

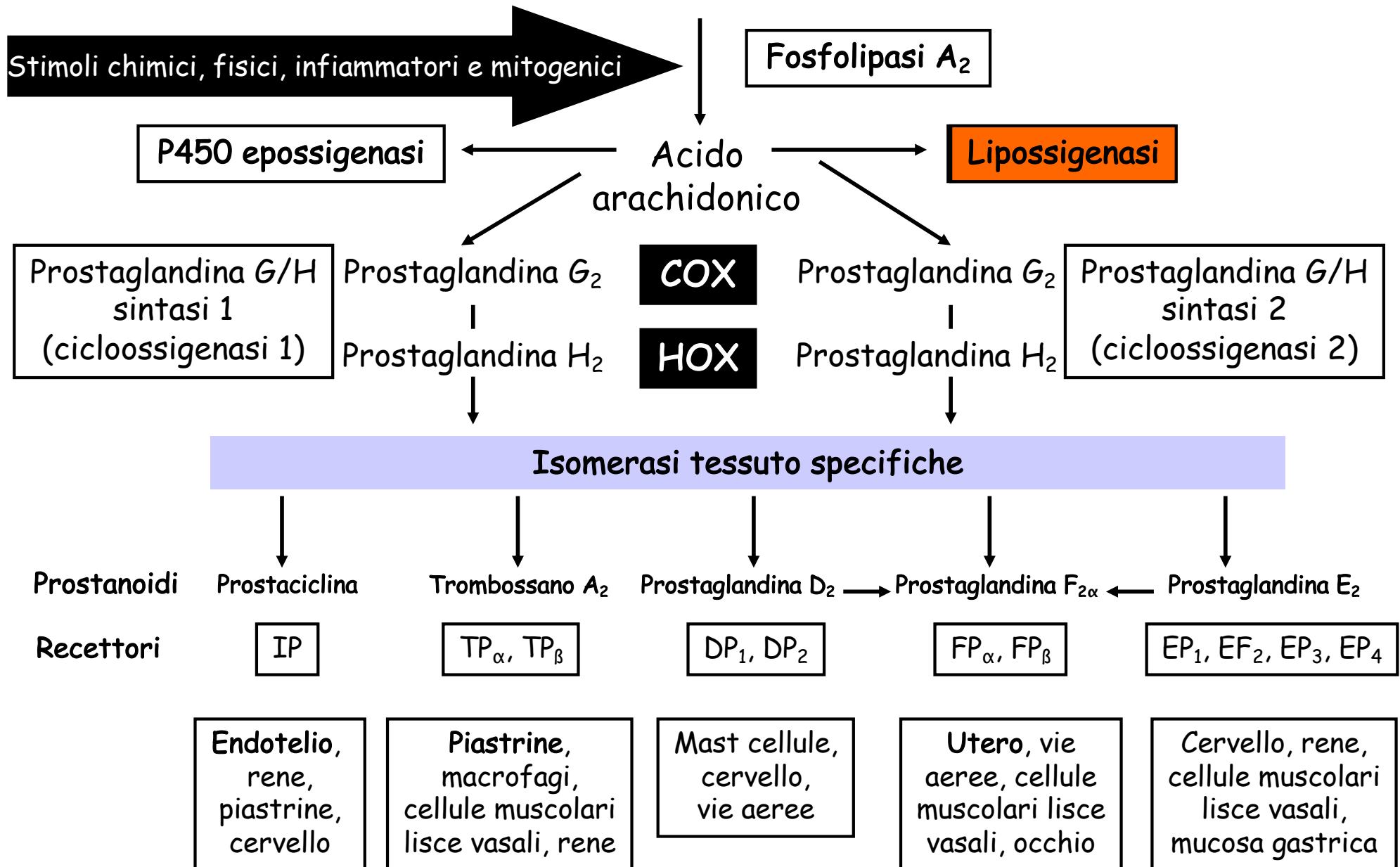
FANS e Coxib

Eicosanoidi

- Prostaglandine, leucotrieni, trombossano fanno parte della famiglia degli autacoidi, sostanze liberate da cellule nell'ambiente extracellulare dove poi inducono risposte biologiche interagendo con recettori specifici sulla stessa cellula o con cellule nelle immediate vicinanze.
- Sono mediatori della comunicazione cellulare a breve distanza.
- Derivano da acidi grassi essenziali a 20 atomi di carbonio, che contengono 3, 4 o 5 doppi legami, nell'uomo il precursore più importante è l'acido arachidonico (5,8,11,14-eicosatetraenoico)



Membrana fosfolipidica



Azione delle cicloossigenasi

Acido arachidonico

COX-1

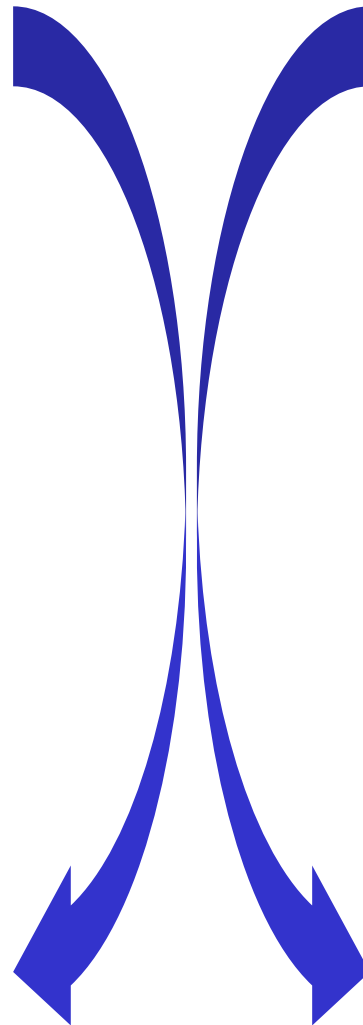
principalmente costitutiva ma aumenta di 2-4 volte in seguito a stimoli infiammatori. Espressa in molti tessuti, principalmente piastrine, stomaco, intestino e rene
inibita dai FANS

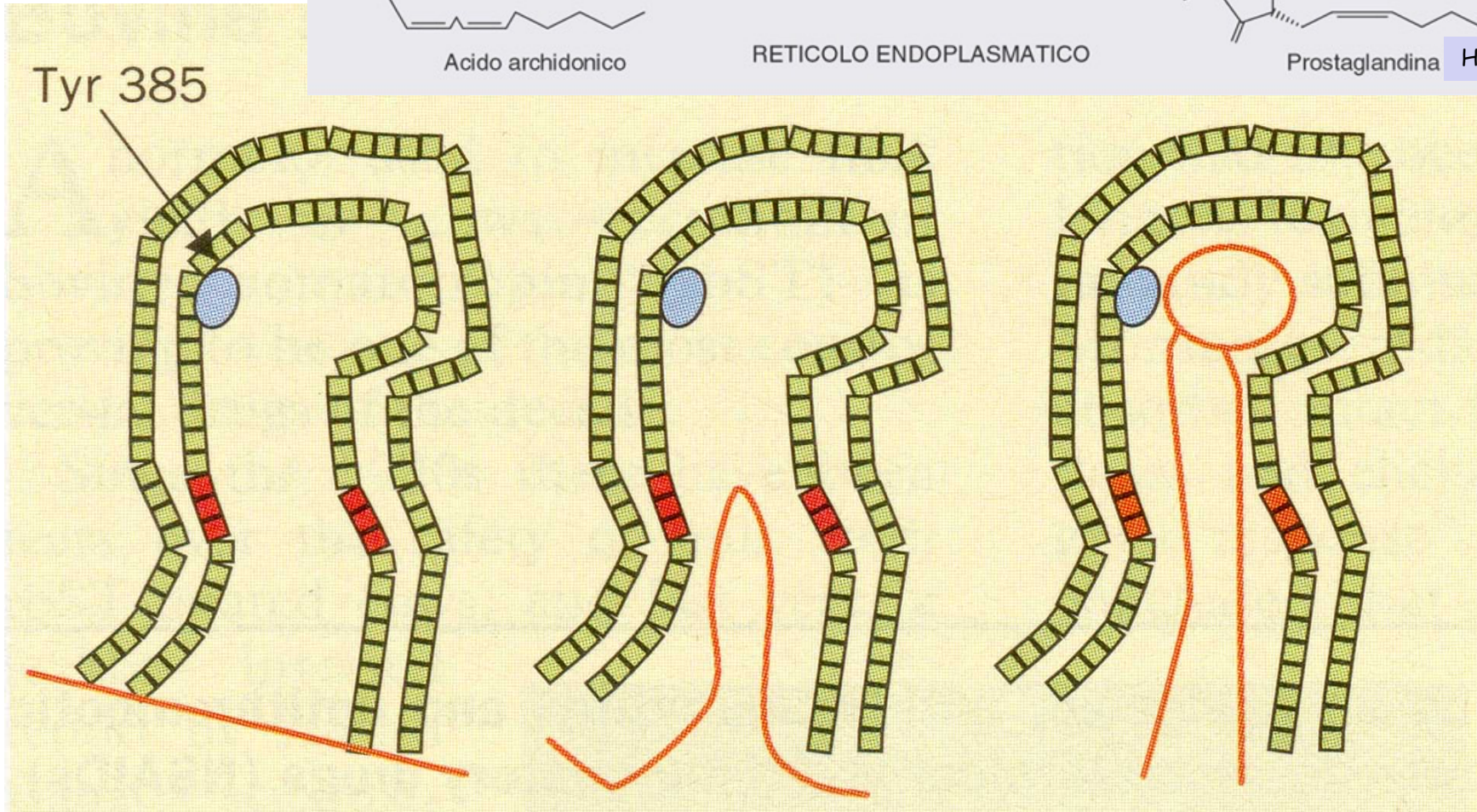
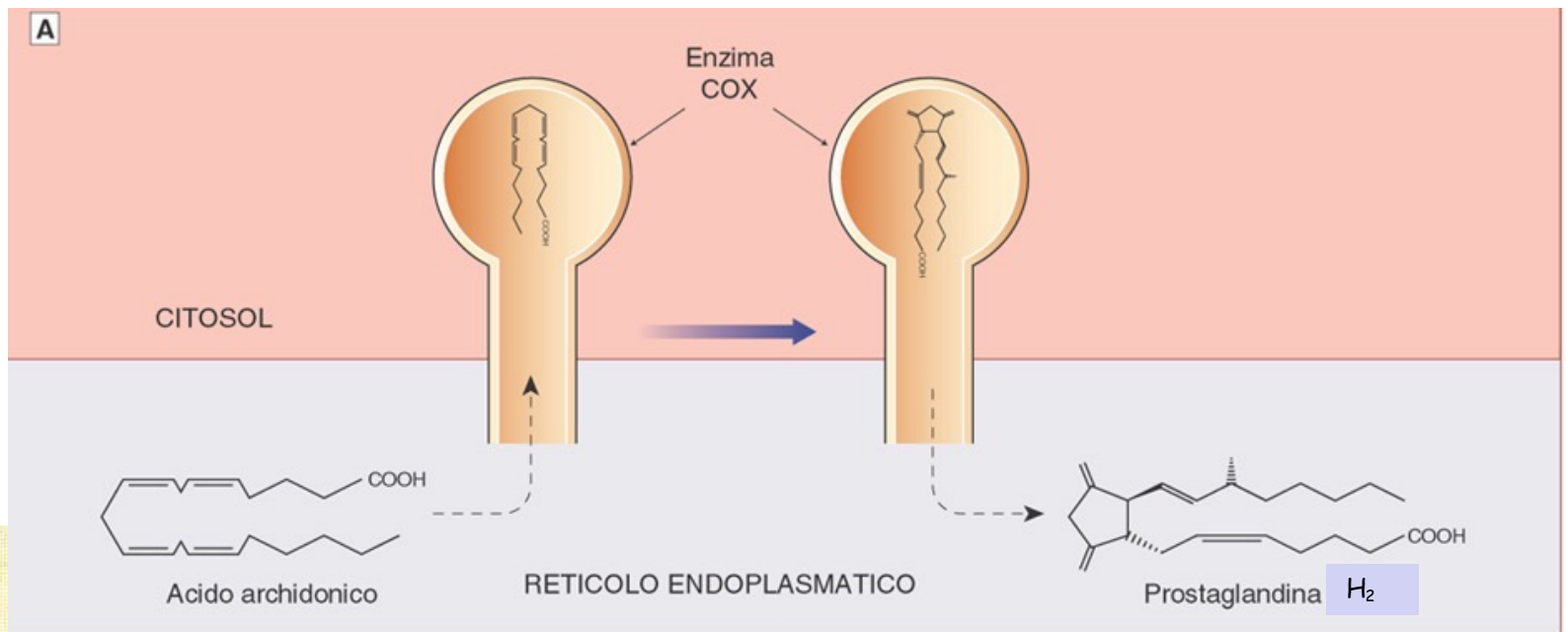
prostaglandine ad azione omeostatica

COX-2

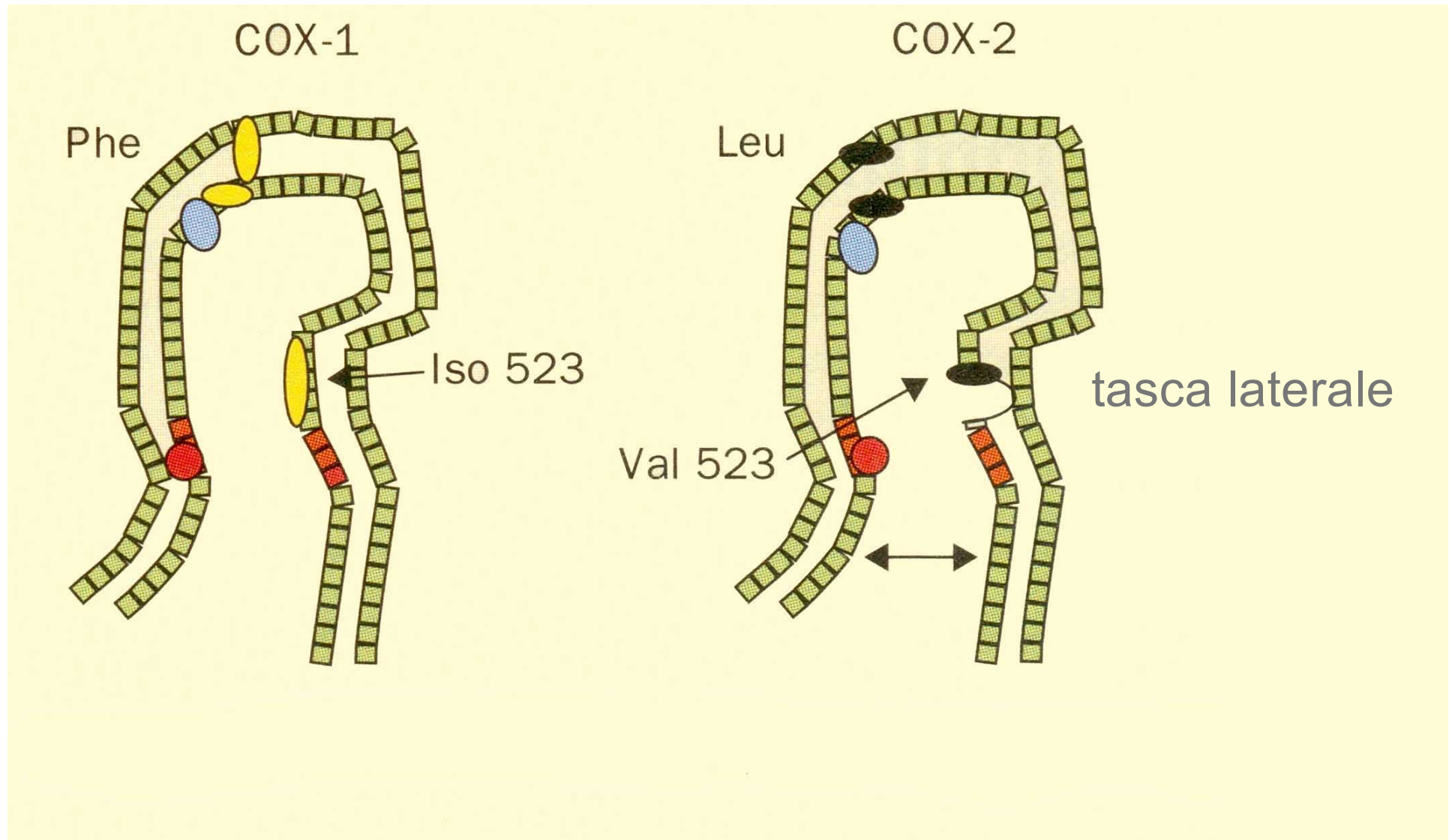
principalmente inducibile (10-20 volte) da stimoli infiammatori e patologie tumorali nei macrofagi, monociti, sinoviociti, condrociti, fibroblasti e cellule endoteliali. Costitutiva nel SNC, rene, sistema riproduttivo femminile, osso, isole pancreatiche.
Inibita dai FANS e dagli inibitori COX-2 selettivi

prostaglandine correlate all'infiammazione

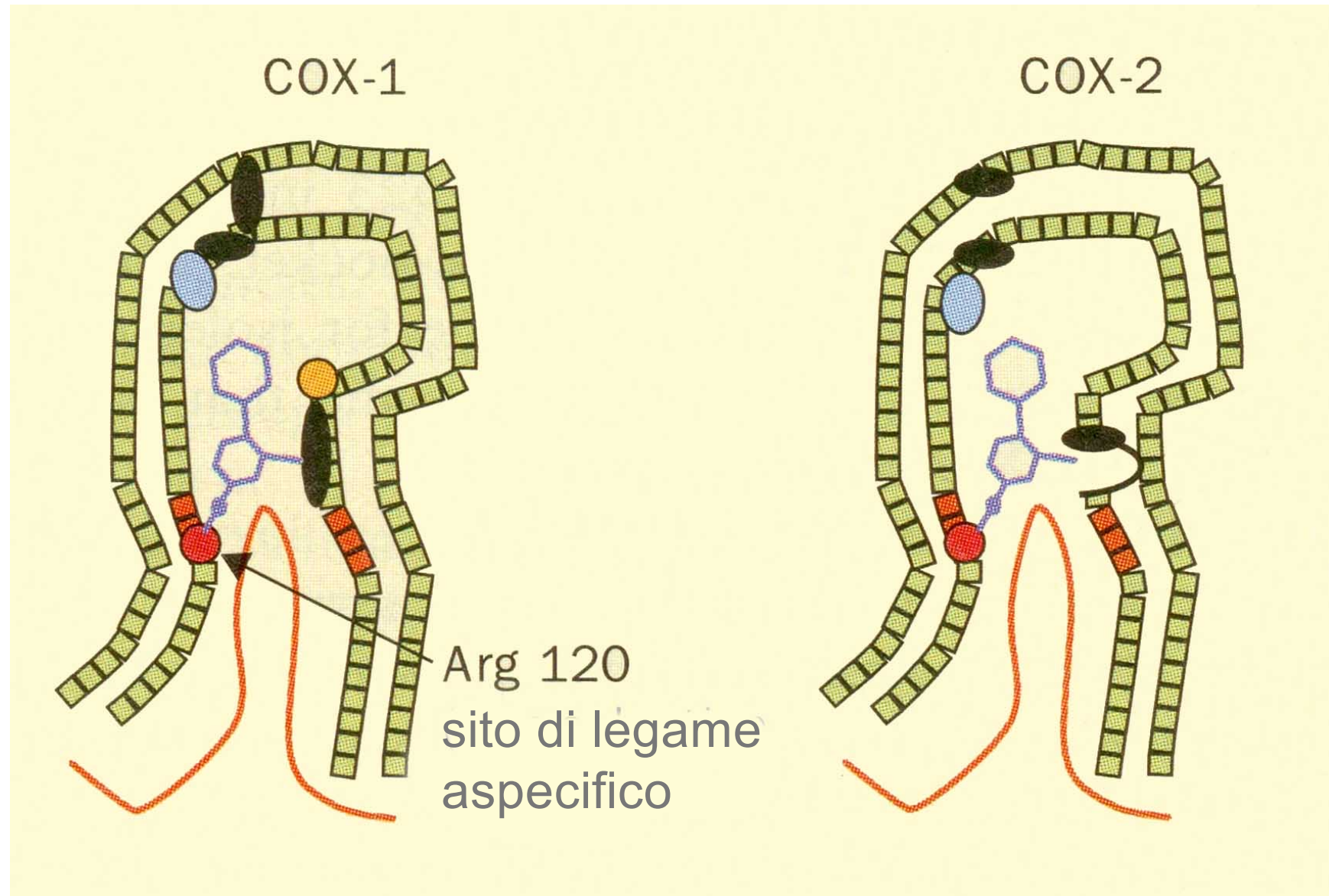




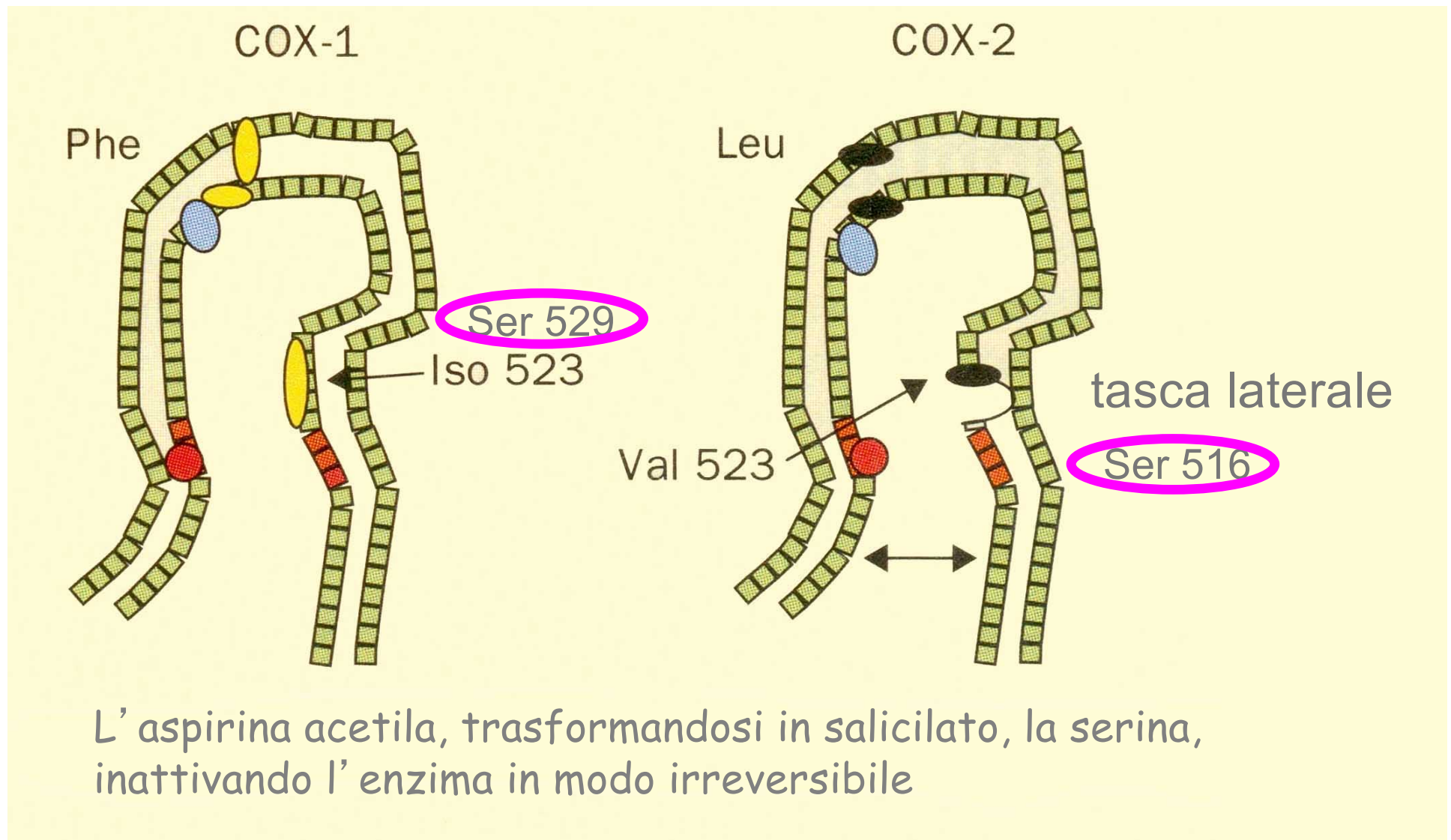
Differenze tra COX-1 e COX-2



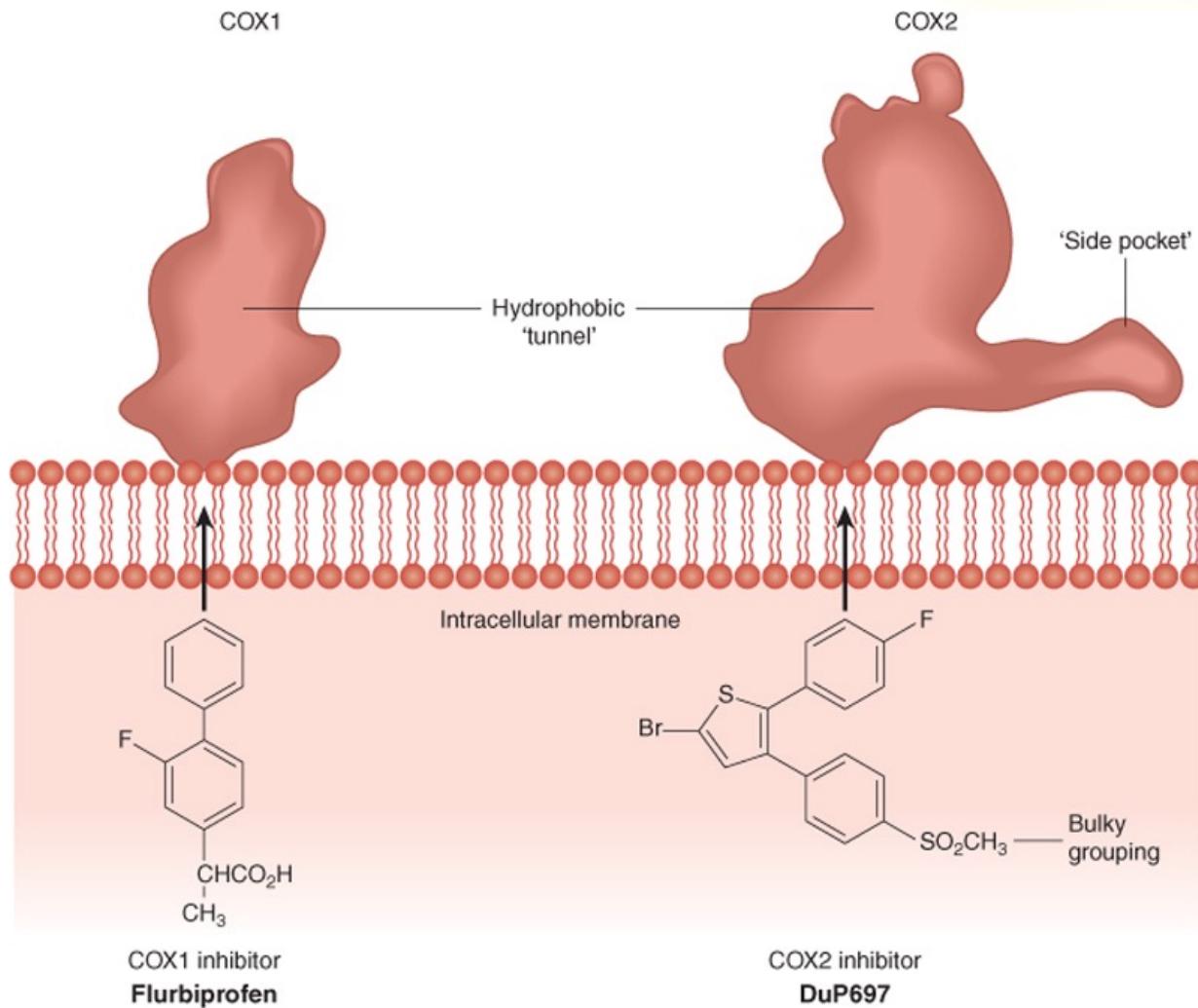
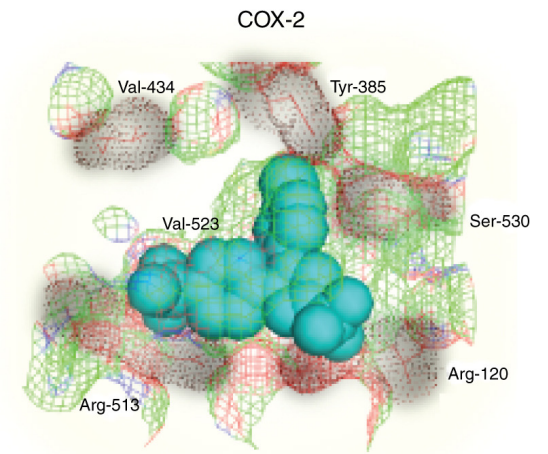
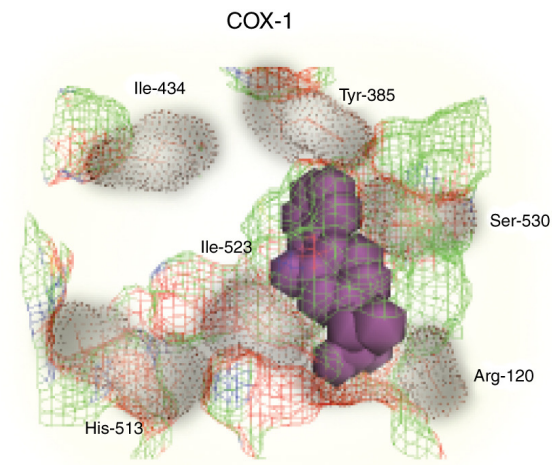
Effetto dei FANS non selettivi



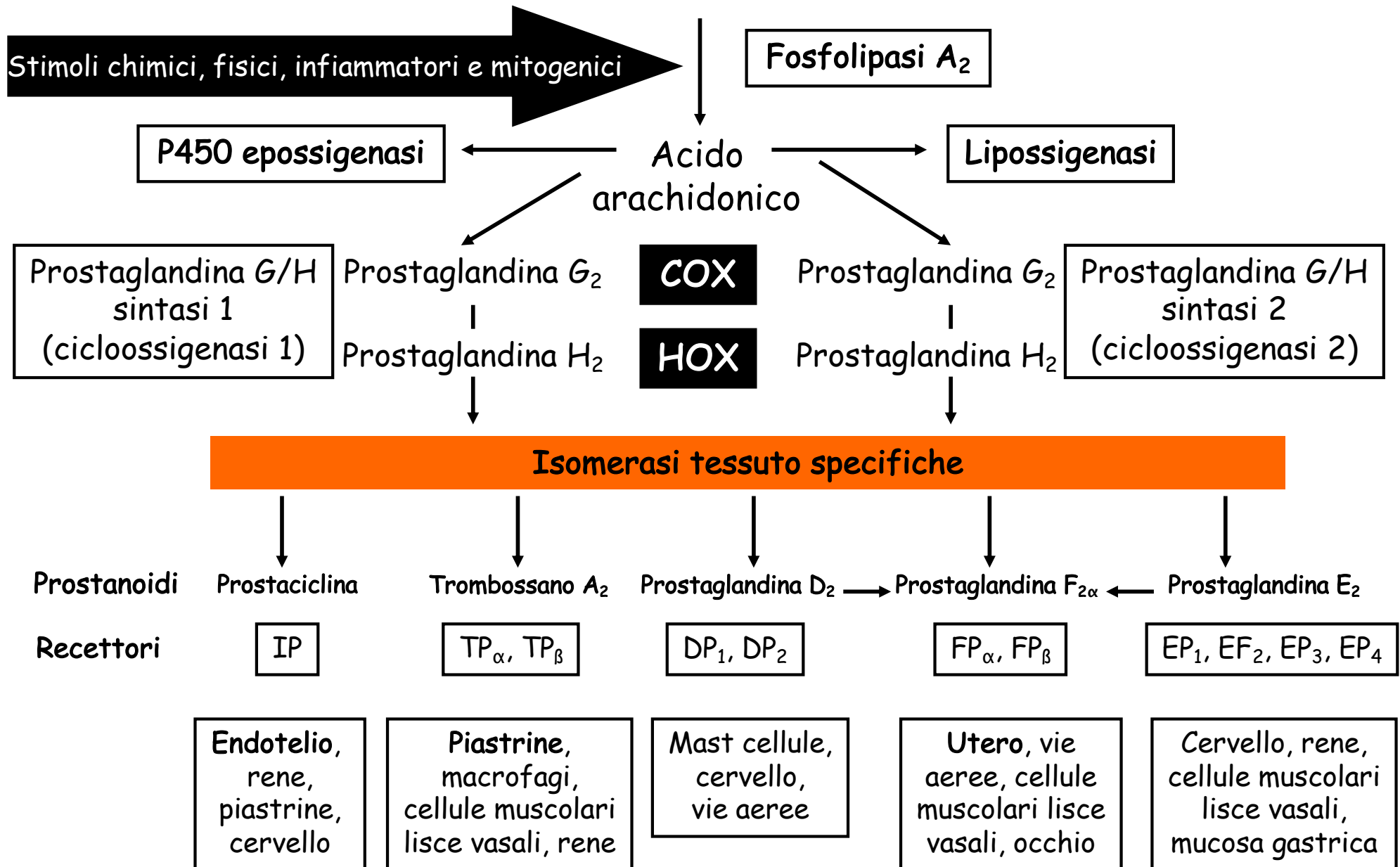
Azione dell' aspirina



I Coxib si legano nella tasca laterale



Membrana fosfolipidica

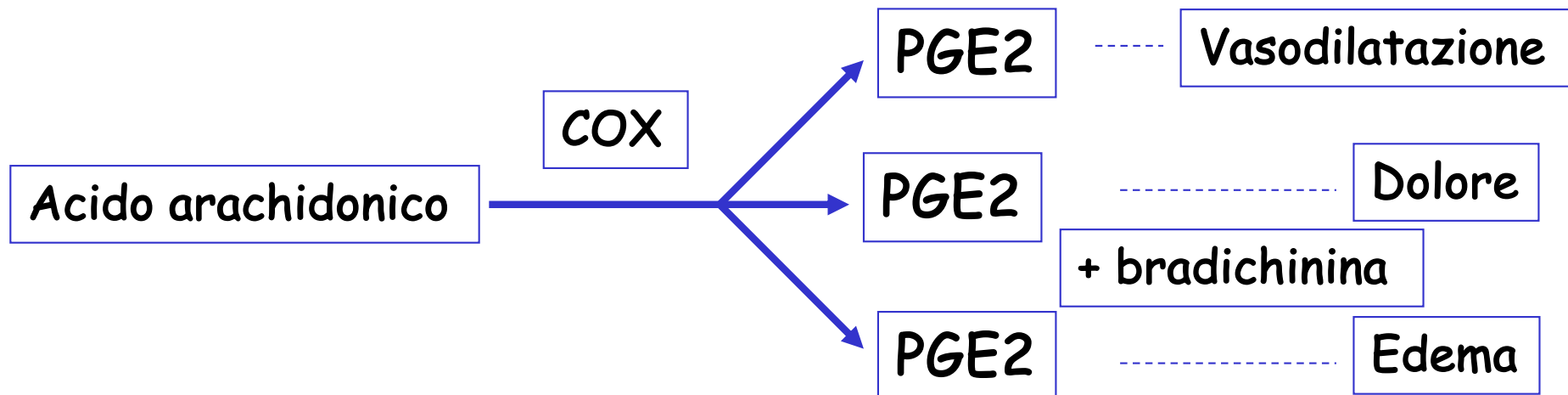


Effetti dei FANS

- Effetto antiinfiammatorio
- effetto analgesico
- effetto antipiretico

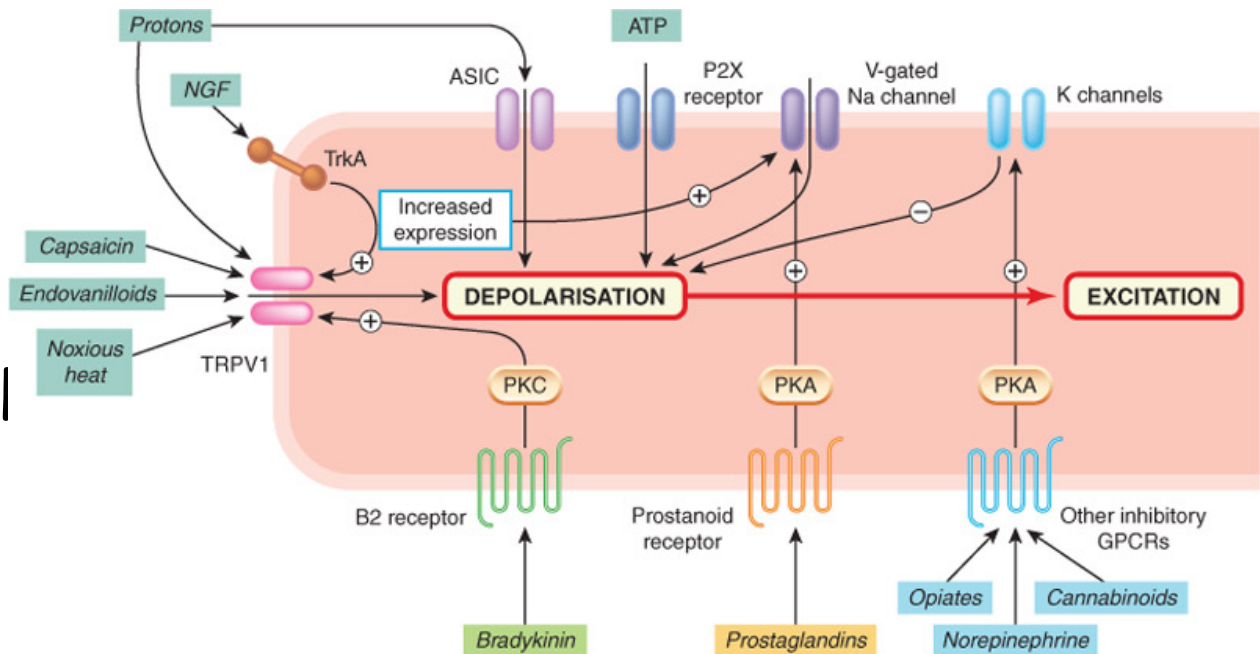
Effetto antiinfiammatorio

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



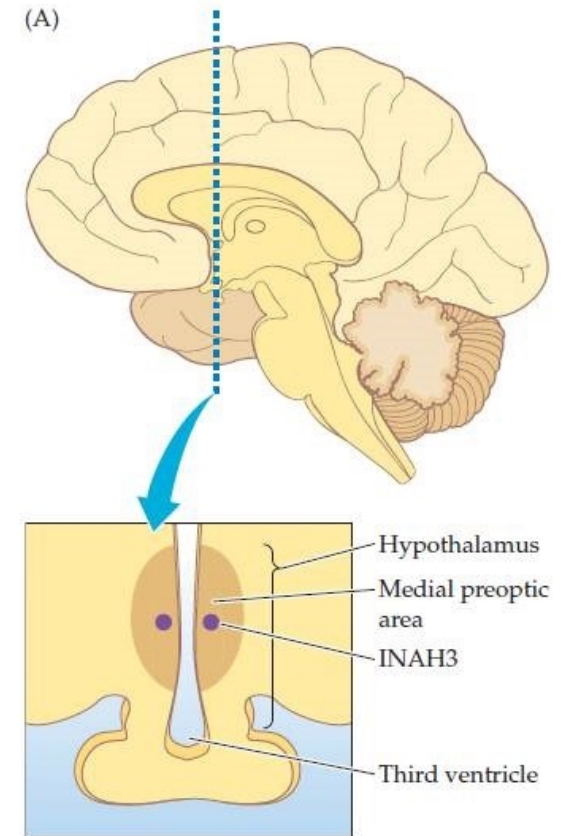
Effetto analgesico

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



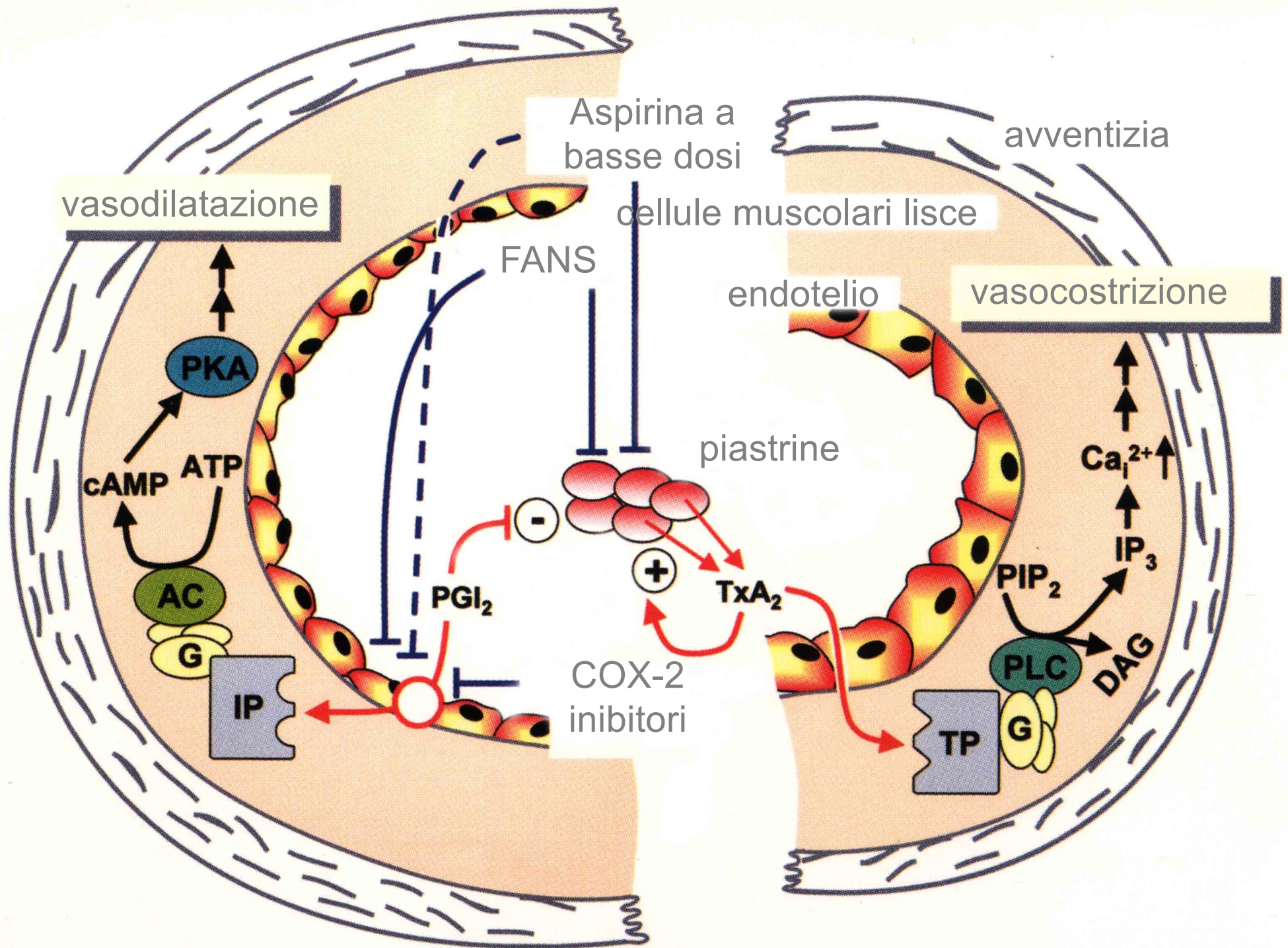
Effetto antipiretico

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



Altri effetti dei FANS

- inibiscono l'aggregazione piastrinica (aspirina a basse dosi)
- nel neonato inducono la chiusura del dotto arterioso di Botallo pervio (indometacina, ibuprofene, paracetamolo)
- prevenzione del cancro del colon e soppressione della formazione di polipi in pazienti con poliposi familiare del colon



Effetti collaterali dei FANS

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

MUCOSA GASTRICA

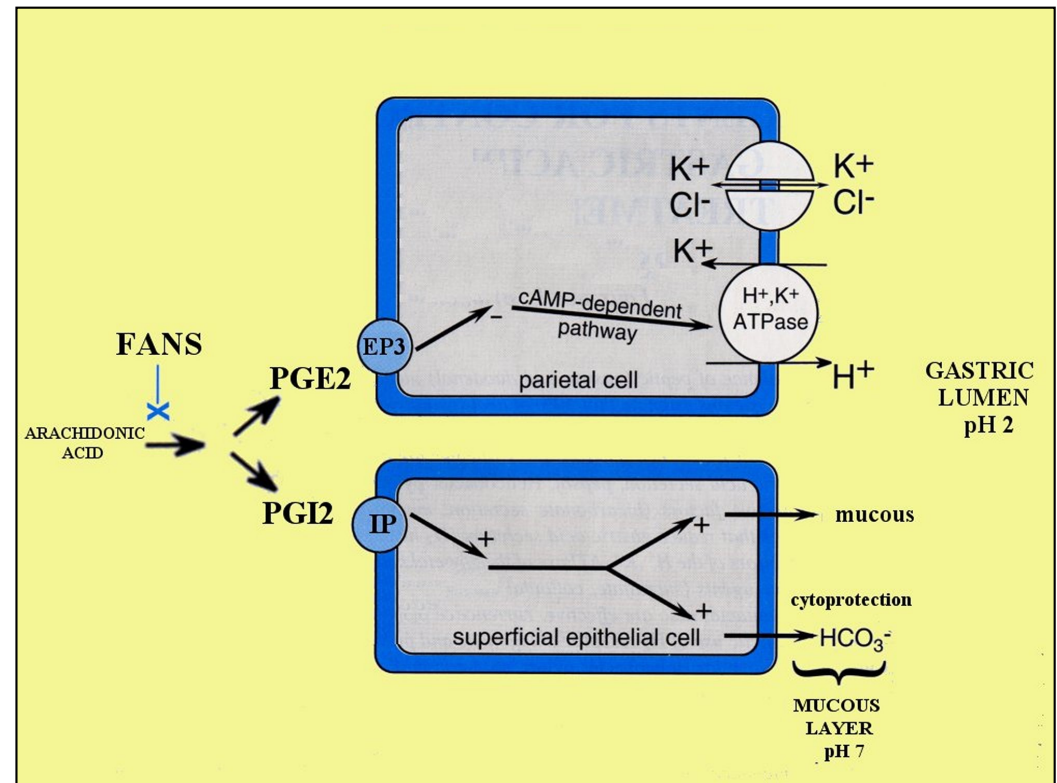
COX-1
* FANS

PGI₂ PGE₂

inibiscono la secrezione gastrica

aumentano la secrezione di muco e bicarbonati

causano vasodilatazione delle arteriole sottomucose



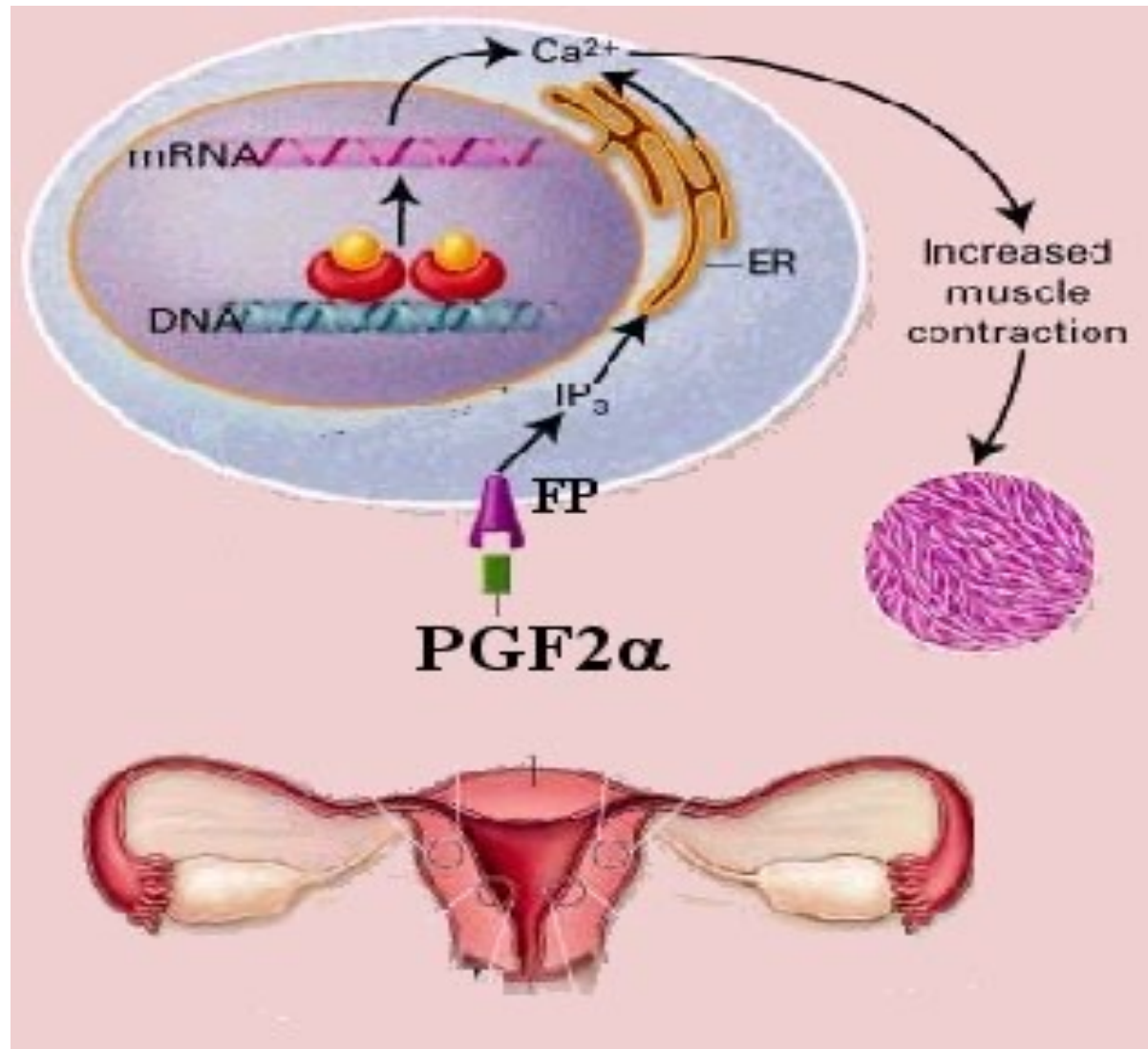
Rischio relativo di complicanze GI

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

Effetti collaterali dei FANS

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

La PGF2a è un potente induttore della contrattilità uterina



Effetti collaterali dei FANS

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

COX e funzione renale

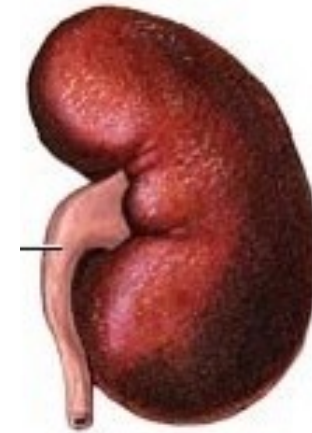
- Nel rene le COX-2 sono costitutivamente espresse (vasi renali, macula densa, cellule interstiziali midollari)
- Le COX sono responsabili della produzione di prostaglandine vasodilatatorie fondamentali per preservare il flusso renale in situazioni di ipovolemia: riduzione del flusso sanguigno renale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

Rene normale



Non dipende dalle prostaglandine per un'adeguata perfusione

Rene ipoperfuso



Dipende dalle prostaglandine per un'adeguata perfusione

FANS e COXIB

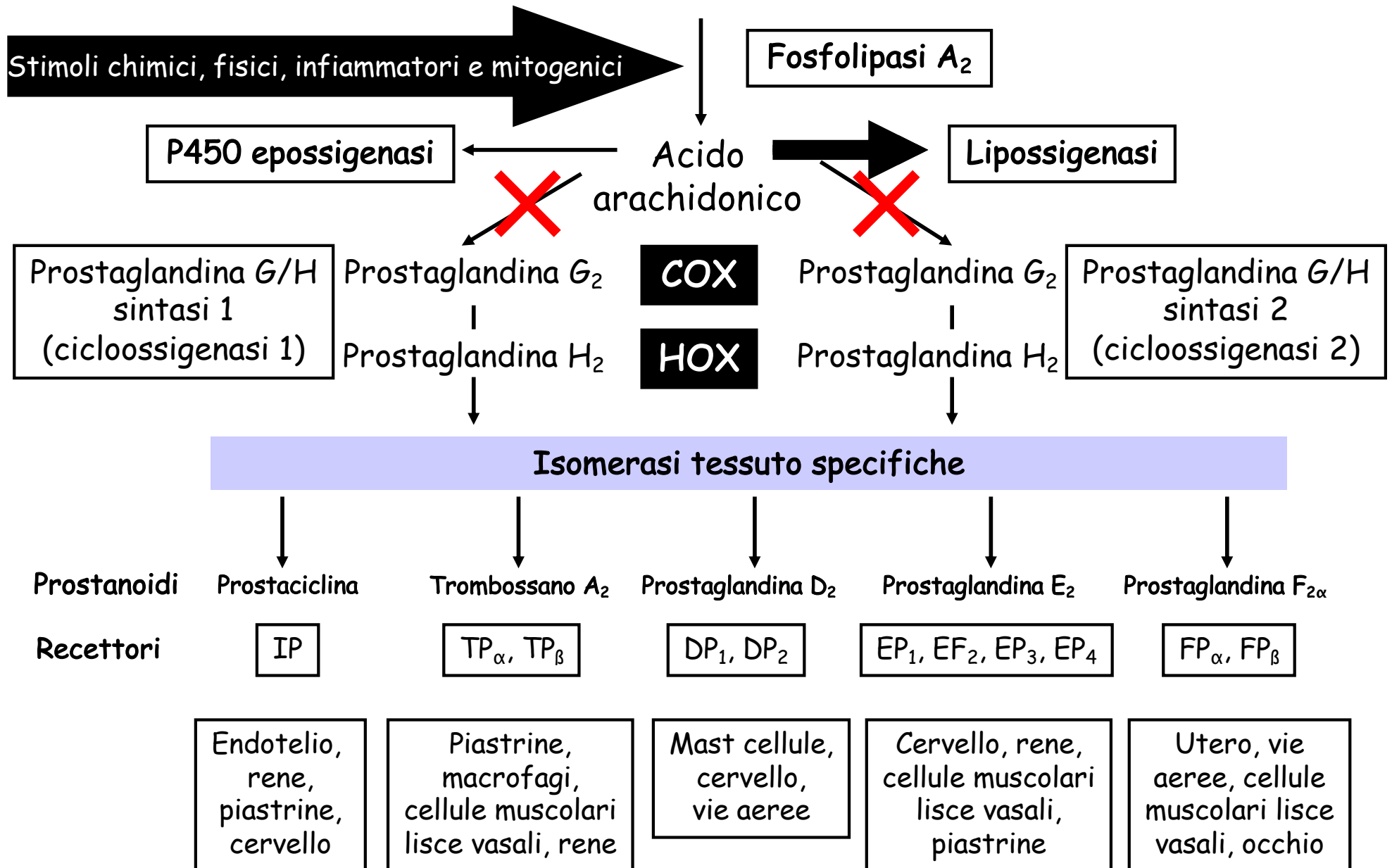
Nessun effetto

Danno renale

Effetti collaterali dei FANS

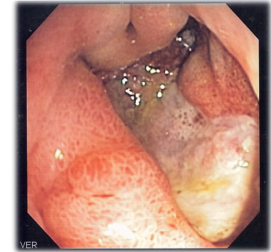
Effetto collaterale	Inibitori non selettivi	Inibitori delle COX-2
Gastrolesività	Sì	?
Inibizione dell'aggregazione piastrinica	Sì	No
Inibizione del travaglio di parto	Sì	Sì
Alterazioni nella funzionalità renale	Sì	Sì
Reazioni di "ipersensibilità"	Sì	?

Membrana fosfolipidica



Interazioni farmacologiche

- Corticosteroidi
 - Aumentato rischio di ulcera e sanguinamento gastrico
- Anticoagulanti orali
 - Aumentato rischio di sanguinamento
- Antiipertensivi
 - Minore effetto degli antiipertensivi
- Litio
- Metotressato a dosi antineoplastiche



Controindicazioni

- Ulcera gastrica, gastrite...
- Ipersensibilità da FANS
- Sanguinamenti, emorragie
- Terzo trimestre di gravidanza (sì il paracetamolo)
- Malattie renali gravi
- Bambino (aspirina)



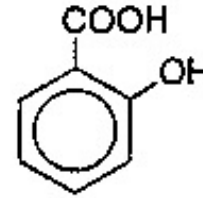
Acetaminophen and NSAID dosing regimens for dental pain

Drug (brand name ^a)	Dose (mg)	Frequency	Daily maximum (mg)
Adults			
Acetaminophen	500–1,000	q4–6h	4,000
Acetylsalicylic acid (Aspirin)	325–1,000	q4–6h	4,000
Celecoxib (Celebrex)	200	once/day	400
Diflunisal (Dolobid)	500	q12h	1,500
Etodolac (Ultradol)	200–400	q6–8h	1,200
Floctafenine (Idarac)	200–400	q6–8h	1,200
Flurbiprofen (Ansaid)	50	q4–6h	300
Ibuprofen (Advil, Motrin)	400	q4–6h	2,400
Ketoprofen (Orudis)	25–50	q6–8h	300
Ketorolac (Toradol)	10	q4–6h	40 (5 days max.)
Naproxen (Anaprox, Naprosyn)	275/250	q6–8h	1,375
Rofecoxib (Vioxx)	50	once/day	50 (5 days max.)
Children			
Acetaminophen (Tylenol, Tempra)	10–15 mg/kg	q4–6h	65 mg/kg ^b
Ibuprofen (Children's Advil)			
age 2–12	10 mg/kg	q6–8h	
over age of 12	200–400 mg	q4h	1,200

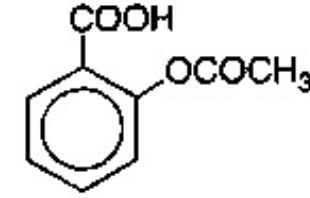
^a Brand names are included only as examples and not to promote any one product. The manufacturers are as follows: Aspirin, Bayer Consumer; Advil, Whitehall-Robins; Motrin, McNeil Consumer Healthcare; Ansaid, Pharmacia; Dolobid, Frosst; Anaprox, Roche; Naprosyn, Roche; Toradol, Roche; Orudis, Aventis Pharma; Idarac, Sanofi-Synthelab; Ultradol, Procter & Gamble Pharmaceuticals; Vioxx, Merck Frosst; Celebrex, Pharmacia; Tylenol, McNeil Consumer Healthcare; Tempra, Mead Johnson Nutritionals.

^b Not to exceed the adult dose

I salicilati



ACIDO SALICILICO



ASPIRINA

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

Effetti collaterali dei salicilati

- Azione gastrolesiva
Effetto antiaggregante piastrinico
Reazioni allergiche

tivi

nnito,

); si può avere

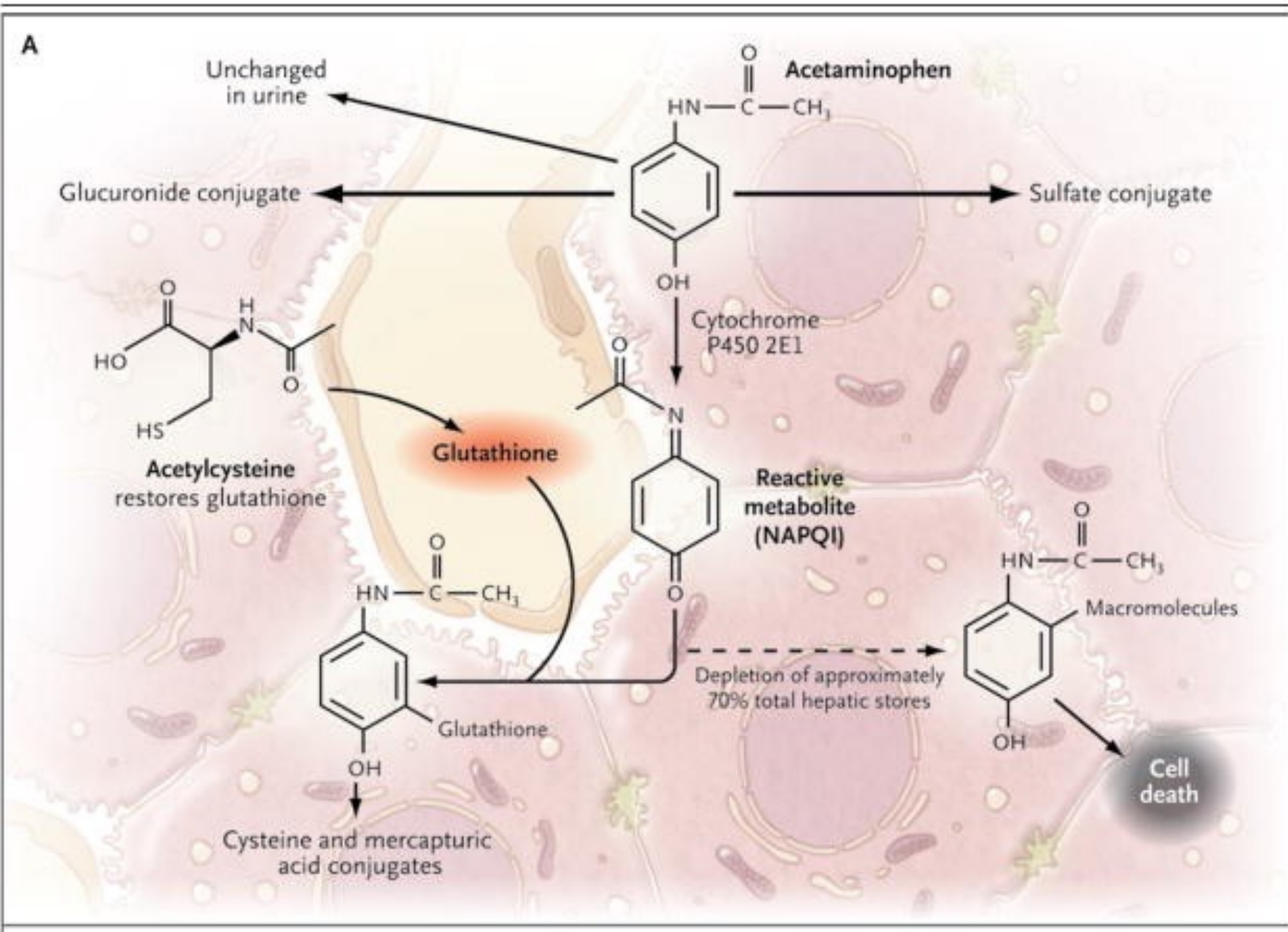
anche un'acidemia respiratoria compensata

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

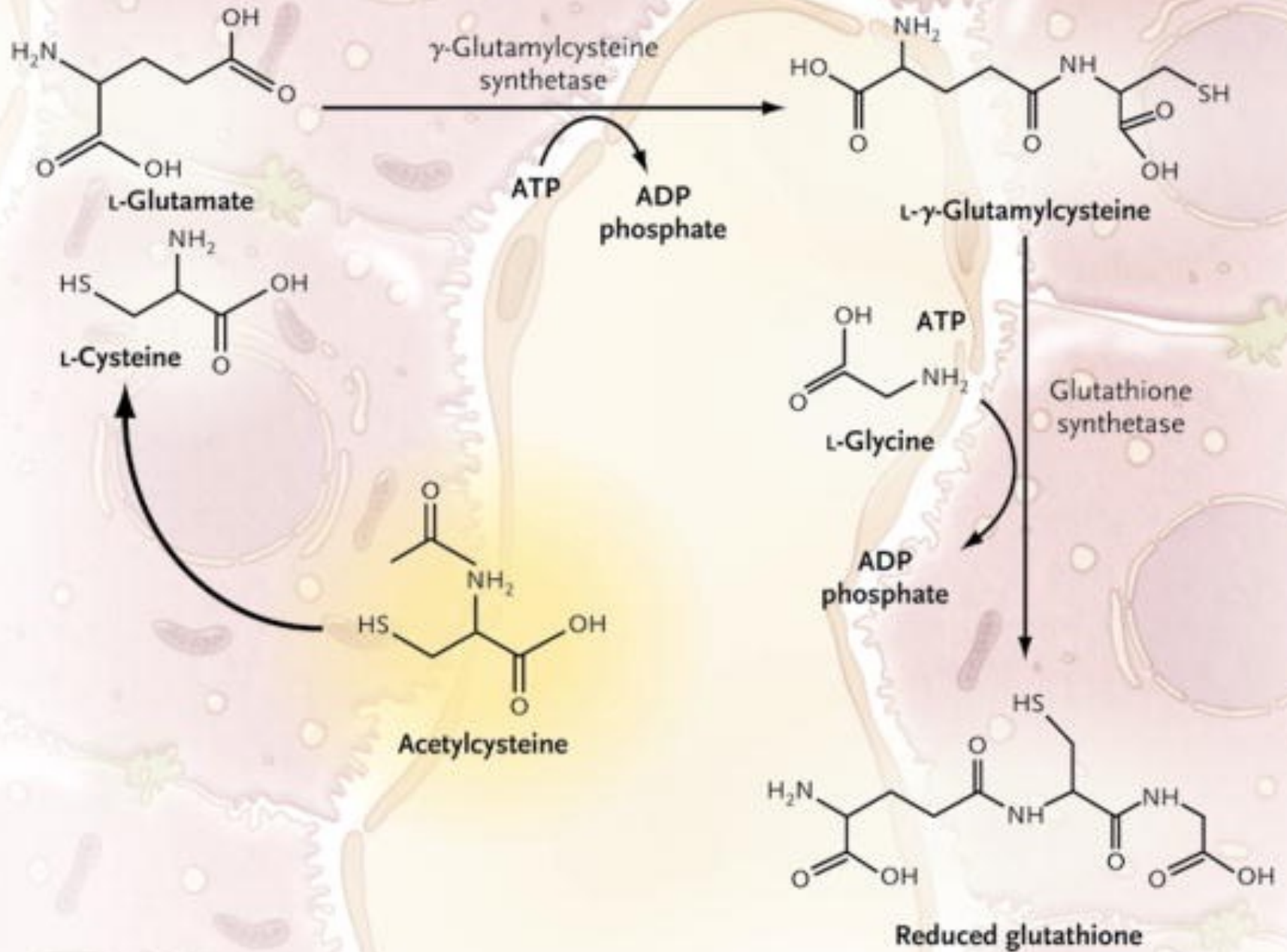
Paracetamolo

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

A



Heard KJ NEJM 2008

B

Heard KJ NEJM 2008

Classificazione dei FANS

Inibitori non selettivi

derivati dell'acido salicilico (aspirina)

derivati del para-aminofenolo (paracetamolo)

acidi indolo e indene acetici (indometacina)

acidi eteroarilacetici (diclofenac, ketorolac)

acidi arilpropionici (ibuprofene, ketoprofene, naprossene)

acidi antranilici (fenamati)

acidi enolici (oxicami: piroxicam; pirazolidindioni: fenilbutazone)

alcanoni (nabumetone)

inibitori selettivi delle COX-2

furanoni diarilsostituiti (rofecoxib)

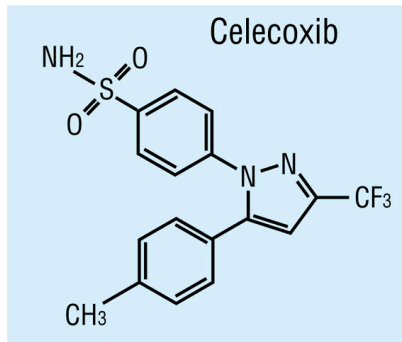
pirazoli diaril sostituiti (celecoxib)

sulfanilidi (nimesulide)

Acidi arilpropionici

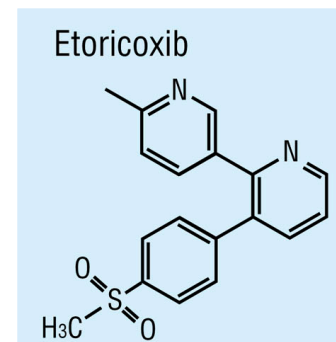
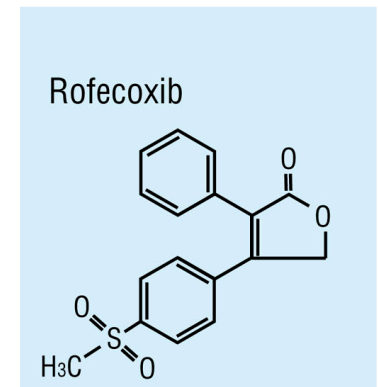
- Ibuprofene (Algofen® , Antalgil ® , Antalisin ® , Arfen ® , Brufen ® , Buscofen ® , Calmine ® , Cibalgina Due Fast ® , Dolocyl ® , Faspic ® , Ganaprofen ® , Moment ® , Nuroflex ® , Nurofen ® , Subifene ®)
- Naprossene (Aleve , Anor ® , Floxax ® , Floxalin ® , Gibixer ® , Napaprius ® , Naprosyn ® , Syn ®)
- Ketoprofene (Euketor ® , Ketoprofen ® , Ketosin ® , Euketor ® , Ketoprofen ® , Ketosin ® , Oki ® , Orudis ® , Re ®)
- Flurbiprofene (Fro ®)
- Acido tiaprofenico (Turganyl ® , Tiaprofen ®)
- Dexketoprofene (Desketo ® , Enantyum ® , Ketesse ®)
- Oxaprozina (Wallx®)

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



Coxib

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



- I Coxib hanno efficacia analgesica e antiinfiammatoria pari a quella dei FANS non selettivi (Ehrich et al. J. Rheumatol. 26: 2438, 1999; Lefkowitz et al. Am. J. Med. 106: 43S, 1999; Bombardier et al. N. Eng. J. Med. 343: 1520, 2000)
- Sono meno gastrolesivi (Laine et al. Lancet 369: 465, 2007)
- Dovrebbero essere preferiti ai FANS tradizionali solo nelle persone ad alto rischio di sviluppare effetti gastrointestinali gravi, alle quali sia prescritto un FANS per il trattamento dell'artrite reumatoide o dell'osteoartrite. Devono essere assunti alla dose efficace più bassa e per il più breve periodo di tempo necessario al controllo dei sintomi.

Terapia topica

- Si riducono gli effetti collaterali, ma il farmaco viene comunque assorbito
- Problemi di sensibilizzazione
- In commercio in Italia:
 - acidi eteroarilacetici (diclofenac)
 - acidi arilpropionici (ketoprofene, flurbiprofene)
 - nimesulide