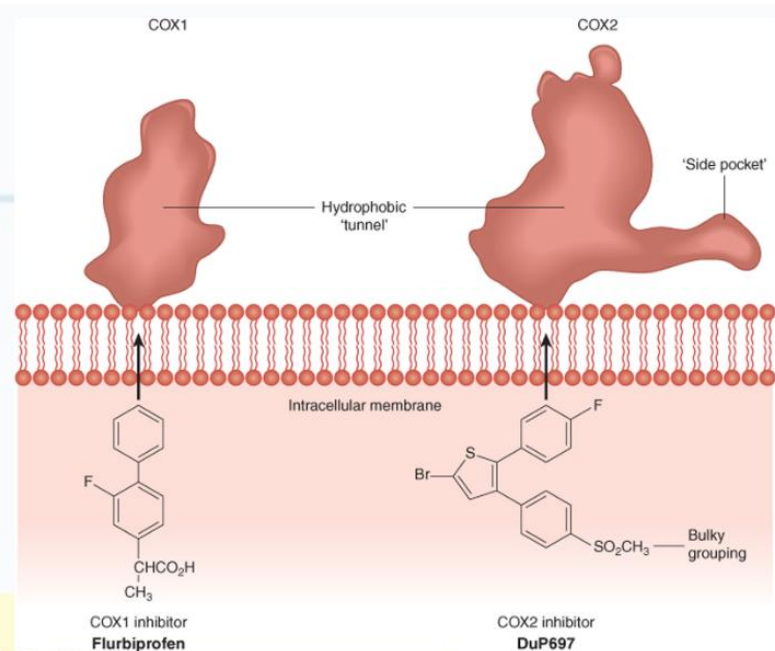
Differenze tra COX-1 e COX-2



Effetto dei FANS non selettivi



I Coxib si legano nella tasca laterale



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	?

FANS – EFFETTI INDESIDERATI

✓ Sono imputabili all' azione non selettiva sulla COX e sono:

❖ **APPARATO DIGERENTE:**

nausea, vomito, bruciori gastrici, diarrea, ulcere della mucosa G.I con possibili emorragie.

❖ **NEFROTOSSICITA':**

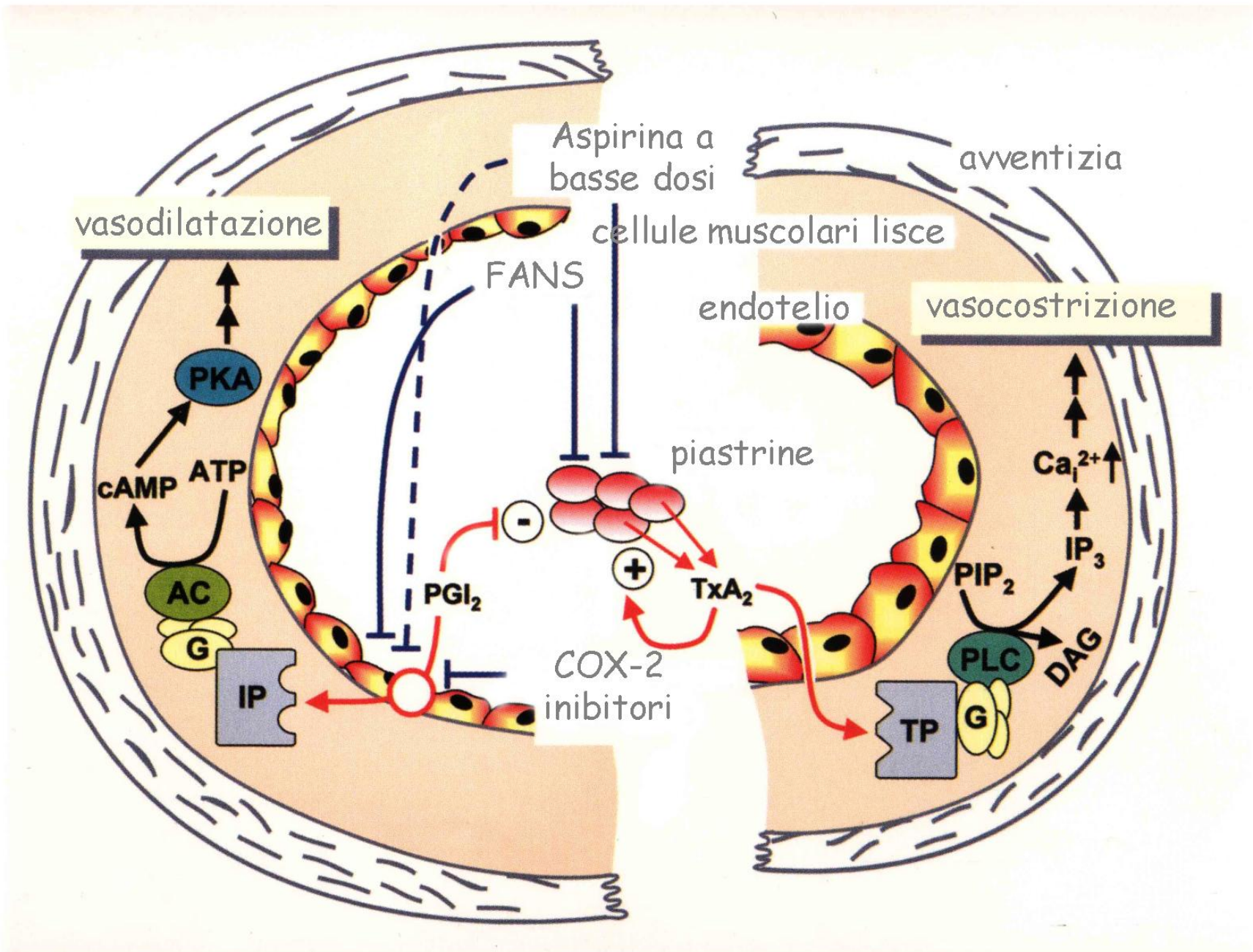
alterazione funzionalità renale, ritenzione sodio e acqua, edema, riduzione escrezione urati e della efficacia dei diuretici, ipercaliemia.

❖ **EPATOTOSSICITA'**

❖ **ALLUNGAMENTO DEL TEMPO DI SANGUINAMENTO**

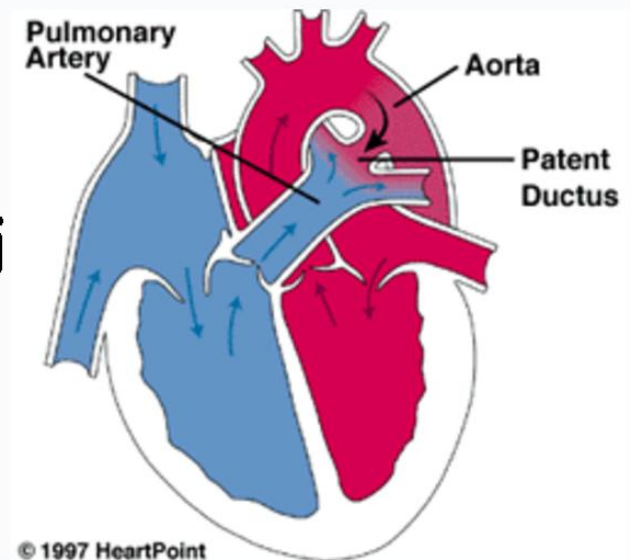
Altri effetti dei FANS

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








EFFETTI COLLATERALI DEI FANS: CORRELAZIONE CON L'INIBIZIONE DELLA SINTESI DELLE PG

SISTEMA INTERESSATO	EFFETTI	CAUSE
Gastrointestinale	Gastrite erosiva Ulcera peptica	Inibizione di PGE ₂ con aumento della secrezione acida Riduzione della produzione di muco ed alterazione del microcircolo
Piastrinico	Aumento del tempo di sanguinamento emorragie gastrointestinali	Inibizione del TXA ₂ piastrinico
Renale	Ritenzione idrico-salina, oliguria, anuria, iperazotemia Rischio di ipertensione e scompenso renale particolarmente pericoloso in pazienti anziani o con funzione renale già compromessa	Inibizione della PG che regolano: flusso ematico filtrazione glomerulare escrezione di acqua e sodio secrezione di renina Azione di farmaci diuretici
Allergico	Broncospasmo orticaria rinete poliposi nasale	Inibizione COX favorisce la via della lipossigenasi e la sintesi di leucotrieni
Uterino	Ritardo nel travaglio	Perdita dell'effetto contrattile delle PG

SCARSA SELETTIVITA' COX1-COX2

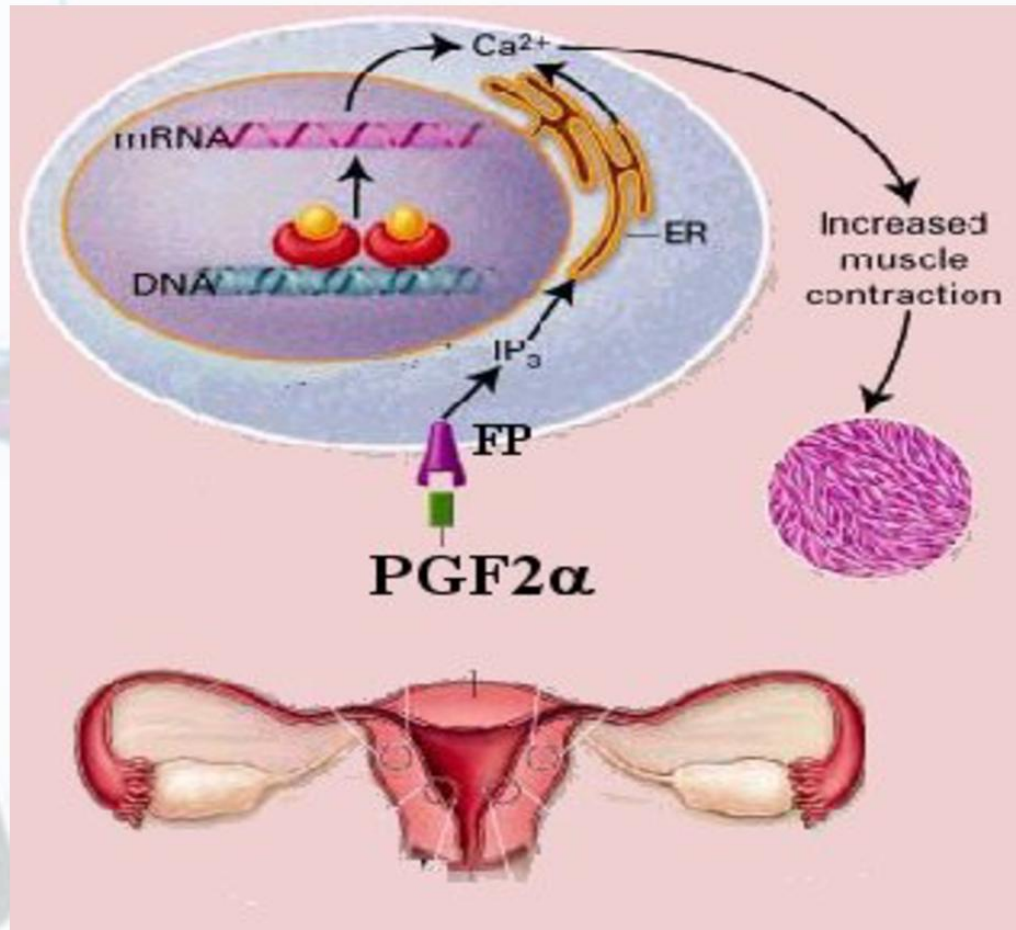
FANS – EFFETTI INDESIDERATI

SISTEMA	EFFETTO	SINTESI PG
GASTRO INTESTINALE 	Gastrite erosiva Ulcera peptica	Inibizione della PGE2 e PGI2
PIASTRINE 	Inibizione dell'aggregazione	Inibizione del TXA2
RENALE 	Ritenzione di liquidi, ridotta escrezione di Na	Inibizione della PGE2 renale
UTERINO 	Ritardato travaglio	Inibizione della PGE2 e PGF2a
ALLERGIE 	Broncospasmo, orticaria, rinite	Prevalenza dei prodotti della LPX

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)

La $PGF_{2\alpha}$ è un potente induttore della contrattilità uterina



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 vasodilatatorie fondamentali per preservare il flusso renale in situazioni di ipovolemia
- **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**



PIU' VENDUTI e NUMEROSI: Inibizione dell'enzima COX

COMPETITIVA

a) Competizione con l'acido arachidonico per il sito attivo dell'enzima

b) Durata dell'effetto farmacologico correlata alla farmacocinetica

Ibuprofene
 Acetaminofene
 Mefenamato
 Nimesulide-like (COX-1)

ALLOSTERICA

a) Iniziale inibizione competitiva seguita da un lento cambiamento conformazionale dell'enzima

b) Durata dell'effetto correlata alla farmacocinetica

Flurbiprofene
 Meclofenamato
 Indometacina
 Nimesulide-like (COX-2)

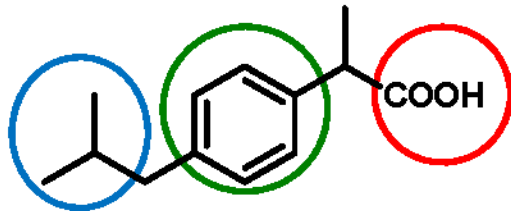
IRREVERSIBILE

a) Inibizione irreversibile dell'enzima per acetilazione della serina 529, con impossibilità dell'acido arachidonico di accedere al sito attivo

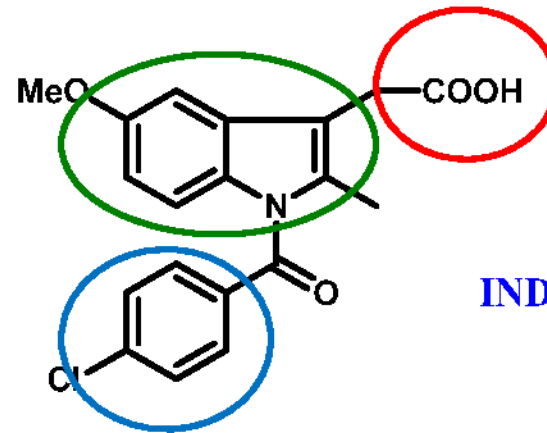
b) Durata dell'effetto farmacologico dipendente dalla capacità delle cellule di sintetizzare nuovo enzima

Acido acetilsalicilico

Caratteristiche generali dei FANS



IBUPROFENE
(Brufen, Cibalgina, Moment)



INDOMETACINA

- un gruppo acido
- un anello aromatico o eteroaromatico
- un ulteriore centro lipofilo, costituito da un altro anello aromatico o una catena alchilica.

FARMACI ANTINFIAMMATORI NON-STEROIDEI (FANS)

Gruppo eterogeneo di farmaci comunemente utilizzati per controllare i sintomi tipici dell'infiammazione

- ANTIPIRETICI
- ANALGESICI
- ANTINFIAMMATORI

MECCANISMO D' AZIONE COMUNE

INIBIZIONE DELL'ENZIMA CICLOSSIGENASI (COX) E DELLA
CONSEQUENTE PRODUZIONE DI EICOSANOIDI

EFFETTI TERAPEUTICI

EFFETTI COLLATERALI

INTENSA RICERCA

- ✓ Nuovi farmaci più sicuri
- ✓ Nuove applicazioni terapeutiche

FOSFOLIPIDI DI MEMBRANA

FANS

Fosfolipasi A₂

FANS
Coxib

Acido
arachidonico

Prostaglandina
G/H sintasi 1
(ciclo-ossigenasi-2)

Prostaglandina G₂

COX

Prostaglandina G₂

Prostaglandina H₂

HOX

Prostaglandina H₂

Prostaglandina
G/H sintasi 2
(ciclo-ossigenasi-2)

Isomerasi tessuto-specifiche

Prostanoidi:
Recettori:

Prostaciclina
IP

Endotelio,
rene,
piastrine,
cervello

Trombossano
TP_a, TP_b

Piastrine,
muscolatura
liscia dei vasi,
macrofagi,
rene

Prostaglandina D₂
DP₁, CRTH₂

Mastociti,
cervello, vie
respiratorie

Prostaglandina E₂
EP₁, EP₂, EP₃, EP₄,

Cervello,
rene,n
muscolatura
liscia dei vasi,
piastrine

Prostaglandina F₂
FP₁, FP₂

Utero, vie
respiratorie,
muscolatura
liscia dei vasi,
occhio

FANS - FARMACOCINETICA

- ❖ **ASSORBIMENTO**: la maggior parte è ben assorbita e l'ingestione di cibo non modifica sostanzialmente la loro biodisponibilità
- ❖ **METABOLISMO**: si realizza attraverso la via dei citocromi CYP3A E CYP2C appartenenti al sistema enzimatico epatico dei citocromi P450
- ❖ **ESCREZIONE**: principalmente renale, in minima parte mediante circolazione enteropatica

I FANS sono altamente legati alle proteine plasmatiche (>98%), generalmente all'albumina.

FANS – INDICAZIONI TERAPEUTICHE

➤ DOLORE DI LIEVE O MEDIA INTENSITA'

- DOLORI MUSCOLARI
- DOLORI DA POST-PARTUM
- DOLORI POST-CHIRURGICI (in associazione con oppioidi)

➤ PATOLOGIE REUMATICHE E NON

- ARTRITE REUMATOIDE
- OSTEOARTRITE
- TENDINITI
- BORSITI
- TUTTE LE MANIFESTAZIONI DI TIPO INFIAMMATORIO A CARICO DELL'APPARATO MUSCOLO-SCHELETRICO

➤ ALTRI IMPIEGHI

- CHIUSURA DEL DOTTO DI BOTALLO
- DISMENORREA
- MASTOCITOSI SISTEMICA
- POLIPOSIS FAMILIARE (SULINDAC)
- SINDROME DI BARTTET (↑ renina, iperaldosteronismo, ipokaliemia)

Classificazione dei FANS

Inibitori non selettivi

derivati dell'acido salicilico (aspirina)

derivati del para-aminofenolo (paracetamolo)

acidi indolo e indene acetico (indometacina)

acidi eteroarilacetico (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*)

Aulin® 100 mg
granulato per
sospensione orale
nimesulide

DISINFORMAZIONE

Un utilizzo eccessivo di sostanze, anche la caffeina, può provocare effetti collaterali.



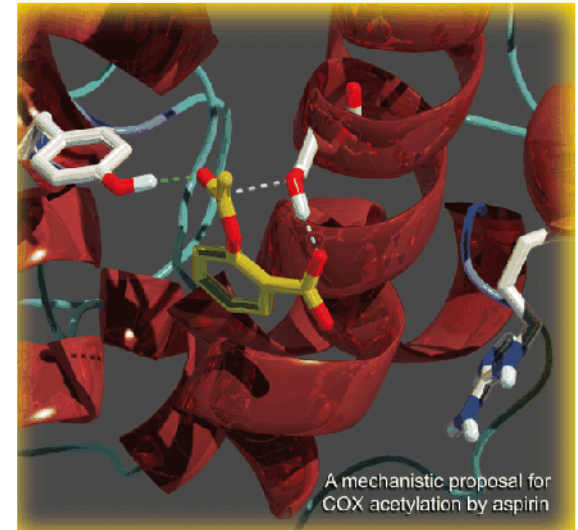
CLASSIFICAZIONE CHIMICA DEI FANS

Classe d appartenenza	Principali composti
Derivati dell'acido salicilico:	acido salicilico, acetilsalicilico, salicilamide, metilsalicilato, diflunisal, ossalazina, sulfasalazina
Derivati dell'acido indolacetico:	indometacina, sulindac
Derivati dell'acido pirrolacetico:	tolmetina
Derivati dell'acido fenilacetico:	diclofenac, etodolac, etorolac
Derivati dell'acido naftilacetico:	nabumetone
Derivati dell'acido antranilico:	acido mefenamico, flufenamico, niflumico, meclofenamico
Derivati dell'acido propionico:	ibuprofene, naproxene, fenoprofene, ketoprofene, flurbiprofene
Derivati dell'acido enolico:	piroxicam, tenoxicam, meloxicam, cinnoxicam
Pirazolonici:	metamizolo, propifenazone
Sulfonanilidi:	nimesulide
Derivati dell'anilina:	paracetamolo

La nuova Aspirina è stata formulata per un'azione più rapida su DOLORE e INFIAMMAZIONE. Grazie all'innovativa tecnologia MICROACTIVE la sua compressa a rapida dissoluzione libera particelle di micro-dimensioni che si dissolvono in pochi minuti consentendo un più rapido assorbimento del principio attivo. Da qui il vantaggio di **un'azione 2 volte più veloce contro il dolore** rispetto ad una compressa di Aspirina classica 500gr.



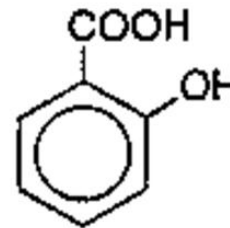
Acido acetilsalicilico



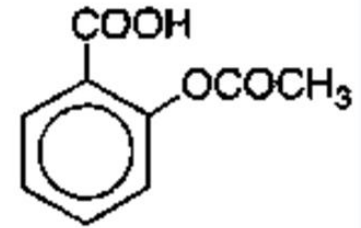
Unico FANS di questa classe che modifica irreversibilmente la COX-1 e la COX-2 attraverso un processo di acetilazione. Quando legata all'arginina, l'aspirina trasferisce il suo gruppo acetile ad uno specifico residuo della Ser (529 nella COX-1 e 516 nella COX-2) che non è fondamentale per l'attività catalitica, ma ostruisce il canale delle COX



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)

ACIDO ACETILSALICILICO (ASPIRINA)



La sostanza attiva dell'estratto di corteccia del salice bianco (*Salix alba*), chiamata *salicina*, fu isolata in cristalli nel 1828 da Johann A. Buchner e in seguito da Henri Leroux, un farmacista francese, e da Raffaele Piria, un chimico calabrese emigrato a Parigi, che diede al composto il nome attuale (*acide salicylique*).

Successivamente, il 6 marzo 1899, la Bayer brevettò il nome "aspirin" componendo il prefisso "a-" (per il gruppo acetile) con "-spir-" (dal fiore *Spiraea*, da cui si ricava l'*acido spireico*, ovvero l'acido salicilico) e col suffisso "-in" (generalmente usato per i farmaci all'epoca).



SALICILATI: Acido salicilico, Acido acetilsalicilico, Diflunisal, Olsalazina, Sulfasalazina

I salicilati agiscono generalmente in virtù del loro contenuto di acido salicilico; I tipi di dolore generalmente sensibili ai salicilati sono quelli di lieve intensità (cefalea, mialgia, artralgia) che originano dalle strutture tegumentarie piuttosto che dai visceri profondi
I salicilati sono gli analgesici più utilizzati ed esercitano la loro azione antidolorifica prevalentemente mediante meccanismi periferici.

Interesse farmacologico dell'aspirina



Meccanismo irreversibile ➡ effetto antiplastrinico a lunga durata ➡ uso a basse dosi nella prevenzione cardiovascolare

Possibile meccanismo di prevenzione contro il cancro
Trattamento dell'artrite gottosa

ACIDO ACETILSALICILICO (ASPIRINA)

E' un inibitore irreversibile dell'enzima COX-1 perché si lega in maniera covalente ad un residuo attivo nella tasca enzimatica.

EFFETTI FARMACOLOGICI e USI TERAPEUTICI

ANALGESICO:

attivo sul dolore di lieve-media entità

ANTIPIRETICO:

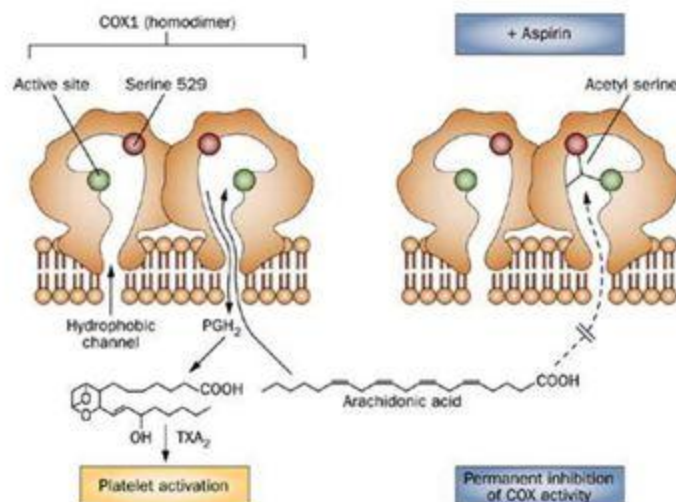
riduce l'iperpiressia, ma non modifica la temperatura corporea normale.

ANTI-INFIAMMATORIO:

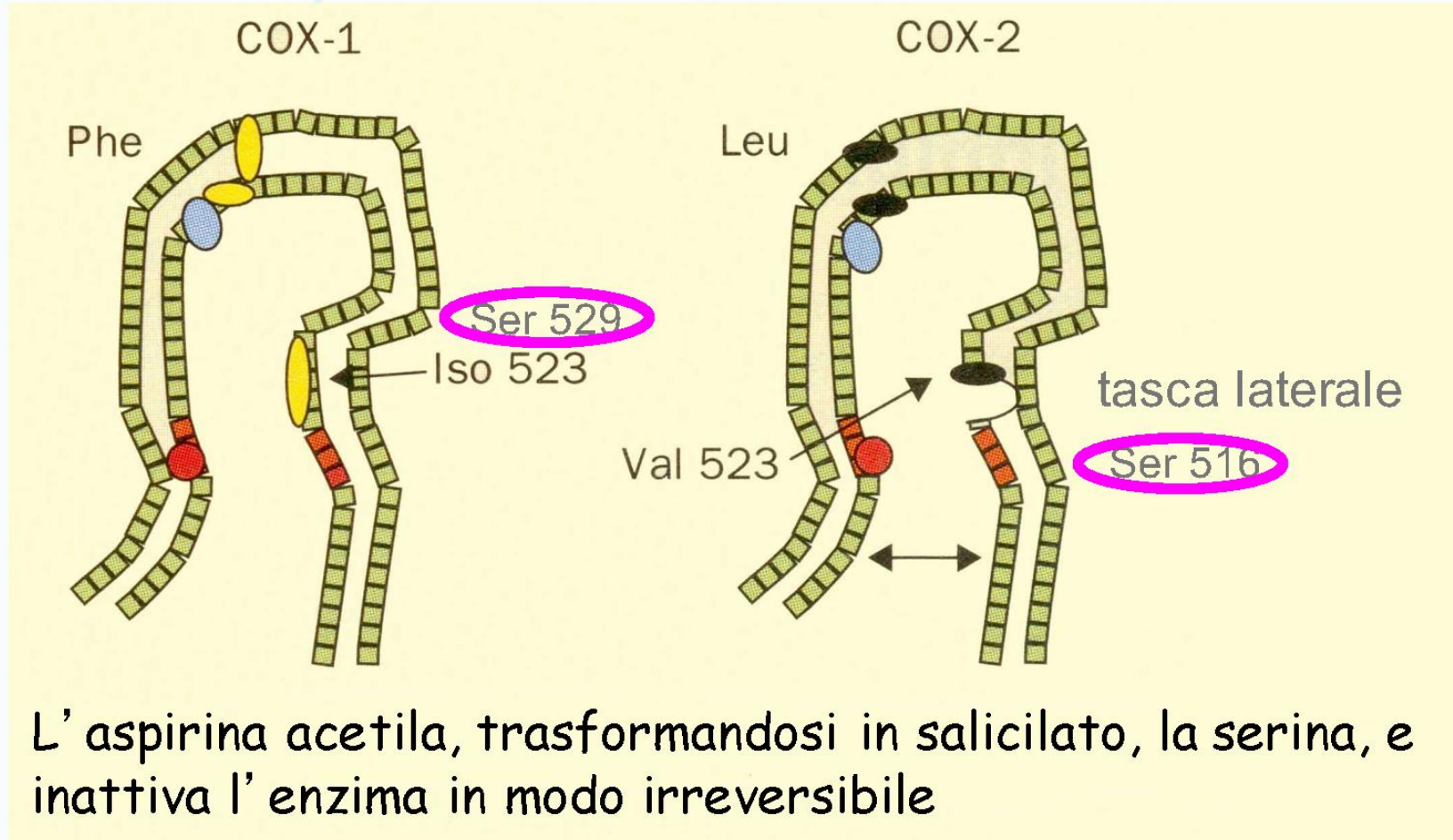
ad alte dosi è un potente anti-infiammatorio

EFFETTO ANTIAGGREGANTE:

inibisce l'aggregazione delle piastrine. Questo effetto è evidente a basse dosi: 40-300 mg/die inibiscono l'aggregazione piastrinica per un periodo di 4-8 giorni.



Azione dell'aspirina



ACIDO ACETIL SALICILICO

Utilizzato in ampio intervallo di concentrazioni

100 mg/die AZIONE ANTIAGGREGANTE

(Cardioaspirin 100)

Prevenzione e la profilassi della trombosi coronarica, dell'ictus cerebrale, ect...

0.3-1g/die AZIONE ANTIPIRETICA-ANALGESICA

2-6g/die AZIONE ANTINFIAMMATORIA

Trattamento sintomatico di Artrite reumatoide, Osteoartrite, Artrosi

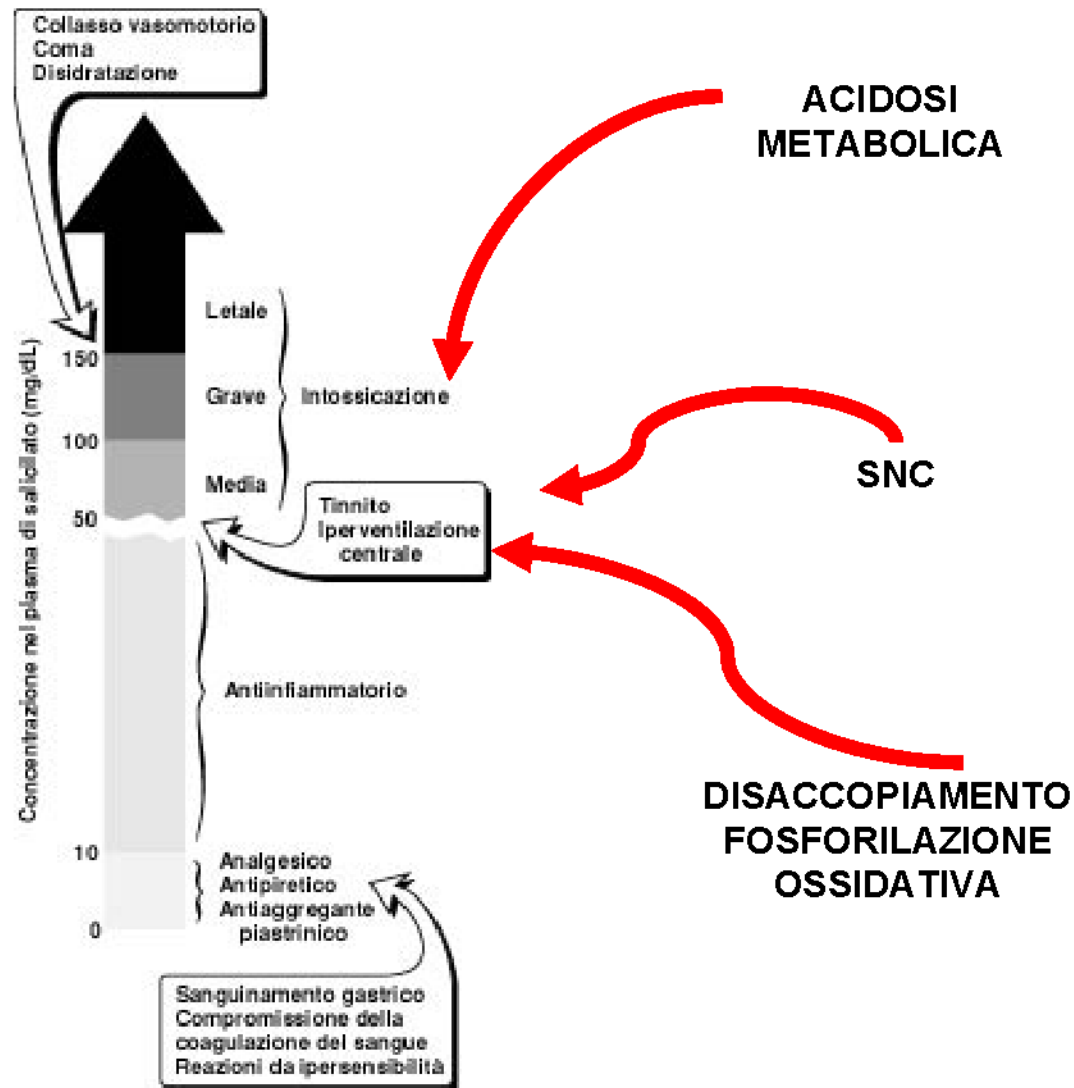
EFFETTI TOSSICI

10-30 g di aspirina possono già essere letali, in particolare nel bambino.

INTOSSICAZIONE LIEVE (SALICILISMO): cefalea, vertigini, tinnito, ipoacusia, offuscamento della vista, confusione mentale, stanchezza, sonnolenza, sudorazione, sete, iperventilazione, nausea, vomito, occasionalmente diarrea.

INTOSSICAZIONE GRAVE: sintomi centrali (convulsioni generalizzate e coma). Una caratteristica dell'intossicazione è l'alterazione dell'equilibrio acido-base e della composizione di elettroliti plasmatici. Una rara complicanza è la porpora trombocitopenica. Al progredire dell'intossicazione, la stimolazione centrale viene seguita da depressione crescente, stupore e coma. Seguono collasso cardiovascolare, insufficienza respiratoria e talvolta convulsioni terminali con apnea ed edema polmonare. La morte sopraggiunge per insufficienza respiratoria dopo un periodo di incoscienza.

PARALISI RESPIRATORIA



IPERSENSIBILITA': la somministrazione di aspirina e altri FANS può indurre reazioni gravi, talvolta con esito fatale. Il trattamento è quello normalmente impiegato nelle reazioni anafilattiche acute, e l'adrenalina è il farmaco di elezione.

CANCRO DEL COLON: studi epidemiologici suggeriscono che l'assunzione di 4-6 compresse da 325 mg di aspirina alla settimana è associato a una riduzione del 50% dell'incidenza di questo tumore. L'effetto dei FANS sul CA del colon potrebbe essere mediato dall'inibizione della COX-2, che è molto espressa in questo tipo di tumore.

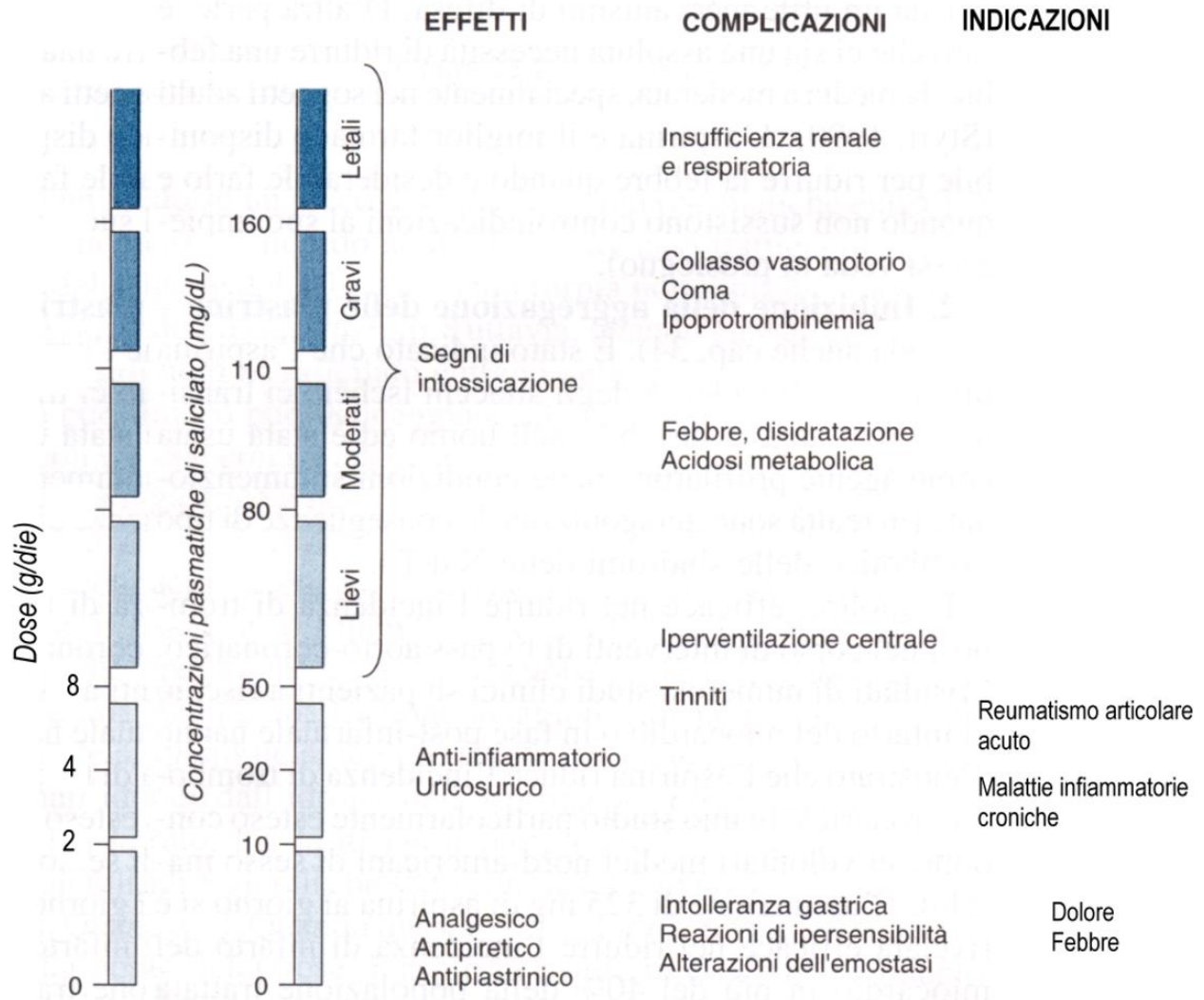
AVVERTENZE

- L'uso di salicilati è una possibile causa nella grave epatopatia ed encefalopatia osservate nella sindrome di Reye nel bambino. **NON SOMMINISTRARE SOTTO I 16 ANNI.**
- Una singola dose di 0,65 g di aspirina (2 compresse) raddoppia il tempo di sanguinamento per 4-7 giorni in soggetti sani
- La terapia con aspirina andrebbe sospesa almeno 1 settimana prima degli interventi chirurgici
- I salicilati sopprimono la sintomatologia clinica ma non hanno effetti sulle sequele della malattia reumatica.

- Non ci sono evidenze che indichino danni fetali da salicilati nell'uomo. Tuttavia, si verificano talvolta mortalità perinatale, anemia, emorragie preparto e postparto, gestazione prolungata e complicazioni durante il parto.
- L'uso dell'aspirina dovrebbe essere assolutamente evitato nel terzo trimestre di gravidanza, anche perché potrebbe causare la chiusura prematura del dotto arterioso.

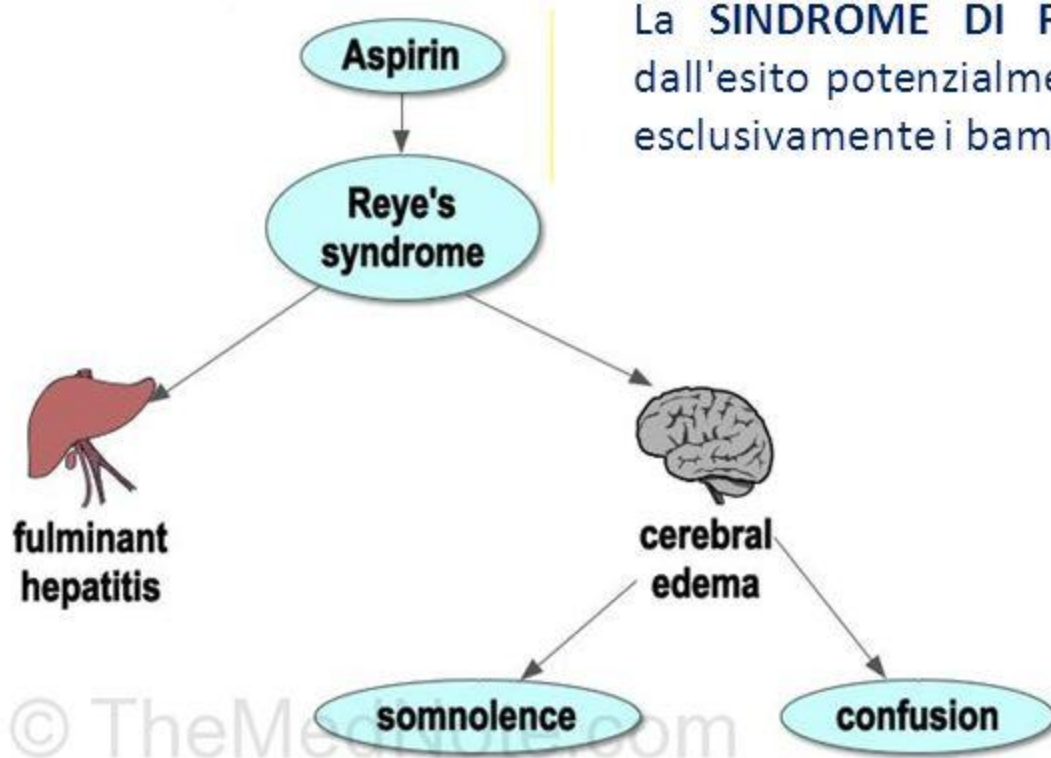
ALTRI IMPIEGHI

- L'acido salicilico ha un effetto molto irritante sulla cute e sulla mucosa, e distrugge le cellule epiteliali. La sua azione cheratolitica viene utilizzata nel trattamento locale di verruche, calli, infezioni fungine e alcuni tipi di dermatite eczematosa.



SINDROME DI REYE

Per le potenziali gravi reazioni indesiderate, compresa la Sindrome di Reye, l'ASA è controindicato nei soggetti in età pediatrica.



La **SINDROME DI REYE** è una malattia acuta, dall'esito potenzialmente letale, che colpisce quasi esclusivamente i bambini.

È caratterizzata da encefalopatia acuta e steatosi epatica, che insorgono rapidamente nel corso di un'infezione virale (varicella), spesso dopo l'assunzione di farmaci a base di acido acetilsalicilico.

NITRO-ASPIRINA

Rilascia per attivazione metabolica
NO gastroprotettivo e coinvolto in
reazioni infiammatorie

Vantaggi NO-Aspirina:

Attività antinfiammatoria

analgesica

antitrombotica

Buona tollerabilità G.I.

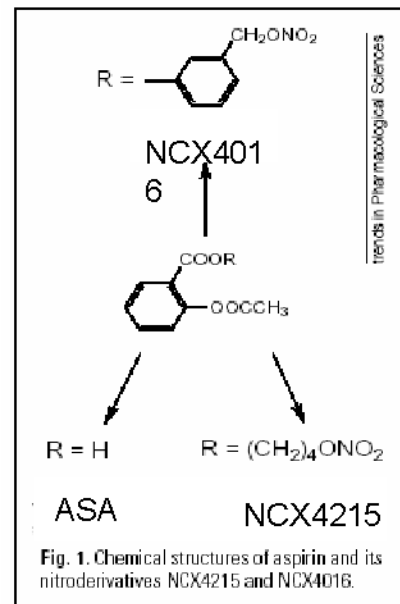
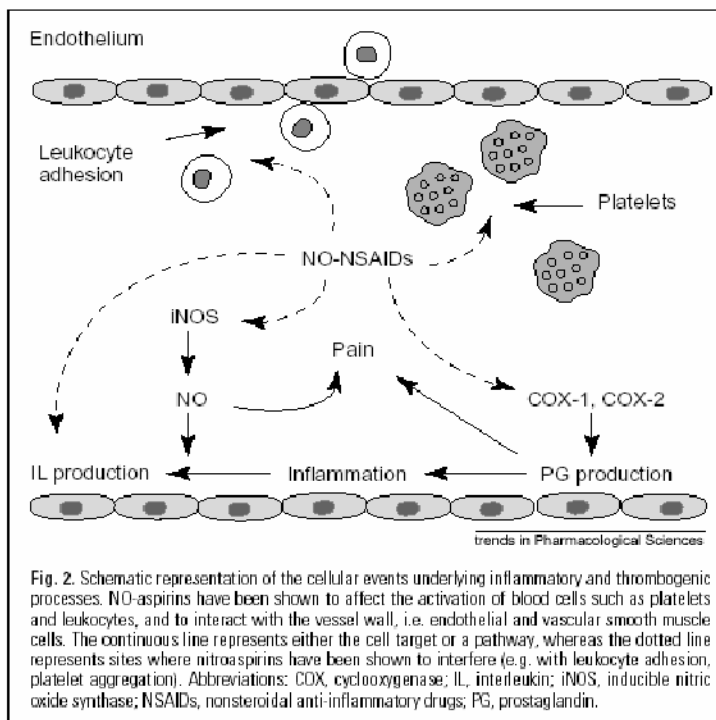


Fig. 1. Chemical structures of aspirin and its nitroderivatives NCX4215 and NCX4016.



ALTRI USI DEI SALICILATI

Trattamento della retto-colite ulcerosa e Morbo di Crohn

MESALAMINA

OLSALAZINA

MESALAZINA

SULFASALAZINA

Poco assorbiti dal tratto gastro-intestinale, raggiungono concentrazioni terapeutiche o vengono attivati nel colon

PARACETAMOLO (TACHIPIRINA)

Viene usato come **ANALGESICO** e **ANTIPIRETICO** in alternativa all'aspirina, ma ha una scarsa attività anti-infiammatoria. Quest'ultima caratteristica viene attribuita al fatto che il paracetamolo è un debole inibitore delle COX in presenza di elevate concentrazioni di perossidi come accade nelle lesioni infiammatorie. Non influenza l'aggregazione piastrinica. E' scarsamente gastrolesivo



PARACETAMOLO - STORIA

- Il paracetamolo fu sintetizzato per la prima volta nel 1878 da Harmon Northrop Morse per riduzione di *p*-nitrofenolo con stagno in acido acetico glaciale.
- Si iniziò a utilizzarlo per fini medici solo a partire dagli anni cinquanta, e solo successivamente si scoprì che l'organismo trasformava due sostanze somministrate come antipiretici di elezione (ma con forti conseguenze tossiche sul paziente), **acetanilide e fenacetina**, proprio in paracetamolo.
- Quando una sostanza farmacologicamente attiva si origina, come nel caso del paracetamolo, in seguito all'assunzione di un altro prodotto (l'acetanilide o la fenacetina), questo prodotto viene indicato come *precursore*, mentre la sostanza che si forma viene detta *metabolita attivo*. Il paracetamolo era dunque il metabolita attivo sia dell'acetanilide, sia della fenacetina.
- Rispetto ai suoi precursori, oggi non più usati in farmacologia, il paracetamolo presenta due vantaggi importanti:
 - 1) non è COSÌ tossico;
 - 2) è più facile da sintetizzare.Rispetto ai FANS, inoltre, non presenta gastrolesività e nefrotossicità. Dal 1949 il paracetamolo ha iniziato ad essere usato come farmaco. Oggi è l'unico analgesico derivato dall'anilina che si continua ad usare in clinica.

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 causano una grave epatotossicità

PARACETAMOLO

Paracetamolo e ciclossigenasi

Il paracetamolo inibisce la sintesi di prostaglandine nel Sistema Nervoso Centrale mentre non inibisce la sintesi di prostaglandine nei tessuti periferici.

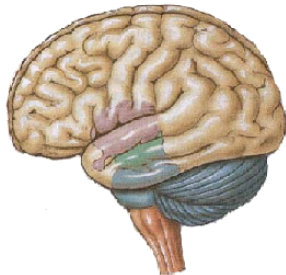
L'inibizione della sintesi delle prostaglandine nel SNC, è il meccanismo con cui il paracetamolo esercita l'azione antipiretica, mentre è solo debolmente responsabile della sua azione analgesica...

PARACETAMOLO

Farmacodinamica

Qual è il meccanismo dell'azione analgesica del paracetamolo?

Il paracetamolo esplica la sua azione analgesica mediante più meccanismi, a



diversi livelli del SNC

in particolare....

Paracetamolo e SNC,

PARACETAMOLO



Meccanismo antipiretico ed analgesico del paracetamolo

Ipotesi

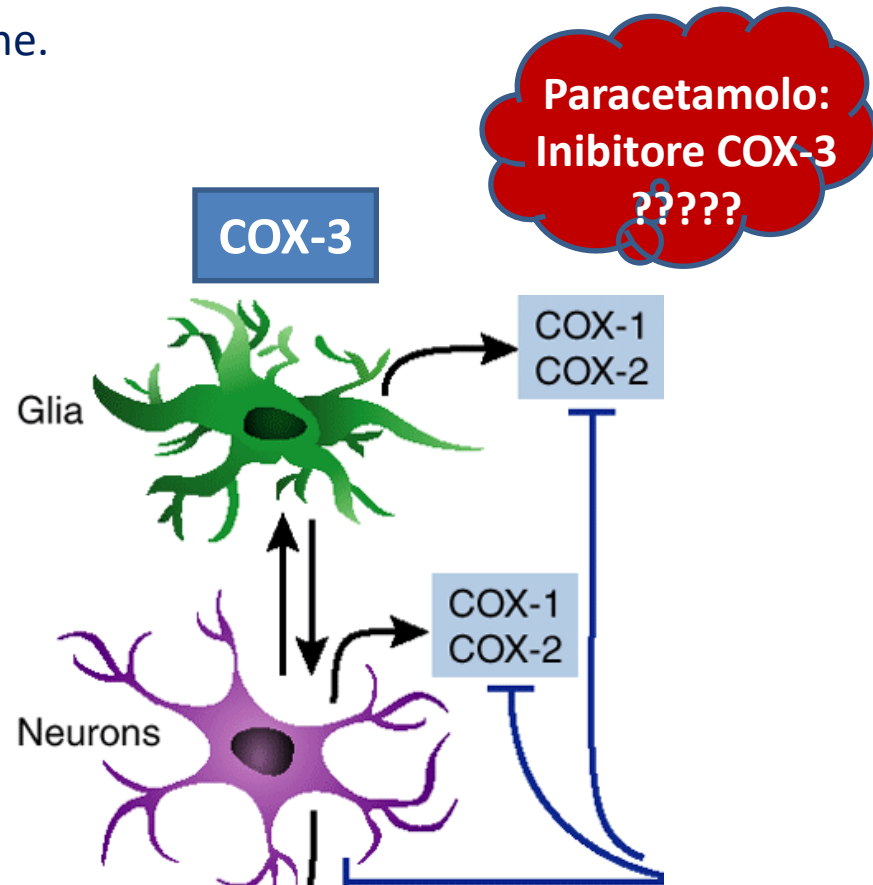
- inibizione delle COX-3, isoforma presente maggiormente a livello centrale e interazione con le COX-2 solo quando l'attività è bassa (il che spiegherebbe l'assenza di effetto antinfiammatorio)
- possibile profarmaco; la forma attiva, ossidata in vivo, potrebbe interagire con i nocicettori tramite specifici canali ionici TRAP1 (effetto analgesico)
- azione sul sistema degli endocannabinoidi, agendo da antagonista indiretto (effetto analgesico)

PARACETAMOLO – Meccanismo d'azione

Il paracetamolo è un peculiare farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS). Non ha infatti attività antiaggregante e la sua attività antinfiammatoria è molto debole. Si pensa che l'azione antinfiammatoria sia attribuibile ad una inibizione debole della via di sintesi delle prostaglandine.

Oltre a COX-2, sembra che esista una terza isoforma di ciclo-ossigenasi espressa a livello cerebrale (COX-3) che potrebbe essere il bersaglio preferenziale del paracetamolo e di altri antipiretici.

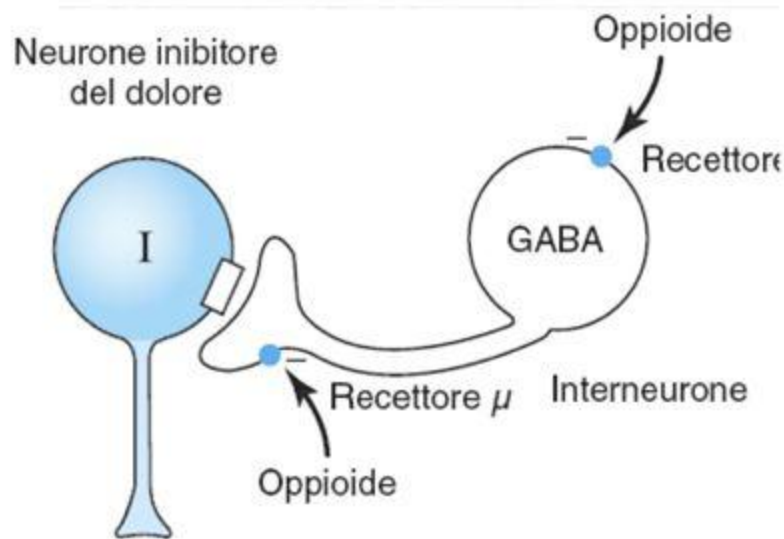
L'inibizione di questo enzima, che è stato dimostrato essere una variante molecolare della COX-1, potrebbe dar conto di una parte degli effetti analgesici e antifebbrili centrali mediati dal paracetamolo nell'uomo.



PARACETAMOLO – Peculiarità farmacocinetiche

- I FANS con funzione acidica possono concentrarsi in determinati distretti dell'organismo come milza, midollo osseo, oltre che in compartimenti dell'organismo con pH basso come tessuti infiammati, stomaco o tubuli collettori del nefrone.
- Diversamente, il **PARACETAMOLO** che ha un pKa neutro e un basso legame alle proteine del plasma, si distribuisce molto più omogeneamente in tutto l'organismo e attraversa facilmente la barriera ematoencefalica con rapido accesso al sistema nervoso centrale (SNC).
- Il mancato “sequestro” di questo farmaco in compartimenti al di fuori del SNC, così come il libero accesso in quest'ultimo, sono importanti aspetti farmacocinetici che, congiuntamente al particolare profilo farmacodinamico, diventano fondamentali per comprenderne il meccanismo d'azione antidolorifico a livello centrale.

PARACETAMOLO E AZIONE ANTIDOLORIFICA CENTRALE



Così come per gli oppioidi, il bersaglio sono gli interneuroni GABAergici dell'area PAG.

La stimolazione dei recettori μ/δ su tali interneuroni determinerebbe la sintesi di alcuni derivati dell'acido arachidonico, substrato di tre diversi sistemi enzimatici:

le cicloossigenasi, le 5-lipossigenasi e le 12-lipossigenasi.

Il 12-HPETE (prodotto dalle 12-lipossigenasi) è un potente attivatore fisiologico di alcuni canali per il potassio presenti sui neuroni GABAergici.

L'incremento di questa corrente al potassio genera iperpolarizzazione (inibizione) di tali neuroni e conseguente riduzione del *release* di GABA a livello dell'area PAG.

La riduzione del tono GABAergico determina a sua volta "disinibizione" dei neuroni *output* che, in tale sede, modulano fisiologicamente funzioni "antinocicettive".

PARACETAMOLO E AZIONE ANTIDOLORIFICA CENTRALE

1. Riduzione nelle vie ascendenti della produzione delle **PROSTAGLANDINE** responsabili della comparsa di alcuni segni specifici del dolore patologico come l'iperalgesia e l'allodinia.
2. Potenziamiento delle vie **ANTINOCICETTIVE ENDOGENE**, con facilitazione dell'attività dei neuroni che dall'area grigia periacqueduttale (PAG) proiettano ad altri nuclei del sistema antinocicettivo endogeno.
3. Potenziamiento indiretto **ENDOCANNABINOIDE**: il blocco delle COX renderebbe disponibile una più elevata quantità di acido arachidonico per alcuni enzimi preposti alla sintesi di due endocannabinoidi, arachidoniletanolamide (anandamide) e 2-arachidonilglicerolo(2-AG), noti per la loro intensa attività antidolorifica.

PARACETAMOLO

Tollerabilità e sicurezza



Apparato gastrointestinale: non è gastrolesivo e può essere assunto anche dai pazienti con rischio di danno gastrico.



Reni: dosi terapeutiche non sono associate a nefrotossicità.



Apparato cardiovascolare: può essere impiegato nei pazienti con patologie cardiovascolari e ipertensione
(non ha interazioni con diuretici e altri farmaci antipertensivi)



Fegato: a dosi terapeutiche non ha effetti indesiderati a livello epatico.



Aggregazione piastrinica: non ha effetti sulla aggregazione piastrinica ed è considerato sicuro nei pazienti con disturbi della coagulazione.



Sistema respiratorio: dosi terapeutiche non hanno effetti sul sistema respiratorio e sono generalmente ben tollerate dai pazienti asmatici.

PARACETAMOLO (Tachipirina, Acetamol, Efferalgan, Levadol)

- Analgesico, antipiretico, ma **debolissimo antiinfiammatorio**
- Efficace alternativa all'aspirina come analgesico e antipiretico
- Somministrato per via orale, picco plasmatico in 30-60 min e metabolismo epatico ($t_{1/2}=2-4$ ore)
- Si distribuisce in modo uniforme nei liquidi extracellulari
- Coniugazione epatica con acido glucuronico (60%), acido solforico (35%) e cisteina (3%). I bambini hanno una ridotta capacità di glucuronizzazione del farmaco.

EFFETTI TOSSICI: alle dosi terapeutiche è ben tollerato. Nel sovradosaggio acuto si verifica una necrosi epatica dose-dipendente potenzialmente fatale. Il meccanismo tossico coinvolge la conversione del paracetamolo in N-acetil-benzochinonimina da parte del P450. In circostanze normali la N-acetil-benzochinonimina viene inattivata mediante coniugazione con glutathione. Tuttavia, in condizioni di sovradosaggio le scorte epatiche di glutathione vengono depletate e il metabolita tossico danneggia gli epatociti. Nell'adulto si manifesta tossicità alle dosi di 10-15 g, e 20-25 g sono già letali.

La N-acetilcisteina è un antidoto efficace per l'intossicazione da paracetamolo.

PARACETAMOLO - Biodisponibilità ed emivita

Il paracetamolo può essere somministrato attraverso diverse vie e presenta una elevata biodisponibilità, che non subisce importanti cambiamenti, eccezion fatta per i casi di **epatopatia cronica**. Alle dosi comunemente impiegate, tuttavia, i rischi di epatotossicità sono nulli, tanto che l'utilizzo di paracetamolo non è controindicato in età pediatrica, né in gravidanza.

L'effetto analgesico compare prontamente (circa 15 minuti) dopo la somministrazione orale e l'emivita del farmaco è di **1-4 ore**.

La dose massima raccomandata (Farmacopea Statunitense) è di 4 grammi al giorno e la singola dose non deve superare il grammo, mentre la Farmacopea Ufficiale Italiana raccomanda l'assunzione di non più di **3 grammi al giorno**.

Pur con le dovute cautele di riduzione della dose nei soggetti che presentano una compromissione della funzionalità epatica, il paracetamolo è considerato un trattamento di prima linea nella terapia farmacologica del dolore ed è posizionato al primo gradino nella scala OMS del trattamento del dolore cronico.

PARACETAMOLO

Tollerabilità e sicurezza

Alle dosi terapeutiche il paracetamolo è un farmaco dotato di ottima tollerabilità e con un indice di sicurezza superiore ai FANS in quanto non inibisce la sintesi di prostaglandine periferiche.

Posologia

Via orale: la dose singola per via orale è 60-80 mg/Kg/die da suddividere in 4-6 somministrazioni, cioè:

- **15 mg/kg ogni 6 ore**
- 10 mg/kg ogni 4 ore

← 4 g. die

Uomo di 70 kg
(15mg/kg)= 1050 mg,
4 volte al dì= > 4 g.die

L'intervallo tra due somministrazioni non deve essere inferiore alle quattro ore.

1000 mg = dose analgesica ottimale nell'adulto

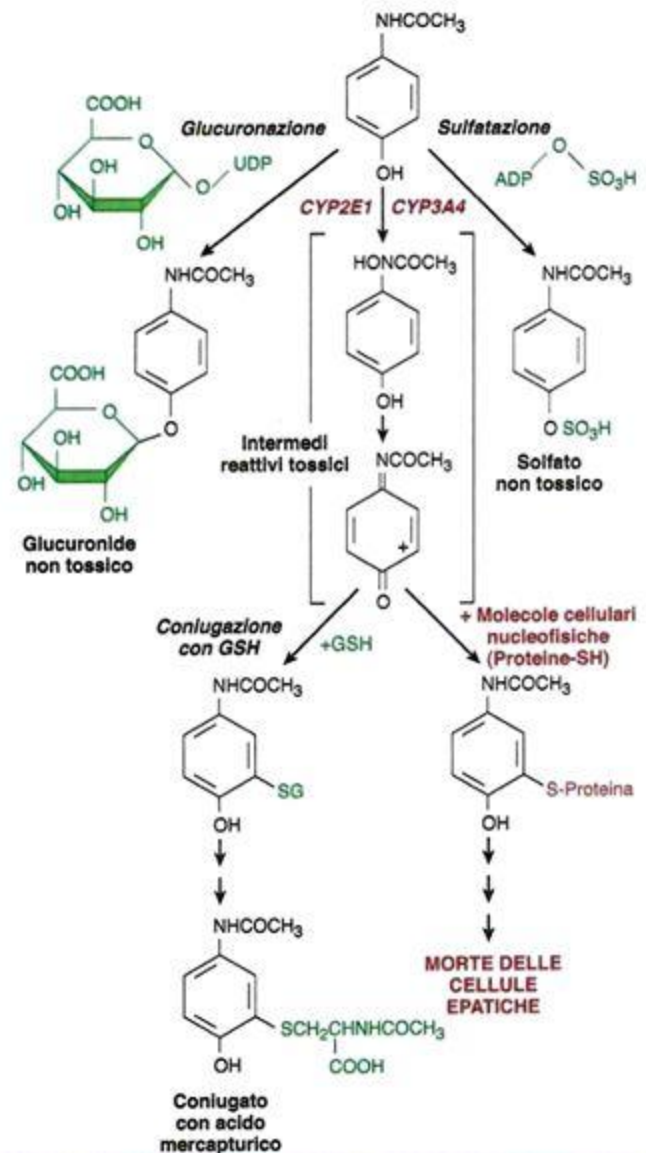
- ◆ **Bambino (2-12 aa): dose max. 90-100 mg/Kg die
dose start 20mg/kg poi 15 mg/kg ogni 6 h**
- ◆ **Infante (2mesi-2 aa): dose max. 75 mg/Kg die**

PARACETAMOLO - Metabolismo

Il paracetamolo viene metabolizzato dalle cellule della zona 3 dell'acino epatico in **N-ACETIL-BENZOCHINONE-IMMINA**, un composto molto reattivo e tossico soprattutto per le proteine epatiche.

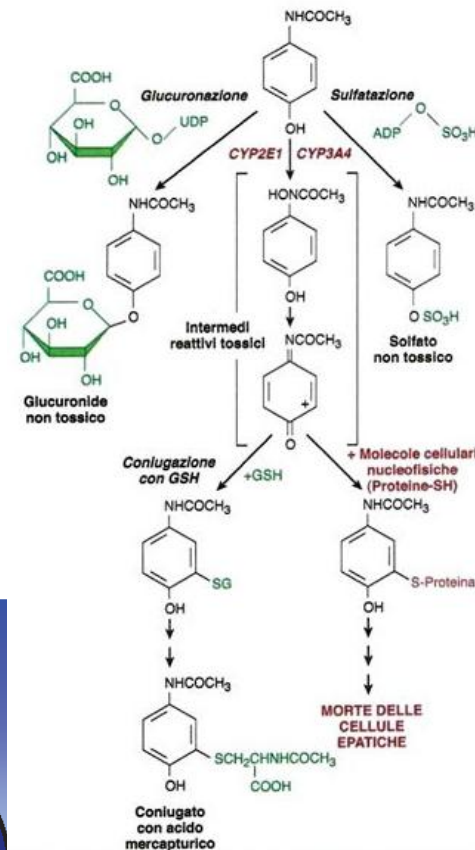
La tossicità della N-acetil-benzochinone-immina è strettamente correlata alla presenza sull'anello aromatico di due doppi legami: uno con l'azoto e l'altro con l'ossigeno.

Le cellule della zona 1 dell'acino epatico potrebbero coniugare il paracetamolo con glutatione (GSH) e formare un glutatione-coniugato, facilmente eliminabile. In generale la **tossicità** di questa sostanza è **legata al limitato potere detossificante del GSH**; in caso di ingestione eccessiva, il paracetamolo porta necrosi delle cellule epatiche in 3-5 giorni.



Dose letale adulto 20-25 g, tossica
tossica 10-15 g.
Bambino dose tossica 150mg/kg

Paracetamolo



Metabolismo epatico

Paracetamolo

Coniugazione dell'acido glucuronico
60% - 80%

Coniugazione dell'acido solforico
20% - 30%

Paracetamolo immodificato
4%

Citocromo P450

NAPQI= epatotossico

N-acetil-p-benzochinoneimina (NAPQI)

Coniugazione del glutazione

Eliminazione urinaria

AVVELENAMENTO DA PARACETAMOLO

- La minima dose singola tossica negli adulti sani è compresa fra 7,5 e 10 grammi ed è pari o maggiore a 150 mg/kg nei bambini. Il paracetamolo può indurre tossicità epatica quando somministrato a dosi elevate o quando l'intervallo di tempo fra una dose e la successive è inferiore a quello raccomandato (4-6 ore).
- Molti soggetti possono non sviluppare alcun sintomo nelle prime 24 ore successive al sovradosaggio. Altri possono riportare inizialmente sintomi aspecifici come vago dolore addominale e nausea. Con il progredire dell'avvelenamento si possono sviluppare i segni dell'**INSUFFICIENZA EPATICA**, che includono *ipoglicemia, acidosi metabolica, diatesi emorragica ed encefalopatia epatica*. In alcuni pazienti si può avere la risoluzione spontanea dei sintomi sebbene casi non trattati possano anche portare alla morte.
- L'epatotossicità deriva dall'*N*-acetil-p-benzochinone-immina (NAPQI), che riduce la concentrazione di glutazione e causa un danno diretto alla cellule epatiche. Fattori di rischio per la tossicità includono un'assunzione eccessiva e cronica di alcool, digiuno o anoressia nervosa e l'uso di alcuni farmaci quali l'isoniazide.

ANTIDOTI

In casi di avvelenamento si utilizza **carbone attivo** qualora il paziente si presenti per il trattamento subito dopo il sovradosaggio, e come antidoto l'**acetilcisteina** in dosi elevate (140 mg/kg come dose di carico seguita da 70 mg/kg ogni 4 ore). **Glutazione ridotto** in endovena.

RISCHIO DI TOSSICITA' DA PARACETAMOLO

Un rischio di sovradosaggio è rappresentato dalla presenza di paracetamolo in diversi medicinali, sia come unica sostanza che in associazione. Dosi superiori a quattro grammi di sostanza al giorno (riferito ad un adulto del peso di 80 kg o più) sono considerate potenzialmente tossiche. Una dose di 10 - 15 grammi è letale comporta l'insorgenza di epatite fulminante (in relazione alla suscettibilità del singolo soggetto anche quantità inferiori del 50% possono essere fatali).

Per questo motivo, il dosaggio giornaliero massimo raccomandato negli alcolisti non deve superare i 2,5 grammi al giorno.

- **PARACETAMOLO** (Adolef, Minofen, Normafu, Panadol, Perfalgan, Piros, Sanipirina, Tachipirina, Efferalgan, Acetamol, Termol)
- **PARACETAMOLO + CODEINA** (Co-efferalgan, Codamol, Lonarid, Tachidol)
- **PARACETAMOLO + OXICODONE** (Depalgos)
- **TRAMADOLO + PARACETAMOLO** (Kolibri, Patron)

ACIDI INDOLO E INDENE ACETICO

INDOMETACINA

POTENTE ANTINFIAMMATORIO

↓ COX ↓ motilità leucociti polimorfonucleati

ANALGESICO E ANTINFIAMMATORIO



INIBIZIONE COX TEMPO-DIPENDENTE

ARTRITE REUMATOIDE
OSTEOARTROSI
SPONDILITE ANCHILOSANTE

(= inibisce contrazioni uterine)

- Agente Tocolitico
- Per ridurre pervietà dotto arterioso neonato

Effetti tossici

Si verificano nel 35-50% dei pazienti

G.I: ulcerazioni e sanguinamento

SNC: cefalea frontale, capogiri, vertigini, confusione

EMETOPOIESI: neutropenia, trombocitopenia

IPERSENSIBILITÀ

SULINDAC

Profarmaco del metabolita attivo



relativo solfuro



500 volte più attivo ↓ COX

Minore tossicità G.I.: la mucosa gastrica non è esposta al metabolita attivo

Minore tossicità renale: viene formato il sulfossido a livello renale

Minore tossicità al livello del SNC: effetti simili all'indometacina, solo più lievi

ARTRITE REUMATOIDE

OSTEOARTROSI

SPONDILITE ANCHILOSANTE

ETODOLAC

Antinfiammatorio e Analgesico con
minori effetti GI

Maggiore selettività per la COX-2

ARTRITE REUMATOIDE

OSTEOARTROSI

SPONDILITE ANCHILOSANTE

FENAMATI DERIVATI ANTRANILICI

AC. MEFENAMICO

AC. FLUFENAMICO

MECLOFENAMATO
SODICO

NON HANNO ALCUN VANTAGGIO RISPETTO AGLI ALTRI FANS!

INIBIZIONE COX REVERSIBILE

ANALGESICI (DISMENORREA)

OSTEOARTROSI

ARTRITE REUMATOIDE

PIRAZOLONICI

FENILBUTAZONE: Efficace, ma tossico come agente antinfiammatorio

- Agranulocitosi
- G.I

METAMIZOLO (dipiridone): Analgesico e antipiretico (COX3?).

Agranulocitosi e ipotensione (apertore KATP)

SULFINPIRAZONE: usato nella gotta (uricosurico)

DERIVATI DELL'ACIDO ACETICO

Diclofenac (NOVAPIRINA, VOLTAREN): ha proprietà analgesiche, anti-infiammatorie e antipiretiche e potenza maggiore di altri FANS. E' indicato per le *patologie infiammatorie croniche* come *l'artrite reumatoide e l'osteoartrite* alla dose di 100-200 mg/die. Viene anche utilizzato come analgesico nel caso di *lesioni muscolo-scheletriche, tendiniti, dolore post-operatorio e dismenorrea* (50 mg).

Viene rapidamente assorbito dopo somministrazione orale e ha emivita breve, di 1-2 ore.

Ketorolac (LIXIDOL, TORADOL): E' un potente analgesico moderatamente anti-infiammatorio. A differenza degli analgesici oppioidi non dà tolleranza, dipendenza e depressione respiratoria. Viene utilizzato per via intramuscolare (30-90 mg) nella *terapia del dolore post-operatorio come alternativa agli oppioidi*.

L'impiego preferito è quello della riduzione del dolore post-chirurgico (artroplastica, ernie discali, fratture femorali con riduzione). Un'indicazione emergente è quella del dolore oculare post-cataratta o da degenerazione maculare. Trova tuttavia anche impiego nelle forme più difficili di dismenorrea o per la cura di coliche renali sporadiche e non croniche.

La terapia con KETOROLAC non deve prolungarsi oltre i 5 giorni per la possibilità di gravi **COMPLICANZE GASTRICHE, EMORRAGICHE, E RENALI**

DERIVATI ACIDO ETERO ARIL ACETICO

DICLOFENAC

ANALGESICO, ANTIPIRETICO E ANTINFIAMMATORIO

Più potente di indometacina e altri

Si accumula nel liquido sinoviale

Durata $> t_{1/2}$

ARTRITE REUMATOIDE

OSTEOARTROSI

SPONDILITE ANCHILOSANTE

100-200mg/die

ANALGESICO (dolore post-operatorio, dismenorrea ect)

EFFETTI TOSSICI

G.I, epatopatia, ritenzione liquidi

**ANALGESICO
ANTIPIRETICO
ANTINFIAMMATORIO**

TOLMETINA

Leggermente più tollerato di aspirina e indometacina

KETOROLAC

Potente analgesico con poca attività antinfiammatoria

Usato per via parenterale dolore post-operatorio, dolore cronico

Elevata incidenza di effetti collaterali

DERIVATI DELL'ACIDO PROPIONICO

Ibuprofene (BRUFEN, MOMENT). Viene utilizzato come anti-infiammatorio nell'artrite reumatoide, osteoartrosi, periartriti, lombalgie, sciatalgie alla dose di 2400 mg/die. A dosi inferiori è privo di attività anti-infiammatoria e viene usato come analgesico in varie forme dolorose tra cui cefalea e dismenorrea (400 mg ogni 4-6 ore). Ha emivita breve, di 1-2 ore, è fortemente legato alle proteine plasmatiche, non interagisce con gli anticoagulanti.

Naproxene (ALEVE, FLOGINAX, NAPROSYN, NAPROSYN GEL, NAPRIUS, MOMENDOL, SYNFLEX) Ha lo stesso profilo farmacologico e le stesse indicazioni dell'ibuprofene. E' un farmaco ben tollerato. Ha lunga emivita, 12-15 ore. L'emivita è circa raddoppiata nei pazienti anziani rendendo quindi necessarie modifiche di dosaggio. Si lega fortemente alle proteine plasmatiche

Ketoprofene (FASTUM, ORUDIS): Inibisce sia la COX che la LPX. Questa proprietà non lo rende comunque superiore agli altri farmaci del gruppo. Le proprietà farmacologiche e le indicazioni terapeutiche sono simili a quelle degli altri farmaci. L'efficacia del Ketoprofene nel trattamento dell'artrite reumatoide e dell'osteoartrite è simile a quella dell'aspirina e degli altri FANS. Ha emivita molto breve, 1-2 ore; si lega fortemente alle proteine plasmatiche, ma non modifica l'attività del warfarin e della digossina. Il probenecid ne aumenta i livelli plasmatici e ne prolunga l'emivita.

DERIVATI DELL'ACIDO PROPIONICO

PRINCIPIO ATTIVO	FORMULAZIONI	DOSE ANTINFIAMMATORIA USUALE
IBUPROFENE	Compresse	400mg, 3-4 volte al giorno
NAPROXENE	Compresse; Sospensione	250-500 mg, 2 volte al giorno
NAPROXENE SODICO	Compresse	275-550 mg, 2 volte al giorno
FENOPROFENE	Compresse; Capsule	300-600 mg, 3-4 volte al giorno
KETOPROFENE	Capsule	150-300mg, 3-4 volte al giorno
FLURBIPROFENE	Compresse	50-75mg, 2-4 volte al giorno
OXAPROZINA	Compresse	600-1200mg, 1volta al giorno

EFFETTI COLLATERALI:

G.I, SNC, ematopoietici

presenti ma meno severi rispetto agli altri FANS



IBUPROFENE



INIBIZIONE REVERSIBILE

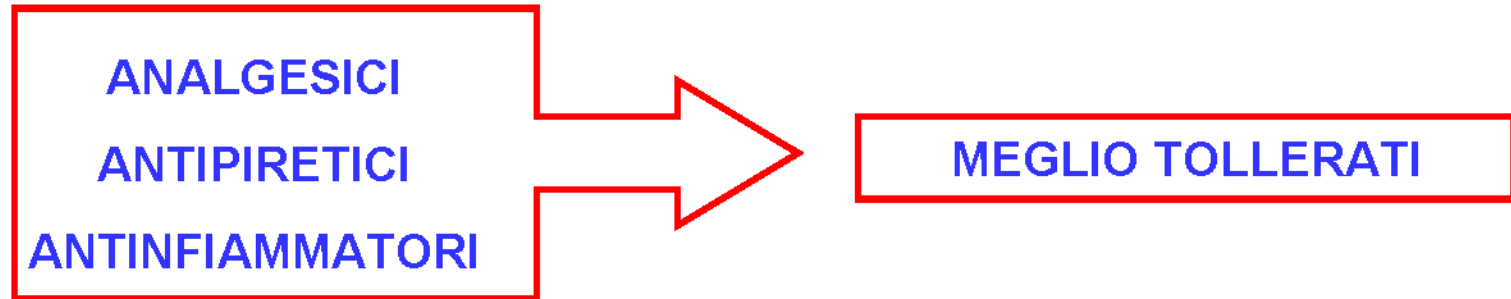
FLURBIPROFENE



INIBIZIONE TEMPO-DIPENDENTE



OXICAMI



PIROXICAM

Trattamento a lungo termine artrite reumatoide e osteoartrite

Lunga emivita: 1 sola dose giornaliera 20mg

Dismenorrea, gotta, dolore post-operatorio

MELOXICAM

INIBITORE SELETTIVO COX-2

Minori effetti GI e renali

7.5 mg/die OSTEOARTROSI



NABUMETONE

Profarmaco acido scarsamente assorbito a livello gastrico (si evita il fenomeno dell'ion-trapping nella mucosa gastrica).

Il metabolita attivo (acido 6-metossi-2-naftilacetico) inibisce preferenzialmente la COX-2

Efficace ad alte dosi (1000-1500mg/die)

Trattamenti cronici con Nabumetone sull'uomo indicano tossicità G.I. molto bassa (0.5%)

NIMESULIDE

50 volte più potente su COX-2, riduce la funzione leucocitaria. Blocca metalloproteinasi dei condrociti articolari

Effetti collaterali G:I nel 5-10% dei pazienti

MORNIFLUMATO

Antipiretico COX-2 selettivo

N.B.:

Gli inibitori COX-2 selettivi non sono ANTITROMBOTICI

COX-1

Enzima costitutivo presente in quasi tutte le cellule ed i tessuti



ATTIVAZIONE COX-1



**PRODUZIONE DI PG
FISIOLOGICHE**

INIBIZIONE COX-1



EFFETTI COLLATERALI FANS

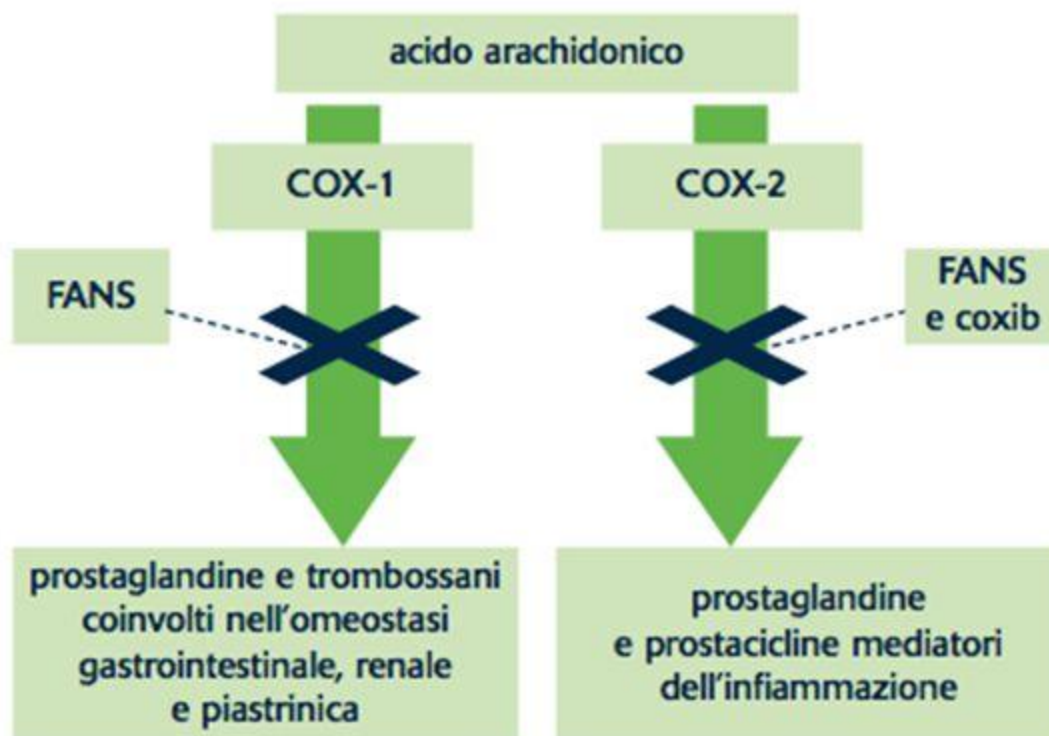
COX-3 (variante della COX-1) :

espressa in alcuni tessuti quali il cervello.

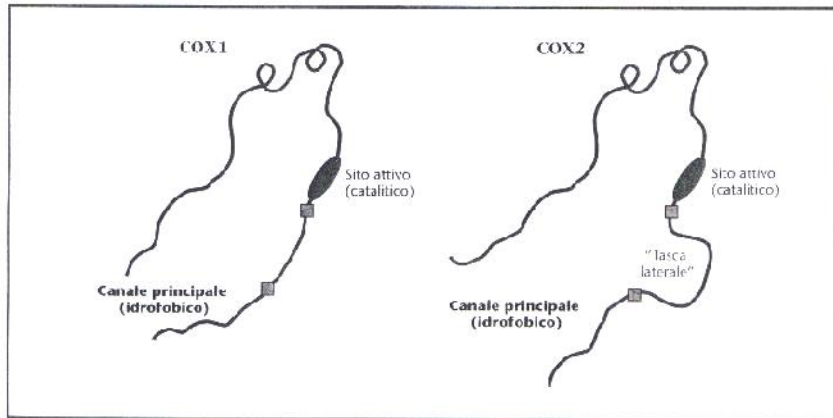
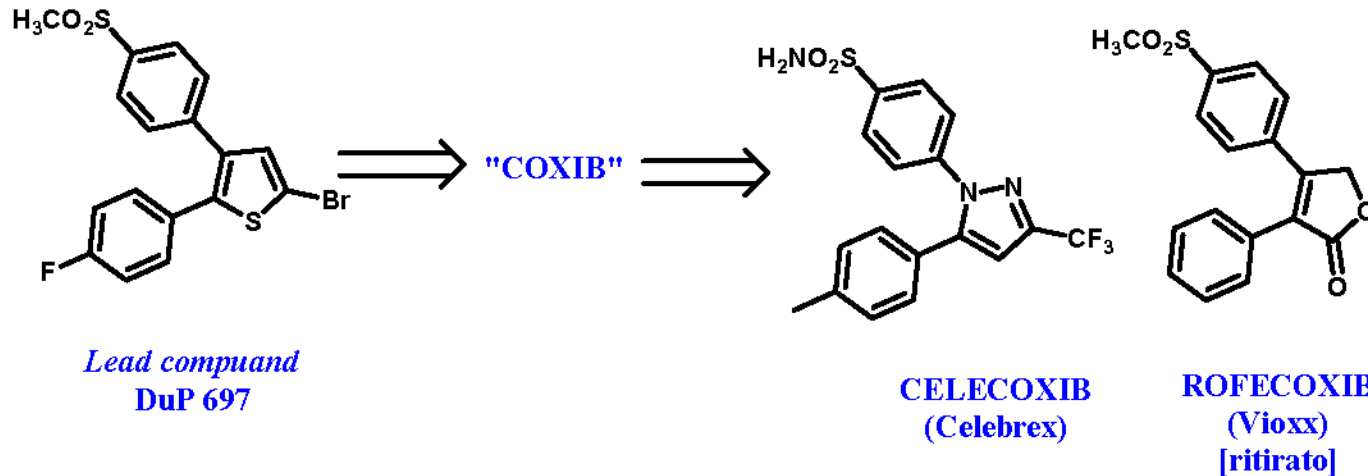
Responsabile effetto analgesico (paracetamolo) ???

COXIB INIBITORI SELETTIVI DI COX-2

Gli **inibitori selettivi della COX-2** costituiscono un gruppo di molecole sintetizzate allo scopo di inibire la produzione di prostaglandine infiammatorie prodotte da COX-2 senza modificare l'azione ubiquitaria dei prostanoidi prodotti da COX-1



COXIB



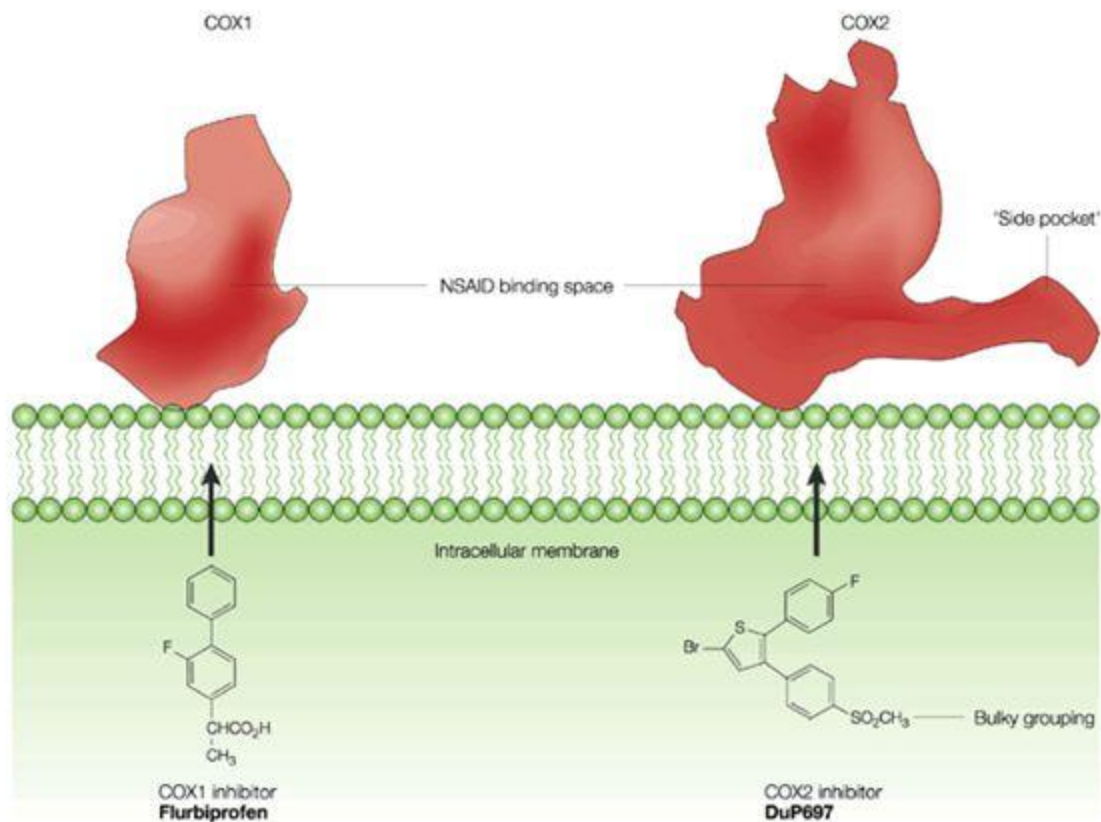
- potenti antinfiammatori
- possibili ulteriori usi
- minori effetti gastrolesivi e antiaggreganti
- **svantaggi della selettività**



Maggiore incidenza di infarto
Severi effetti cardiovascolari

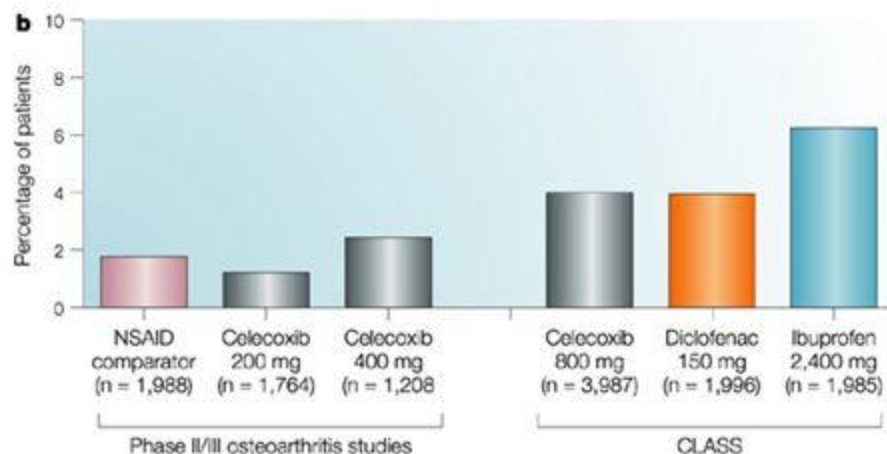
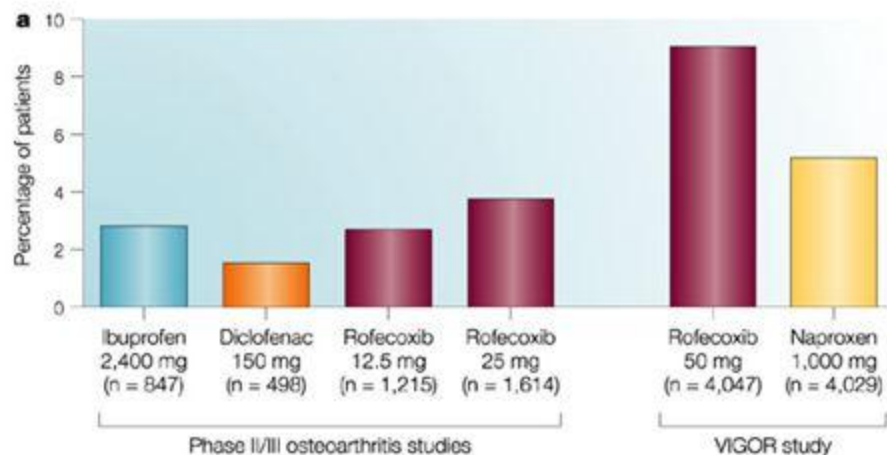
COXIB – BASI RAZIONALI DELLA SELETTIVITA'

La tasca catalitica risulta notevolmente più ampia in COX-2 che in COX-1. Gli **INIBITORI SELETTIVI DELLA COX-2** possono quindi interagire con COX-2 senza interferire con l'acido arachidonico per il legame a COX-1



COXIB – CONSEGUENZE DELLA SELETTIVITA'

Interferendo con le prostaglandine prodotte da COX-2 nelle sedi di flogosi, i COXIB sono molto efficaci nella riduzione sintomatica di dolore e infiammazione



VIOXX™ Gastrointestinal Outcomes Research Trial (VIGOR)

COXIB – CONSEGUENZE DELLA SELETTIVITA'

D'altra parte, non riducendo la produzione di prostaglandine destinate alla protezione della parete gastrica (COX-1-mediate) i COXIB si contraddistinguono per la **significativa riduzione nella comparsa e gravità delle ulcere**

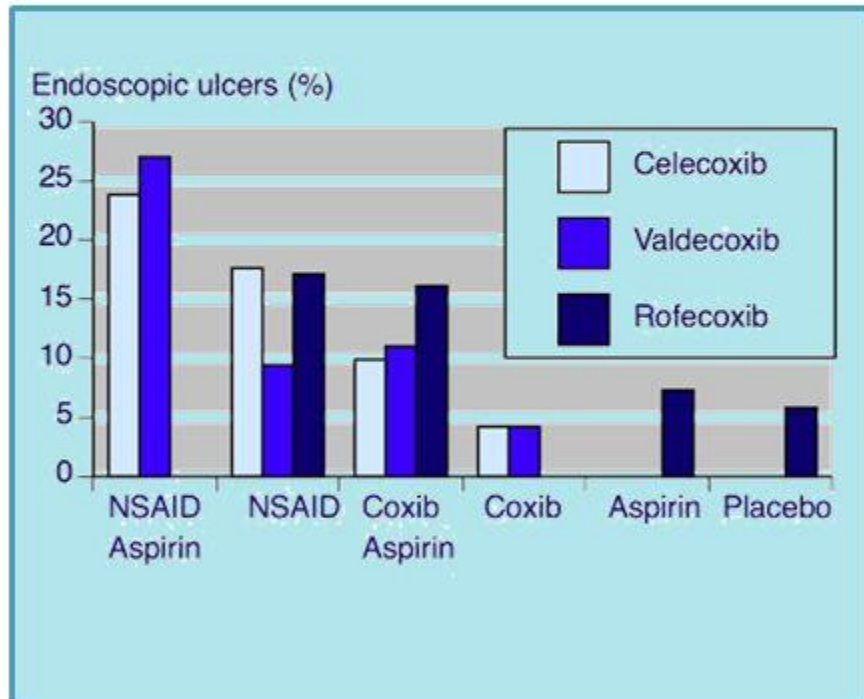
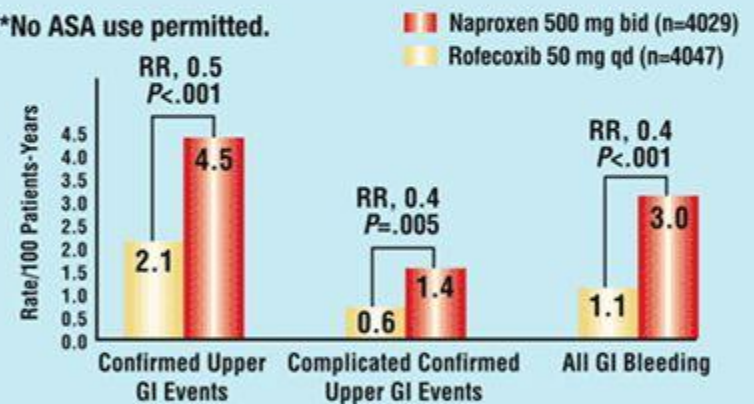


Figure 4. Coxibs are Associated With Fewer Upper GI Complications: VIGOR Trial*

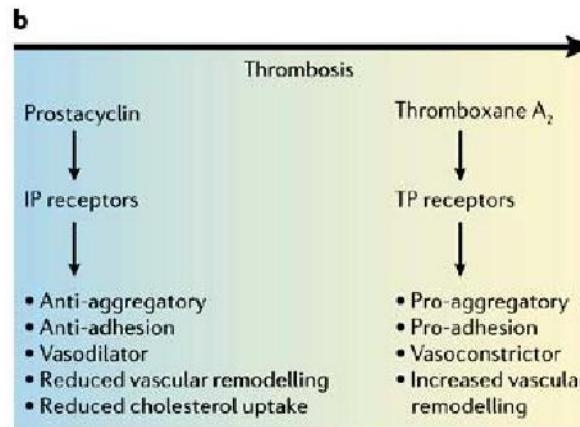
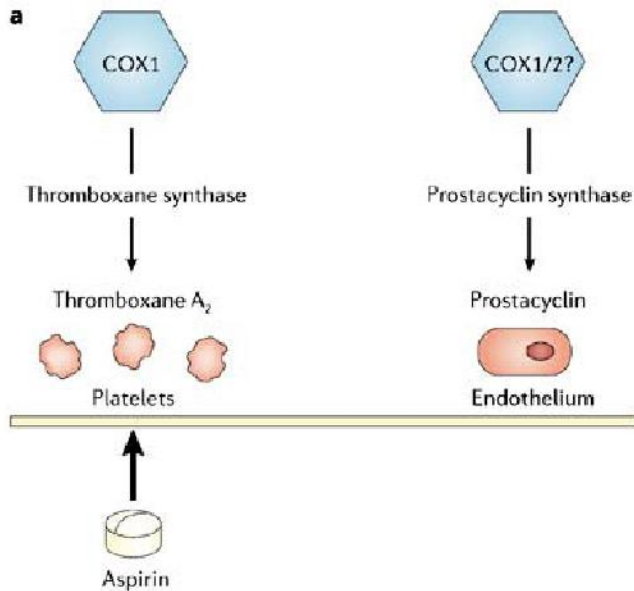
*No ASA use permitted.



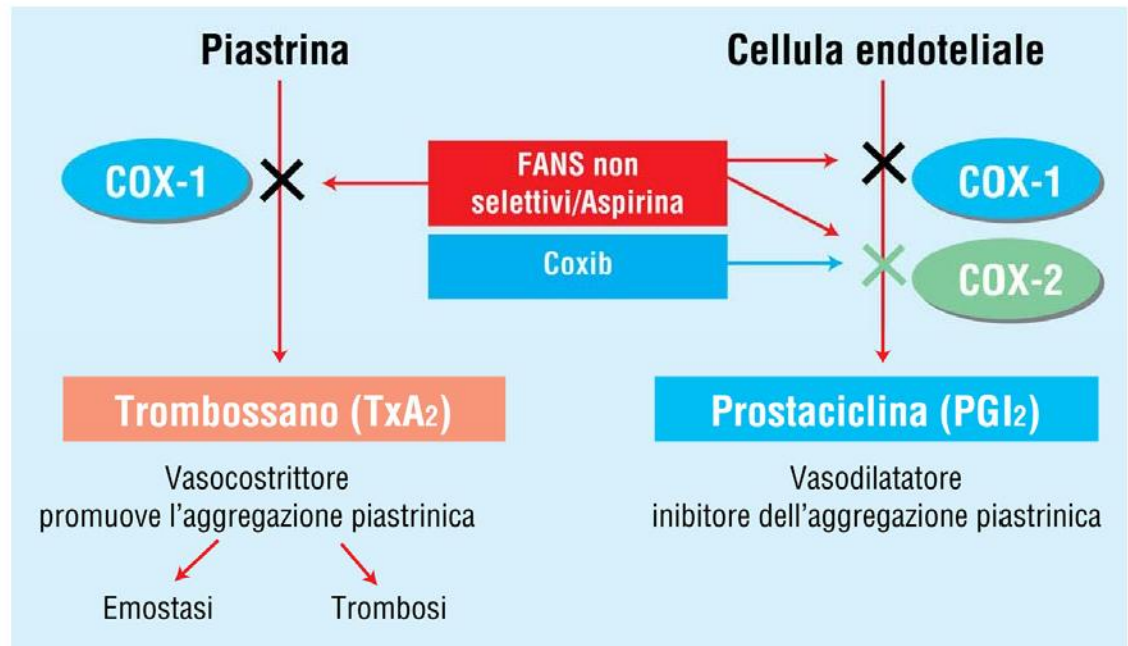
Coxibs offer a safety advantage when taken without ASA

Source: Bombardier et al. *N Engl J Med.* 2000;343:1520.

INIBITORI COX-2 SELETTIVI : reale vantaggio?

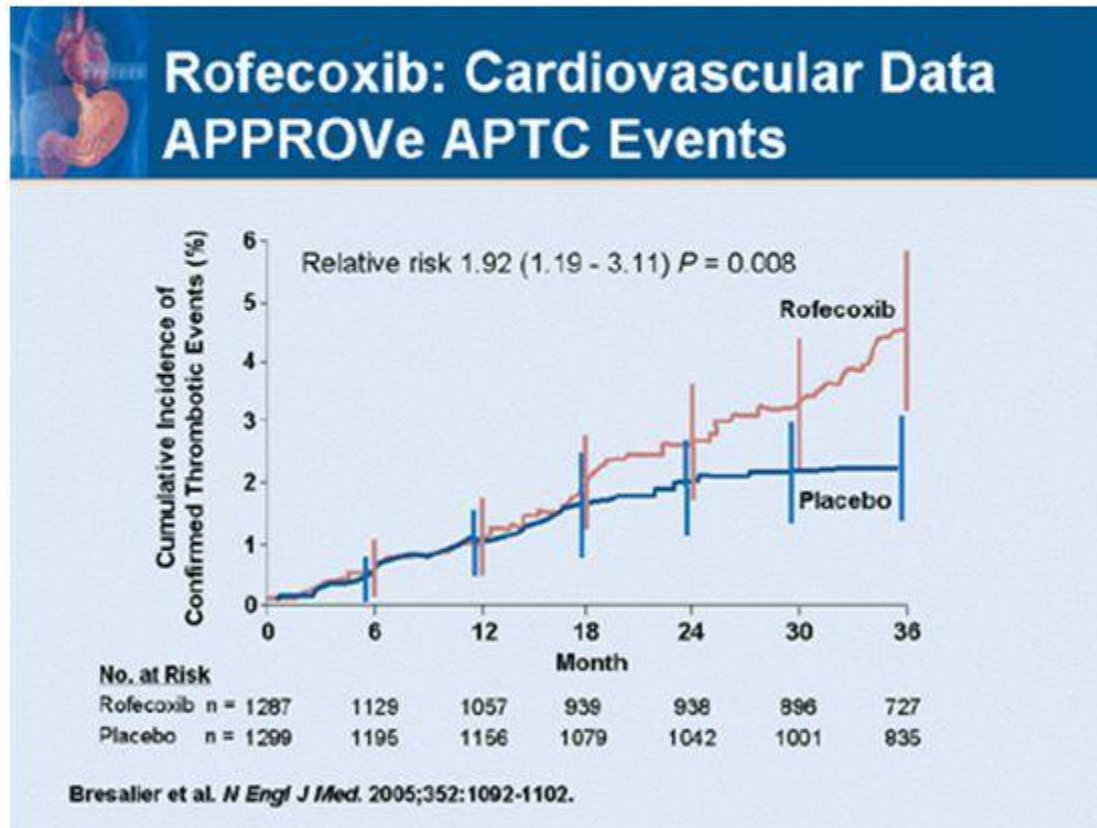


Aumento rischio patologie trombotiche

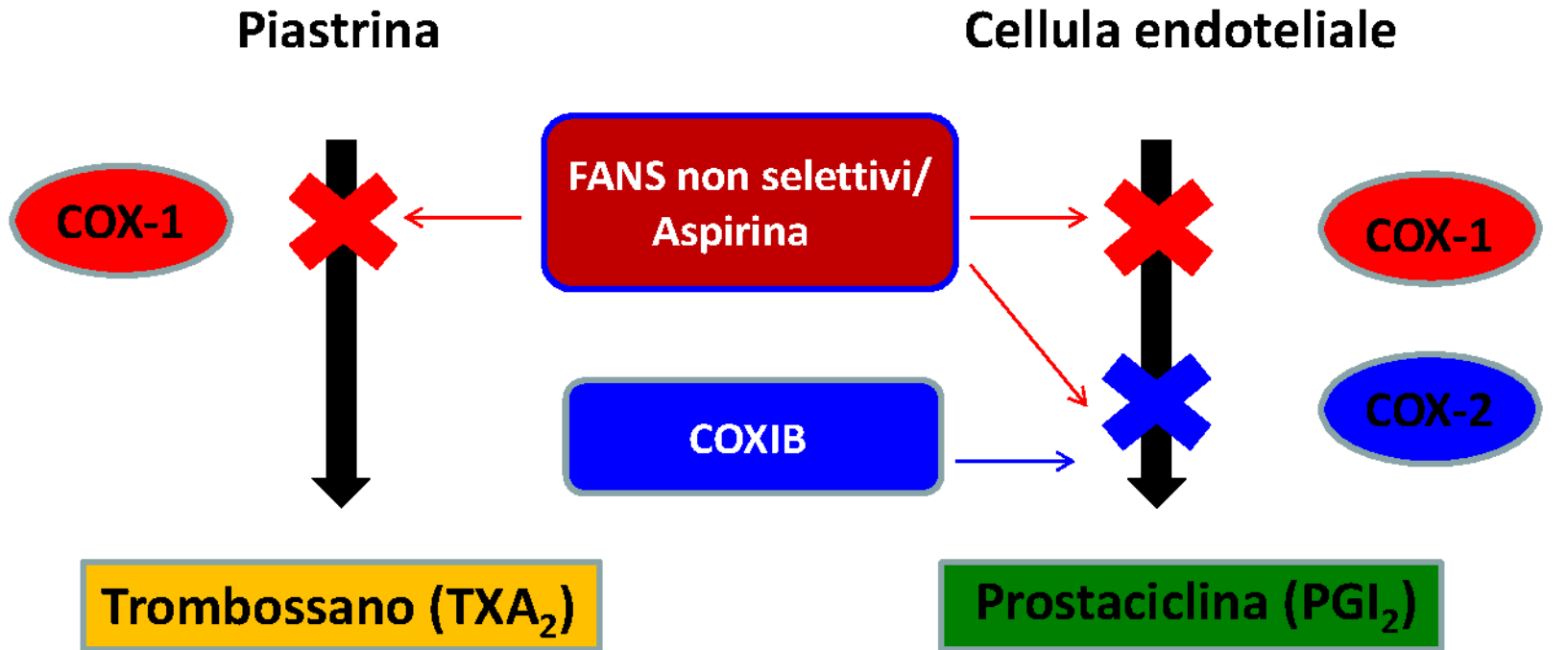


COXIB – EFFETTI INDESIDERATI

La somministrazione di COXIB viene però ad associarsi ad un aumento significativo di *eventi cardiovascolari di natura tromboembolica*



COXIB



Vasocostrittore
promuove l'aggregazione piastrinica

Emostasi Trombosi

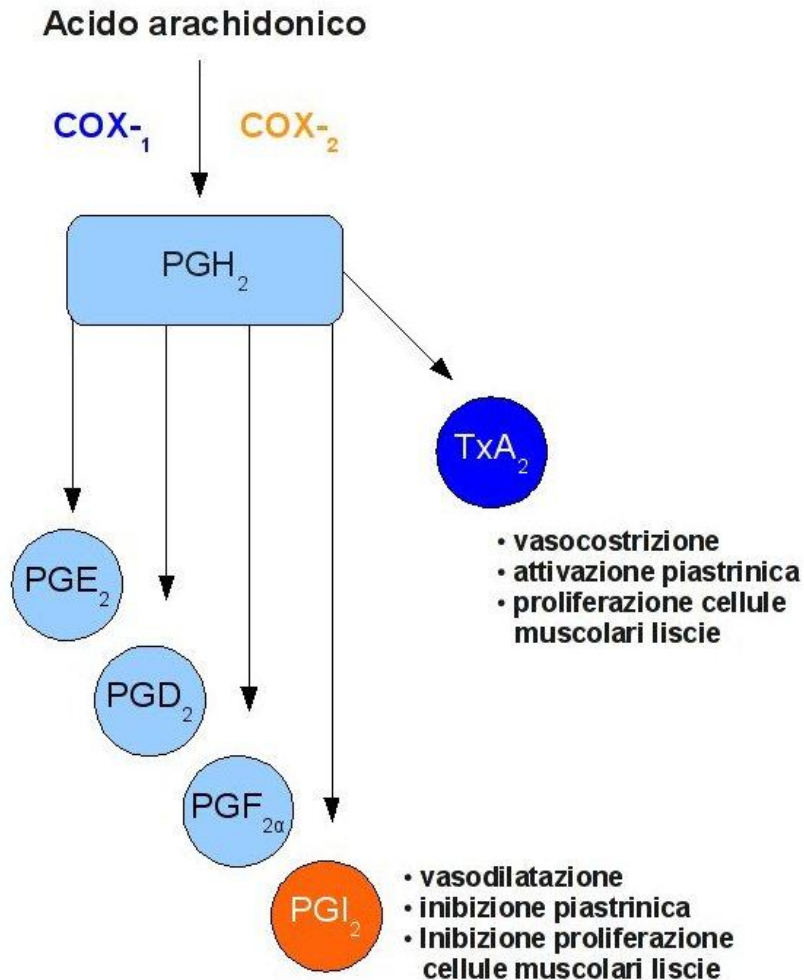
FANS -> effetti emorragici

Vasodilatazione

Inibizione aggregazione piastrinica

FANS -> vasocostrizione

COX-2 È ESSENZIALE PER IL MANTENIMENTO DELLA OMEOSTASI VASCOLARE



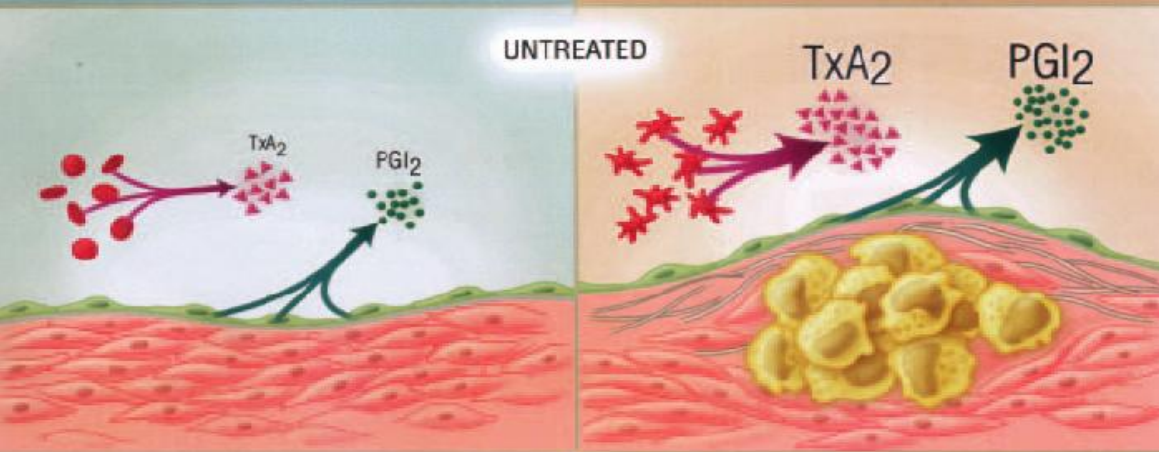
COX-2 è espressa in maniera costitutiva nelle cellule endoteliali, dove genera preminentemente PGI.

La selettiva inibizione di COX-2 a fronte della mantenuta attività di COX-1 altera l'equilibrio tra TxA e PGI nel compartimento vascolare, favorendo l'effetto pro-aggregante

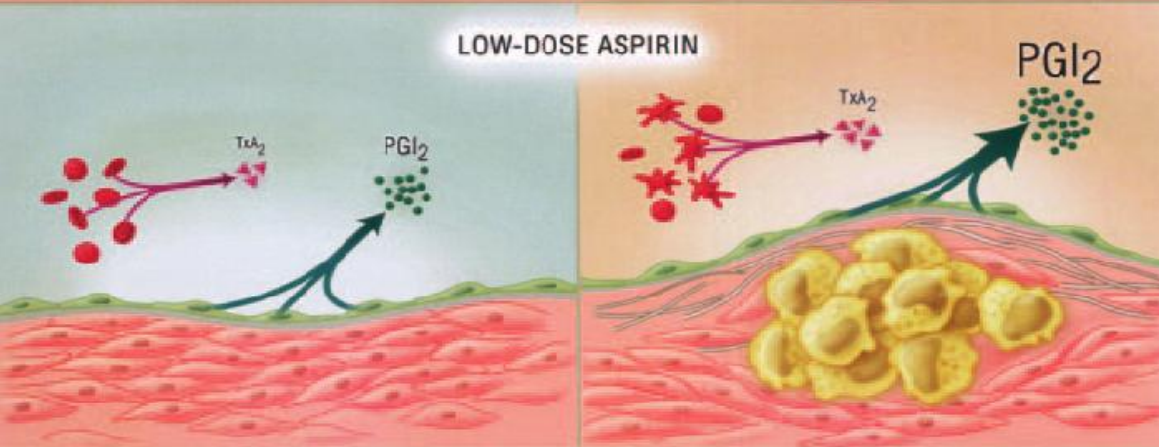
NORMAL

ATHEROTHROMBOSIS

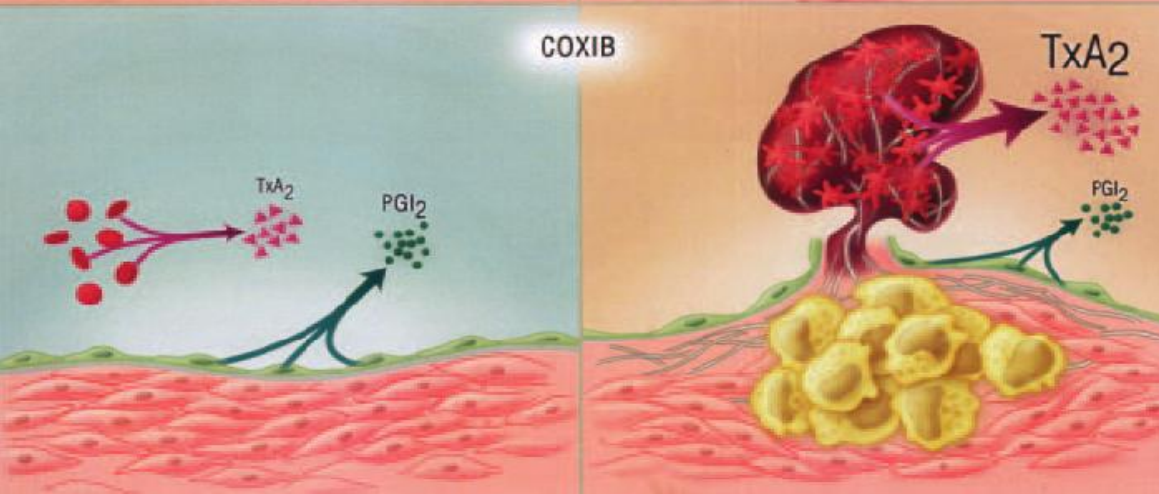
UNTREATED



LOW-DOSE ASPIRIN



COXIB



Conseguenze dell'inibizione della COX nella produzione di prostaciclina e trombossano A₂ in arterie normali e aterosclerotiche

Cellule endoteliali fonte di prostaciclina (PGI₂) e piastrine fonte di trombossano A₂ (TxA₂)

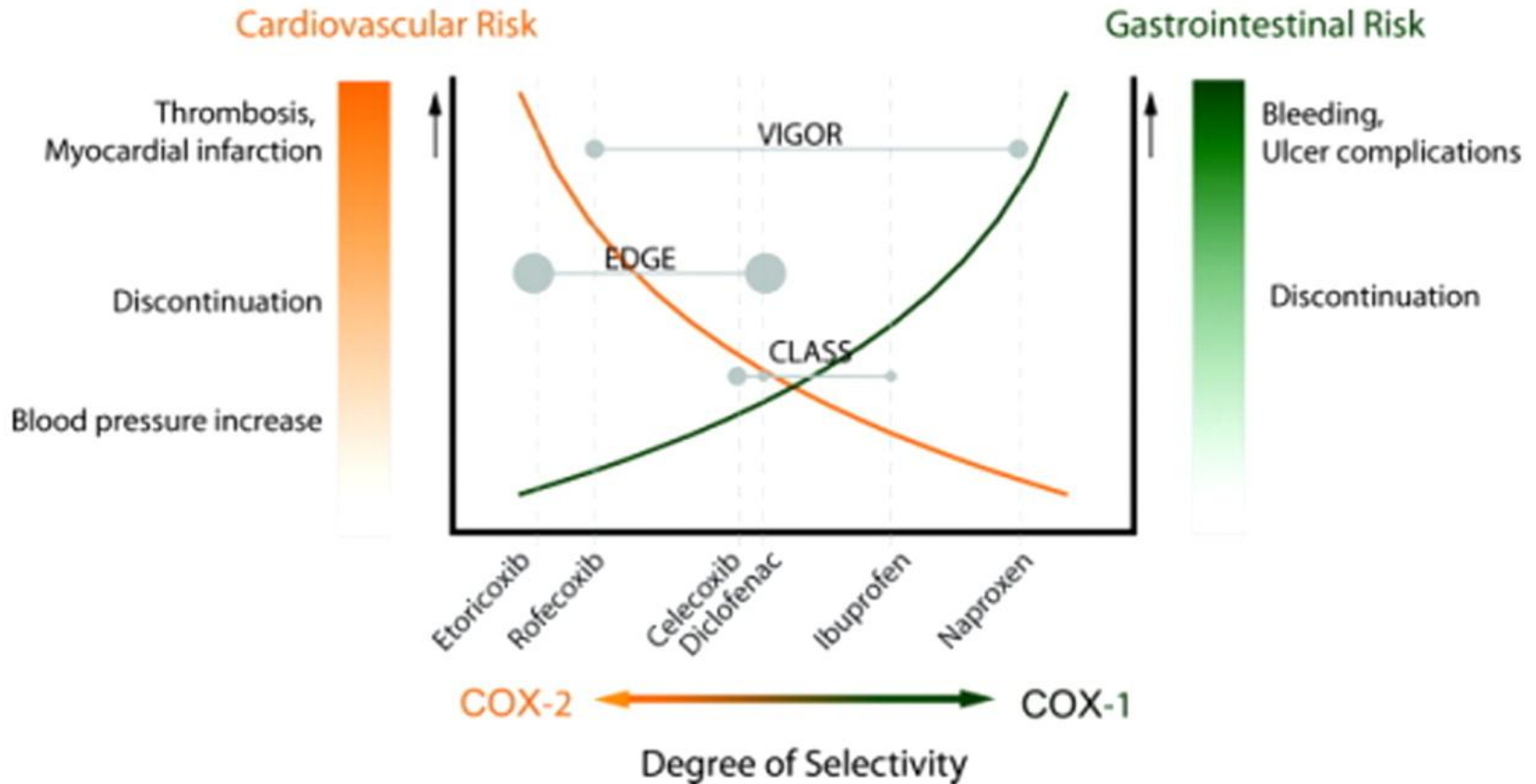
Effetto dell' aspirina, altri FANS e Coxib sulla biosintesi di TxA_2 , PGI_2 e sul rischio trombotico

	PGI_2	TxA_2	Rischio trombotico
Aspirina a basse dosi	=	≈ ≈	≈
FANS	≈	≈	?
Coxib	≈	=	⚡?

- 1999: viene commercializzato il rofecoxib
- 30 settembre 2004: la Merck annuncia il ritiro volontario dalla commercializzazione del rofecoxib, farmaco usato da più di 80 milioni di pazienti con una spesa di 10 miliardi di dollari
- Lo studio APPROVe (2600 pazienti, 3 anni) ha evidenziato un aumento del rischio di eventi cardiovascolari non fatali a partire dal 18° mese di trattamento
- Aprile 2005: la ditta produttrice sospende volontariamente la vendita del valdecoxib

COXIB

CONSEGUENZE IMPREVISTE E NEGATIVE DELLA SELETTIVITA' SU COX-2



ENTUSIASMO DA LIMITARE

- **Espressione COX-1 nei tessuti infiammati**
- **Cox-2 è costitutiva in alcuni tessuti(cervello, testicoli, prostata, rene e vasi)**
 - ↑ Durante il travaglio
 - ↑ A livello G.I. sotto stress ulcerogeni come meccanismo compensatorio
- **Alcuni COX-2 selettivi hanno azione antinfiammatoria a dosi elevate (alle quali inibiscono anche la COX-1)**
- **Topi KO per COX-2 mostrano processi infiammatori mentre topi KO per COX-1 no**
- **PG prodotte da COX-1 contribuiscono all'infiammazione**

CELECOXIB (CELEBREX). Viene utilizzato come anti-infiammatorio nel trattamento sintomatico degli stati infiammatori su base reumatica come l'osteoartrosi, la spondilite anchilosante e l'artrite reumatoide.



FARMACOCINETICA

Assorbimento: Biodisponibilità 40% per OS
Distribuzione: Legame prot 97% Emivita plasm: 11ore
Metabolismo: Epatico CYP2C9
Eliminazione: Renale 27%, Fecale 57%

EFFETTI INDESIDERATI

Tossicità cardiovascolare: ipertensione arteriosa, infarto miocardico, scompenso cardiaco, ictus cerebrale

Tossicità gastro-enterica: dispepsia, disfagia, flatulenza, dolore addominale, diarrea oppure costipazione, gastrite, ulcerazioni duodenali, gastriche, esofagee, intestinali e del colon, perforazione gastrointestinale

ROFECOXIB (VIOXX). RITIRATO

VALDECOXIB (BEXTRA). RITIRATO

December 1998	celecoxib (Celebrex) approved
May 1999	rofecoxib (Vioxx) approved
November 2001	valdecoxib (Bextra) approved
April 2002	CV risk warning added to rofecoxib
September 2004	rofecoxib withdrawn from market
December 2004	CV risk in CABG patients added to valdecoxib
December 2004	CV risk warning added to celecoxib
April 2005	valdecoxib (Bextra) withdrawn from market

SELETTIVITA'

La valutazione della selettività dei FANS attualmente in uso verso le COX può essere solo indicativa. I valori riportati sono basati sulla misurazione dell'IC₅₀(μm)

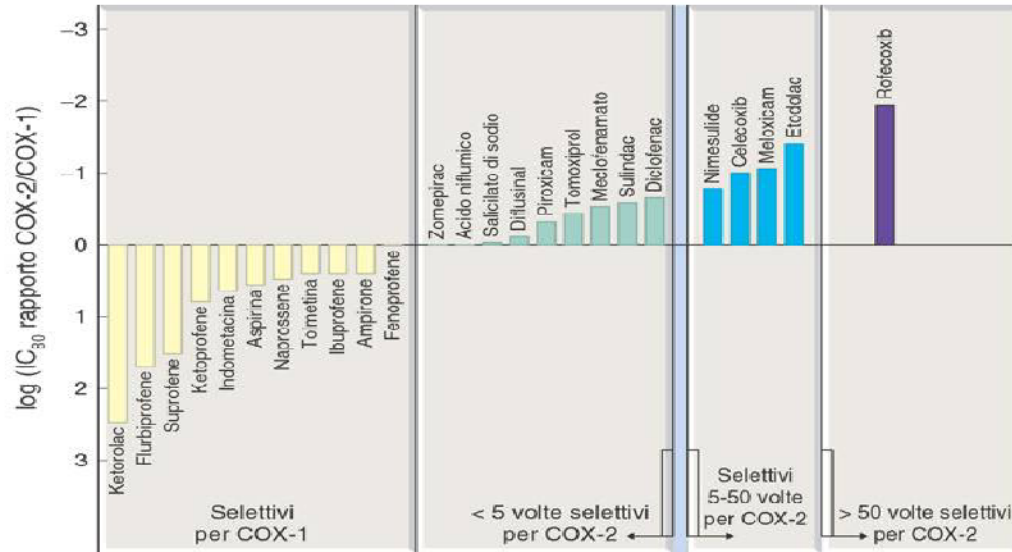
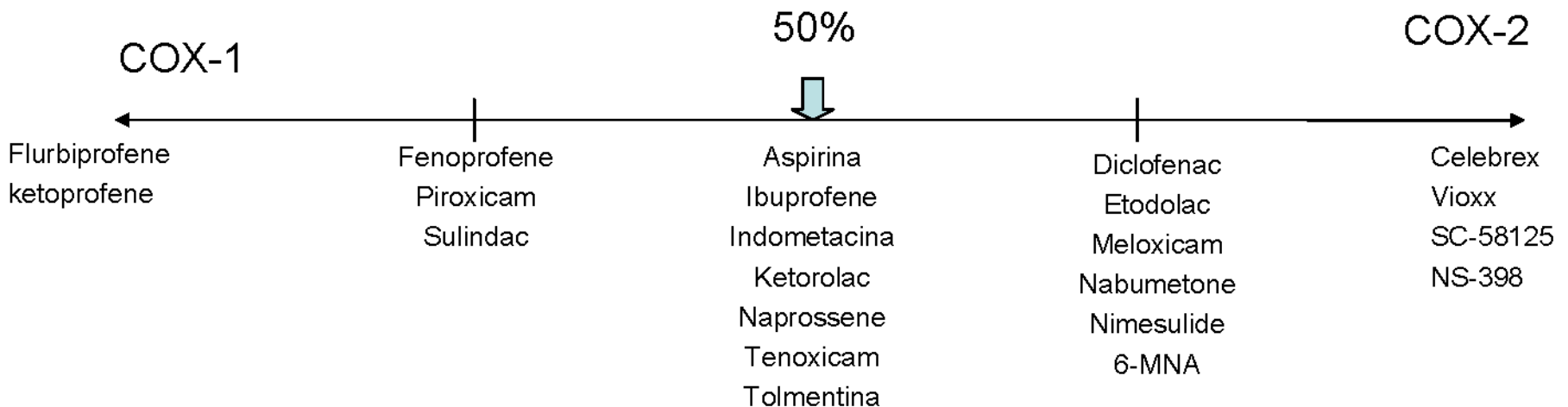


Fig. 16.01 tratta da "Farmacologia" Rang



Ritiro dal commercio dei medicinali a base di rofecoxib

Comunicato stampa 2/2004
29/09/2004

L'Agenzia Italiana del Farmaco ha ricevuto in data 30 settembre 2004 dalla casa farmaceutica Merck Sharp & Dohme la comunicazione del ritiro volontario dal mercato mondiale dei medicinali a base di rofecoxib (in Italia Vioxx Arofexx Coxixil Dolcoxx Dolostop e Miraxx) a causa di un aumento del rischio di eventi cardiovascolari gravi, osservato nel corso di una recente sperimentazione clinica condotta per una indicazione terapeutica (poliposi recidivante in pazienti con storia di adenoma del colon-retto) diversa da quelle approvate a livello internazionale.

COX 2 inibitori: domande e risposte (sito AIFA)

La rivalutazione del profilo di rischio ha riguardato tutti i farmaci contenenti i COX 2 inibitori attualmente autorizzati: **Celecoxib, etoricoxib, valdecoxib e parecoxib.**

4) Quali sono gli studi clinici che hanno evidenziato questo aumento del rischio cardiovascolare?

Lo studio ACP (Adenoma Prevention with Celecoxib) condotto presso il National [Cancer](#) Institute (NCI) americano ha coinvolto 2400 pazienti, con una durata media di trattamento di 33 mesi e la somministrazione giornaliera di 400/800 mg di celecoxib. L'aumento di rischio sembra dipendere dal dosaggio, con un incremento di eventi cardiovascolari maggiori rispetto al placebo di 2,5 volte con la dose più bassa (400 mg) e di 3,4 con la dose più alta (800 mg).

Un secondo studio, simile per disegno, durata e follow-up, il Prevention Spontaneous Adenoma Polyps (PreSAP), che includeva 933 pazienti randomizzati trattati con celecoxib 400 mg una volta al giorno e 628 con placebo, non ha mostrato evidenze di un aumentato rischio di eventi gravi cardiovascolari. La rivalutazione da parte del CHMP dei dati di questi studi clinici e delle altre evidenze scientifiche disponibili su questa classe di farmaci ha tuttavia evidenziato un aumentato rischio di eventi cardiovascolari per la classe dei COX 2 inibitori. I dati suggeriscono inoltre che la probabilità di insorgenza di un [evento avverso](#) cardiovascolare è associata alla durata e alla dose di trattamento.

5) Quali sono i provvedimenti intrapresi a livello europeo?

La modifica del Riassunto delle caratteristiche del prodotto e del Foglio Illustrativo di tutti i farmaci contenenti i COX 2 inibitori con l'introduzione di nuove [controindicazioni](#) ed avvertenze per l'uso di questi medicinali

6) Quali sono le nuove [controindicazioni](#)?

Tutti gli inibitori della COX 2 sono stati controindicati nei pazienti con malattia cardiaca o stroke. I farmaci contenenti etoricoxib sono stati controindicati anche nei pazienti con ipertensione (alta pressione sanguigna) nei quali la pressione arteriosa non è controllata

7) Quali sono le nuove avvertenze?

Ai medici viene raccomandata una particolare attenzione nella prescrizione degli inibitori della COX 2 in pazienti con fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione, ipercolesterolemia, diabete, abitudine al fumo) e in pazienti con vasculopatia periferica.

Vista l'associazione tra rischio cardiovascolare ed esposizione agli inibitori della COX 2, è inoltre raccomandata la prescrizione della dose efficace più bassa e una durata di trattamento il più breve possibile.

AZIONE ANALGESICA-ANTIPIRETICA

CRITERI DI SCELTA DI UN FANS

- MINORE O ASSENTE ATTIVITA' ANTINFIAMMATORIA
- MINORE TOSSICITA'
- SEDE D'AZIONE (A LIVELLO CENTRALE)
- DOSE:

BASSE DOSI → EFFETTI ANALGESICI

ALTE DOSI → EFFETTI ANTINFIAMMATORI

Trattamento della febbre e del dolore lieve-moderato

Cefalea, Mialgia, Nevralgia, Mal di denti, Dismenorrea, Dolore post-operatorio

ACIDO ACETIL SALICILICO 0.3-0.6 g

PARACETAMOLO:

- PRIVO DI EFFETTI ANTINFIAMMATORI ↔ NO INIBIZIONE COX IN PRESENZA DI PEROSSIDI
- AZIONE ANALGESICA SPINALE E SOVRASPINALE
- SCARSI EFFETTI GI
- FARMACO DI PRIMA SCELTA COME ANALGESICO-ANTIPIRETICO IN BAMBINI, AZIANI E GASTRITICI

N.B: EPATOTOSSICITÀ DA ALTI DOSAGGI!

IBUPROFENE	200mg
KETOPROFENE	50mg
NAPROSSENE	250mg

PIU' POTENTI E MEGLIO
TOLLERATI RISPETTO
ALL'ASPIRINA





TRATTAMENTO DOLORE INTENSO E/O CRONICO

KETOROLAC 30mg (i.m ed e.v):

- **MODESTA ATTIVITÀ ANTINFIAMMATORIA**
- **EFFICACIA ANALGESICA UGUALE O SUPERIORE AGLI OPIOIDI**

PARACETAMOLO+CODEINA



FANS E MALATTIE OSTEOARTICOLARI CRONICHE

**ARTRITE REUMATOIDE
SPONDILITE ANCHILOSANTE
OSTEOARTRITE
ARTROSI
AFFEZIONI MUSCOLO SCHELETRICHE**

TERAPIA SINTOMATICA

I FANS controllano efficacemente la flogosi ed il dolore e migliorano la funzione articolare e la mobilità

Possono ritardare la progressione della patologia grazie a proprietà ancillari

Tab. III: **PROCESSI INFLUENZATI DAI FANS**

Produzione di PG

Biosintesi Leucotrieni

Generazione di anioni perossidi

Liberazione enzimi lisosomiali

Adesione e aggregazione dei neutrofilii

Fosforilazione ossidativa

Captazione di arachidonati

Funzione linfocitaria

Produzione del fattore reumatoide

Metabolismo della cartilagine

Attività enzimatiche(NADPH-OSSIDASI, FOSFOLIPASI C)

Gli effetti collaterali, soprattutto quelli a carico del sistema GI e quelli a livello renale diventano il criterio principale per la scelta del farmaco

N.B.:

RISPOSTA INDIVIDUALE AL FARMACO SIA PER EFFETTI TERAPEUTICI CHE COLLATERALI

NECESSITA' DI TERAPIE INDIVIDUALIZZATE!

Incidenza delle altre ADR da FANS

- Reazioni **epatotossiche**: 1-10 per 100.000 p/y, sia citotossiche che colestatiche (Garcia Rodriguez 1995, Sgro 2003, Teoh 2003, Velayudham 2003).
- **Renali**: 1-5% dei pazienti presentano delle alterazioni.
- Reazioni **cutanee**: frequenti, ma spesso non gravi.
- **Anafilassi**: 1:1.000.000 (van Puijenbroek 2002).
- Rara, infine, la sindrome di Reye da aspirina

FANS e STEROIDI

- Il rischio stimato di ulcera peptica in soggetti anziani che ricevono **FANS** è di 4,1
 - *Griffin MR et al., Ann Intern Med 1991; 114: 257-63*
- Il rischio stimato di ulcera peptica in soggetti anziani che ricevono **corticosteroidi** è di 1,1
 - *Piper JM et al., Ann Intern Med 1991; 114: 735-40*
- Il rischio usando insieme **FANS** e **corticosteroidi** è di 15
 - *Piper JM, et al 1991*

$$4,1 + 1,1 = 15$$

ANTICOAGULANTI e FANS

- Il rischio di ricovero ospedaliero per *emorragia GI* in pazienti di età >65 anni trattati con **anticoagulanti** è 3,3
- Il rischio di ricovero ospedaliero in pazienti di età >65 anni trattati con **FANS** è di 2,0
- Il rischio utilizzando insieme **anticoagulanti** e **FANS** è di 12,7

– Shorr RI et al., *Arch Intern Med* 1993; 153: 1665-70

$$3,3 + 2,0 = 12,7$$

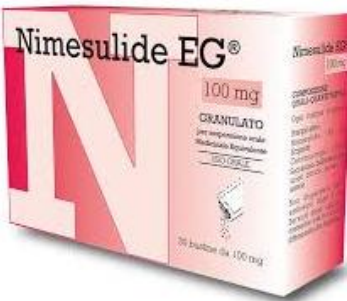
Note informative

Nota Informativa Importante su Nimesulide (17/02/2012)

Sicurezza

17/02/2012

Nuove ed importanti informazioni su [Nimesulide](#) e restrizione delle *indicazioni terapeutiche*.
A seguito di quanto stabilito dalla Commissione Europea, con la Decisione (n. C(2011) 10130) del 20/01/2012, l'uso dei medicinali per uso sistemico contenenti nimesulide è limitato esclusivamente alle condizioni acute: trattamento del dolore acuto e della dismenorrea primaria. Ne consegue che i medicinali per uso sistemico contenenti nimesulide non sono più prescrivibili per l'uso cronico del trattamento sintomatico dell'osteoartrite dolorosa.



In seguito a due procedure di deferimento condotte dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA), nel 2002 e nel 2007, inerenti alle gravi reazioni avverse epatiche alla nimesulide, il farmaco in Italia può essere dispensato solo con ricetta non ripetibile, da rinnovarsi volta per volta. Dal 17 febbraio 2012, con nota AIFA Agenzia Italiana del farmaco, la nimesulide è riservata esclusivamente al trattamento del dolore acuto e della dismenorrea, dopo una attenta valutazione da parte del medico del rapporto rischio/beneficio del singolo paziente. Il farmaco deve inoltre essere utilizzato per il più breve tempo possibile, e in ogni caso non oltre 15 giorni. La dose massima giornaliera consentita è pari a 200 mg.

PRINCIPALI FANS UTILIZZATI NEL TRATTAMENTO DELLE AFFEZIONI MUSCOLO-SCHELETRICHE

FARMACO	NOME COMMERCIALE	PREPARAZIONI E FASCIA SSN	EFFICACIA/ TOSSICITA'	NOTE E CARATTERISTICHE ANCILLARI
SALICILATI			*	ELEVATA TOSSICITÀ GI
INDOLI				
INDOMETACINA	<i>Indoxen</i> <i>Liometacen</i> <i>metacen</i>	Cps25-50 mg(A66) Sup 50-100mg(C) °i.m(A)	**	Inibisce la migrazione dei leucociti PMN nella sede dell'infiammazione Farmaco elettivo per spondilite anchilosante
SULINDAC	<i>Algocetil</i> <i>lyndak</i>	Cps 100-200 mg(A66)	***	Ridotta tossicità GI e renale perché è un profarmaco: assorbito ed escreto come sulfossido inattivo
FENAMATI				
ACIDO MEFENAMICO	<i>lysalgo</i>	Cps250mg (A66)	**	Elevata tossicità GI
ACIDO MECLOFENAMICO	<i>Lenidolor</i> <i>Mrciodol</i> <i>movens</i>	Cps100mg Sup200mg (c)	*	Elevata tossicità GI

FARMACO	NOME COMMERCIALE	PREPARAZIONI E FASCIA SSN	EFFICACIA/ TOSSICITA'	NOTE E CARATERISTICHE ANCILLARI
Acido feniacetico DICLOFENAC	<i>Voltaren</i> <i>Dicloream</i> <i>Dealgic</i> <i>deflamat</i>	Cps 50-110mg (A66) Sup Fiale i.m (A)	**	Riduce la formazione di leucotrieni
Acidi arilpropiuonici IBUPROFENE	<i>Brufen</i> <i>brufort</i>	Fiele i.m 400mg(A) Os 600mg(a66)	**	Inibisce la aggregazione di neutrofil Buona tollerabilità GI
NAPROXENE	<i>naprosyn</i>	Cpr750mg Bust,500mg (A50)	**	Buona tollerabilità GI Buon effetto analgesico di supporto
FENAMATI KETORPOFENE	<i>Atrosilene</i> <i>Flexen</i> <i>Ketoprofene</i> <i>Orudis</i> <i>zepelindue</i>	Fiale i.m e i.v Ca.1000mg (A) Cps 100-320mg(A66) Supp.160 mg	*	Effetti GI nel 30% dei pazienti

FARMACO	NOME COMMERCIALE	PREPARAZIONI E FASCIA SSN	EFFICACIA/ TOSSICITA'	NOTE E CARATERISTICHE ANCILLARI
coxibici piroxicam	<i>Feldene</i> <i>Zacam</i> <i>Antiflog</i> <i>reucam</i>	Fiale 20mg (A) Cps. Bust.20mg (A66)	***	Lunga emivita: unica somm./die
piroxicam-+β-ciclodestrina	<i>Brexin</i> <i>cicladol</i>		***	L'associazione con β-ciclodestrina permette microincapsulazione, rapido assorbimento per via os, veloce comparsa dell'effetto, riduzione effetti collaterali GI
tenoxicam	<i>Dolmen</i> <i>Rexalgan</i> <i>Tilcotil</i>	Fiale i.m e i.v20mg (A) Cps.20mg (A66)	**	Lunga emivita come il piroxicam
meloxicam	<i>mobic</i>	Cps.7.5 mg (A66)	***	Lunga emivita Maggiore selettività e potenza verso COX-2

FARMACO	NOME COMMERCIALE	PREPARAZIONI E FASCIA SSN	EFFICACIA/ TOSSICITA'	NOTE E CARATTERISTICHE ANCILLARI
alcanoni NABUMETONE	<i>Artaxan</i> <i>nabuser</i>	Bust. e cpr 1g	***	Ridotta tossicità GI perché profarmaco: richiede ossidazione metabolica epatica
Sulfonamidi NIMESULIDE	<i>Aulin</i> <i>Mesulid</i> <i>Fansidol</i> <i>Laidor</i> <i>Ledoren</i> <i>Nimesulene</i> <i>nimesil</i>	Cps. e bust. 100mg (A66)	**	Inibisce la funzione dei leucociti PMN e la secrezione dei mediatori dell'infiammazione Buona inibizione COX-2 Ridotta tossicità GI <i>Tox epatica</i>

>>* ORDINE PREFERENZA BASATA SU POTENZA ANTI-INFIAMMATORIA DEL FARMACO ED INCIDENZA DI EFFETTI TOSSICI

FARMACOCINETICA DEI FANS

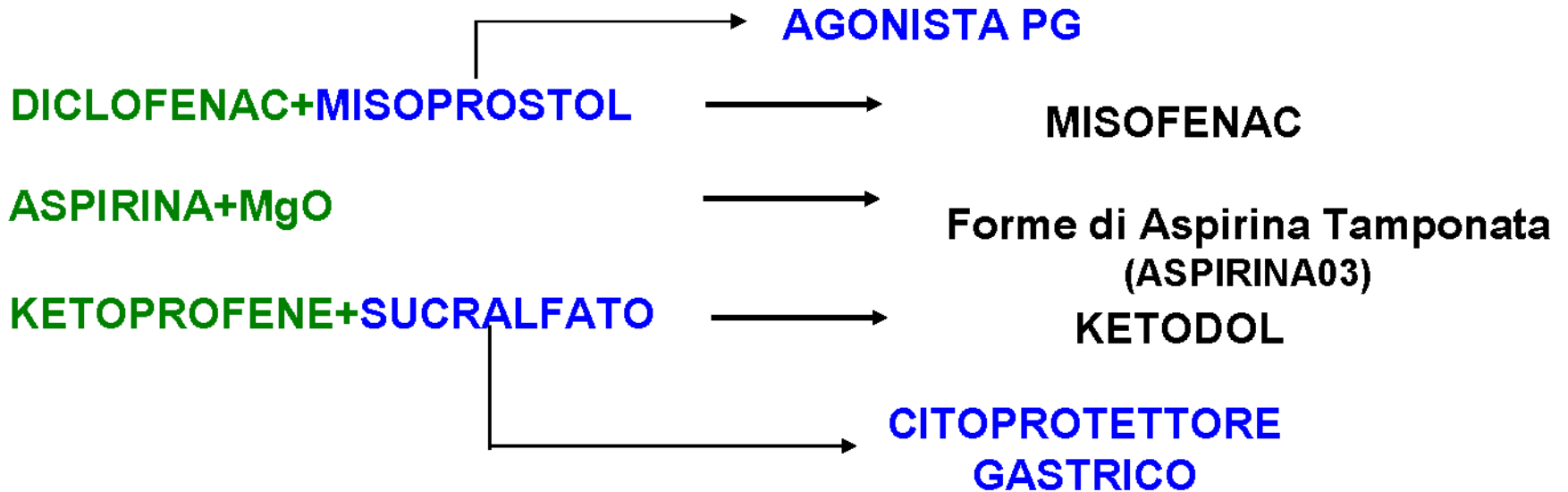
Farmaco	Via di somministrazione	T1/2(h)	Destino dopo assorbimento	Legame proteine plasmatiche (%)
ACIDI CARBOSSILICI				
Acido Acetisalicylico	Orale	0.25	M(100%)	50-80
Salicilato di sodio	Orale	2-12	M(prevalntemente), R	50-80
Diflunisal	orale	8-12	M(prevalntemente), R	-
ACIDI PROPIONICI				
naproxene	Orale	12-14	M(prevalntemente), R	99
Ibuprofene	Orale	2-4	M(prevalntemente), R	99
Fenoprofene	Orale	2-3	M(prevalntemente), R	elevato
Ketoprofene	Orale	2-3	M(prevalntemente), R	99
flurbiprofene	orale	3-5	M(prevalntemente), R	elevato
ACIDI ACETICI				
Diclofenac	Orale	1-2	M(prevalntemente), R	elevato
Indometacina	Orale	3-5	M(prevalntemente), R	90
sulindac	Orale	15-17	M*, R (poco)	elevato
Tolmetina	Orale	1-7	M, R (50%)	99
etodolac	Orale	5-7	M(prevalntemente), R	99
ALTRI				
Acetaminofene	Orale	1-3	M(prevalntemente)	20-50
Meclofamato	Orale	2-3	M, R	99
Piroxicam	Orale	40-58	M, R (poco)	99
Nabumetone	Orale	20-30	M*, R	99

M, metabolizzazione, R, eliminazione per via renale come farmaco modificato

* metabolita attivo

ASSOCIAZIONI PER RIDURRE GLI EFFETTI COLLATERALI

Preparati farmaceutici già in associazione



Associazioni farmaco-terapeutiche

RANITIDINA (75 mg e 50 mg)

OMEPRAZOLO

SUCRALFATO

INTERAZIONI FARMACODINAMICHE TRA FANS E ALTRI FARMACI

FARMACI	EFFETTO
Anticoagulanti	Aumento del rischio di sanguinamento
Antiipertensivi	Riduzione della risposta antipertensiva
Ipoglicemizzanti	Ipoglicemia
Diuretici	Riduzione attività diuretica e natriuretica; Aggravamento scompenso cardiaco
Diuretici risparmiatori di K⁺	Iperpotassemia e ipercalcemia

ALTRE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE FANS

- ✓ **CHEMIOPREVENZIONE TUMORI (COLON)**
- ✓ **NEUROPROTEZIONE**

**ASPIRINA ↓ ESPRESSIONE NFκB INDOTTA DA
GLUTAMMATO (NEUROTOSSICITA')**

- ✓ **PATOLOGIE CRONICHE SU BASE IMMUNOLOGICA**

Prospettive future della terapia anti-infiammatoria

TRATTAMENTO DELL'ASMA

L'asma ha importanti componenti infiammatorie. Si è osservata un'aumentata espressione COX-2 nelle vie aeree e potenziali effetti di inibitori COX-2 selettivi, sebbene i classici FANS sono da evitare perché favoriscono la produzione di leucotrieni (potenti agenti pro-asmatici).

Ruolo prioritario dei leucotrieni nel sostenere l'infiammazione cronica delle vie aeree dei soggetti asmatici, quali broncocostrizione, aumento della permeabilità vascolare, secrezione di muco, migrazione di eosinofili.

Le nuove terapie anti-infiammatorie prevedono l'uso di antagonisti recettoriali del leucotrieni LTC₄ (zafirlukast, montelukast)

CHEMIOPREVENZIONE DEI TUMORI

Evidenze recenti hanno proposto un'aumentata espressione della COX-2 ed una eccessiva produzione di PG nello sviluppo e nella progressione di alcune forme tumorali (carcinoma del colon, tumore della mammella)

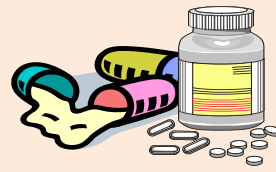
Alcuni studi indicano una efficacia dei nuovi FANS COX-2 selettivi nel favorire l'apoptosi e nel bloccare la mitosi

Tabella 32.1 Classificazione dei FANS e dei COXIB.

Farmaco (dose antinfiammatoria; emivita media)	Formula di struttura	Indicazione terapeutica, selettività per isoforma COX, effetti collaterali principali, commenti	Farmaco (dose antinfiammatoria; emivita media)	Formula di struttura	Indicazione terapeutica, selettività per isoforma COX, effetti collaterali principali, commenti
Aspirina (dose antinfiammatoria: 325-650 mg ogni 4-6 h; dose antiaggregante: 75-162 mg 1 v/die; dose analgesica-antipiretica: 324-1000 mg ogni 4-6 h; 2-3 h)		Dolore di lieve o moderata intensità, emicrania, febbre, antiaggregante piastrinico. Debolmente selettivo per COX-1. Effetti gastrointestinali, aumento del tempo di sanguinamento, reazioni di ipersensibilità. Evitare nei bambini con febbre (sindrome di Reye). Inibizione irreversibile della COX-1 piastrinica.	Naprossene (250-500 mg 2 v/die oppure 750-1000 mg/die; 14 h)		Artrite reumatoide, osteoartrite, gotta, lesioni muscolo-scheletriche, dolore postoperatorio, dismenorrea. Debolmente selettivo per COX-1. Effetti gastrointestinali, prurito, ittero, vertigini, trombocitopenia, depressione. Rari casi di polmonite allergica e pseudoporfiria. Disponibile come farmaco da banco, come sospensione orale, in formulazioni a lento rilascio.
Paracetamolo (325-650 mg ogni 4-6 h oppure 1 g ogni 6-8 h; 2 h)		Dolore di lieve o moderata intensità, febbre. Debole inibitore delle COX. Aumento degli enzimi epatici, vertigine, disorientamento (in caso di sovradosaggio). Scarsi effetti antinfiammatori.	Piroxicam (40 mg/die; 45-50 h)		Artrite reumatoide, osteoartrite, gotta. Debolmente selettivo per COX-1. Ulcera peptica ed emorragie a dosi superiori. Può inibire la migrazione e la funzione leucocitaria.
Indometacina (25-70 mg 2-3 v/die; 2-5 h)		Artrite reumatoide moderata e severa, osteoartrite, gotta, spondilite anchilosante ^a , lesioni muscolo-scheletriche e dolore, dolore postoperatorio, dismenorrea. Debolmente selettivo per COX-1. Alle dosi più elevate circa 30% di interruzione della terapia. Effetti gastrointestinali, pancreatite, epatite, emicrania e cefalea, anemia aplastica e trombocitopenia. Circa 20 volte più potente dell'aspirina. Numerose interazioni con altri farmaci. Approvata per la chiusura del dotto arterioso pervio in neonati pre-termine; formulazione oftalmica.	Meloxicam (7,5-15 mg/die; 15-20 h)		Osteoartrite. Parzialmente selettivo per COX-2 soprattutto alle dosi più basse. Minori sintomi e complicanze gastrointestinali.
Sulindac (150-200 mg 2 v/die; 8 h)		Artrite reumatoide, osteoartrite, gotta, lesioni muscoloscheletriche e dolore. Debolmente selettivo per COX-2. Sindrome di Stevens-Johnson, sindrome nefrosica, trombocitopenia, agranulocitosi. Profarmaco. È stato proposto per la prevenzione del cancro al colon, al seno e alla prostata.	Celecoxib (100 mg 2 v/die oppure 200 mg/die; 6-12 h)		Artrite reumatoide, osteoartrite, spondilite anchilosante, emicrania e cefalea, dolore, dismenorrea. Selettivo per COX-2. Minori effetti gastrointestinali, può provocare eruzioni cutanee. Aumentato rischio di eventi cardiovascolari. Substrato per CYP2C9 (interazioni con warfarin), inibitore di CYP2D6.
Nabumetone (500-1000 mg 1-2 v/die; 24 h)		Artrite reumatoide, osteoartrite. Parzialmente selettivo per COX-1. Minori effetti gastrointestinali. Eruzioni cutanee, emicrania, pseudoporfiria e fotosensibilità. Profarmaco.	Parecoxib (20-40 mg; 7-8 h)		Dolore postoperatorio di grado moderato e severo. Selettivo per COX-2. Minori effetti gastrointestinali. Aumentato rischio di eventi cardiovascolari ¹ , reazioni cutanee gravi. Profarmaco del valdecoxib metabolizzato nel fegato.
Diclofenac (50 mg 2-3 v/die oppure 75 mg 2 v/die; 1-2 h)		Artrite reumatoide, osteoartrite, gotta, lesioni muscoloscheletriche e dolore, dismenorrea, emicrania, dolore postoperatorio. Selettivo per COX-2. Effetti gastrointestinali, aumento reversibile delle transaminasi, reazioni allergiche, eritema. Disponibile soluzione oftalmica allo 0,1%, gel a uso topico allo 3%, cerotto transdermico.	Etoricoxib (30-120 mg/die; 20-26 h)		Artrite reumatoide, osteoartrite, gotta, dolore postoperatorio, dismenorrea. Altamente selettivo per COX-2. Minori effetti gastrointestinali. Aumentato rischio di eventi cardiovascolari.
Ibuprofene (come analgesico: 200-400 mg ogni 6-8 h, 300 mg ogni 6-8 h o 400-800 mg 3-4 v/die; 2-4 h)		Artrite reumatoide, osteoartrite, lesioni muscoloscheletriche e dolore, dolore postoperatorio, dismenorrea, emicrania e cefalea. Debolmente selettivo per COX-1. Effetti gastrointestinali, emicrania, eritema. Disponibile come farmaco da banco. Efficace per la chiusura del dotto arterioso pervio in neonati pre-termine. Può interferire con l'effetto antiaggregante dell'aspirina.	^a Lesione infiammatoria cronica a carico delle articolazioni che ha inizio dalla colonna vertebrale.		

FANS sistemici (M01A) in commercio in Italia

(oltre 200 specialità medicinali)



Derivati acido salicilico:

ac. acetilsalicilico (*Aspirina*[®], *Aspro*[®], *Cemirit*[®], ...)

lisina acetilsalicilato (*Aspegic*[®], *Flectadol*[®])

Derivati dell'acido acetico e sostanze correlate:

aceclofenac (*Airtal*[®], *Gladio*[®])

acemetacina (*Acemix*[®])

diclofenac (*Novapirina*[®], *Voltaren*[®]...) anche in ass. con misoprostol (*Atrotec*[®])

sulindac (*Algogetil*[®])

fentiazac (*Oflam*[®])

ketorolac (*Toradol*[®], *Lixidol*[®])

indometacina (*Indoxen*[®], *Metacen*[®])

proglumetacina (*Afloxan*[®],...)

Ossicam-derivati:

piroxicam (*Feldene*[®], *Roxiden*[®], ..)

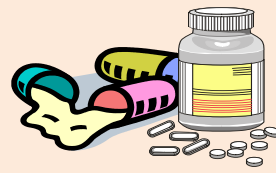
tenoxicam (*Dolmen*[®], *Rexalgan*[®],...)

lornoxicam (*Noxon*[®])

meloxicam (*Mobic*[®])

FANS sistemici (M01A) in commercio in Italia

(oltre 200 specialità medicinali)



Derivati dell'acido propionico:

ibuprofene (*Cibalgina Due*[®], *Brufen*[®], *Moment*[®], ...)

naproxene (*Naprosyn*[®], *Floginax*[®], *Synflex*[®])

ketoprofene (*Artrosilene*[®], *Ibifen*[®], *Oki*[®], *Orudis*[®], ..)

dexketoprofene (*Desketo*[®])

flurbiprofene (*Froben*[®])

acido tiaprofenico (*Surgamyl*[®])

Fenamati:

acido mefenamico (*Lysalgo*[®])

Coxib:

celecoxib (*Celebrex*[®])

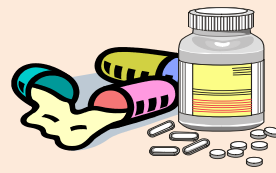
parecoxib (*Dynastat*[®])

etoricoxib (*Tauxib*[®], *Algix*[®], *Arcoxia*[®])

- ritirato nel 2004 il rofecoxib (*Vioxx*[®])

FANS sistemici (M01A) in commercio in Italia

(oltre 200 specialità medicinali)



Altri Fans :

nimesulide (*Aulin*[®], *Mesulid*[®], *Nimesulene*[®], ...)

morniflumato/acido niflumico (*Morniflu*[®], *Niflam*[®])

nabumetone (*Artaxan*[®])

glucosamina (*Dona*[®])

benzidamina (*Tantum*[®])

diacereina (*Fisiodar*[®])

amtolmetina guacile (*Artromed*[®])

Associazioni con ac. acetilsalicilico:

ac. acetil. + glicina (*Aulin*[®], *Mesulid*[®], *Nimesulene*[®], ...)

ac. acetil. + magnesio idrossido + alluminio glicinato (*Aspirina 03*[®])

ac. acetil. + sodio bicarbonato + acido citrico anidro (*Alkaseltzer*[®])

ac. acetil. + acido ascorbico (*Aspirina C*[®], *Vivin C*[®], *Aspro C*[®], ..)

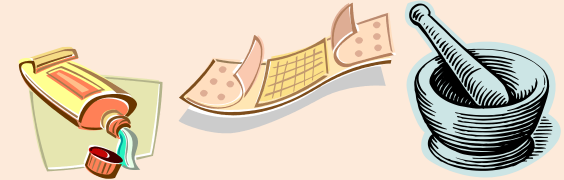
ac. acetil. + caffeina + alluminio ossido idrato (*Viamal*[®])

ac. acetil. + paracetamolo (*Algopirina*[®], ..)

ac. acetil. + paracetamolo + caffeina (*Neocibalgina*[®], *Neonisdina*[®], ..)

FANS topici in commercio in Italia

(più di 20 principi attivi)



Derivati acido salicilico: metile salicilato + canfora (*Vegetallumina*[®],,) ecc.

Derivati dell'acido propionico: ibuprofene (*Brufen crema*[®], ...), ketoprofene (*Artrosilene gel*[®], *Orudis ung.*[®], *Fastum gel*[®], *Lasonil*^{CM}[®],,) naproxene (*Naprosyn gel*[®],,) flurbiprofene (*Transact Lat cerotto*[®])

Derivati dell'acido acetico e sostanze correlate

diclofenac (*Voltaren Emulgel*[®] ...), felbinac (*Traxam ung.*[®], ...) bufexamac (*Viafen ung.*[®]), indometacina (*Indocil gel*[®]), proglumetacina (*Proxil pomata*[®], ..), bendazac (*Versus crema*[®])

Pirazolonici: fenilbutazone (*Kadol pomata*[®]), feprazone (*Zepelin crema*[®]),

Oxicami: cinnoxicam (*Sinartrol crema*[®], *Zelis crema*[®]), piroxicam (*Feldene cremadol*[®], *Reucam crema*[®], ...)

Fenamati: etofenamato (*Bayro gel*[®])

Altri: nimesulide (*Aulin gel*[®], ...), ac. niflumico (*Niflam crema*[®]), benzidamina (*Tantum gel*[®]), associazioni varie (*Mobilisin pom.*[®], *Algolisina ung.*[®], ...)

Antinfiammatori non steroidei disponibili in Italia

PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONI			DISPENSAZIONE		RIMBORSABILITA' (per la rimborsabilità delle singole specialità medicinali si rimanda al PFN)		
	Dolore acuto	Dismenorrea	Osteoartrite	Soggetto a ricetta medica	Non soggetto a ricetta medica	Fascia A	Fascia C	Fascia A/NOTA*
Nimesulide	x	x	x	RNR			x	NOTA 66
Paracetamolo*	x	x		RR RR 30 gg.	automedicazione (SOP, OTC)		x	
ibuprofene	x	x	x	RR	automedicazione (OTC)	x (Arfen®im)	x	NOTA 66
ketoprofene	x	x	x	RR	automedicazione (OTC)	x (le specialità iniettabili sono classificate come RR classe A)	x	NOTA 66
desketoprofene		x		RR			x	
flurbiprofene			x	RR			x	NOTA 66
naprossene	x	x	x	RR	automedicazione (OTC)		x	NOTA 66
dexibuprofene	x	x	x	RR			x	NOTA 66
morniflumato	x		x	RR			x	
indometacina	x		x	RR		x (le specialità iniettabili sono classificate come RR classe A)	x	NOTA 66

* Analgesico-antipiretico

PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONI			DISPENSAZIONE		RIMBORSABILITA'		
	Dolore acuto	Dismenorrea	Osteoartrite	Soggetto a ricetta medica	Non soggetto a ricetta medica	<i>(per la rimborsabilità delle singole specialità medicinali si rimanda al PFN)</i>		
						Fascia A	Fascia C	Fascia A/NOTA*
ketorolac	X			RNR		X <i>Lixidol® im 3 fiale 30 mg 1 ml; Toradol® im ev 3 fiale 30 mg 1 ml;</i>	X	
proglumetacina			X	RR				NOTA 66
sulindac	X		X	RR				NOTA 66
aceclofenac	X	X	X	RR				NOTA 66
diclofenac		X	X	RR	automedicazione (OTC)	X <i>(le specialità iniettabili sono classificate come RR classe A)</i>	X	NOTA 66
associazioni (diclofenac + misoprostol)			X	RNR			X	NOTA 66/1
cinnoxicam	X		X	RR			X	NOTA 66
lornoxicam	X		X	RR			X <i>(Taigalor® iniettabile)</i>	NOTA 66
meloxicam	X		X	RR		X <i>(le specialità iniettabili sono classificate come RR classe A)</i>	X	NOTA 66
piroxicam	X	X	X	RR		X <i>(le specialità iniettabili sono classificate come RR classe A)</i>	X	NOTA 66