

FANS

Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei



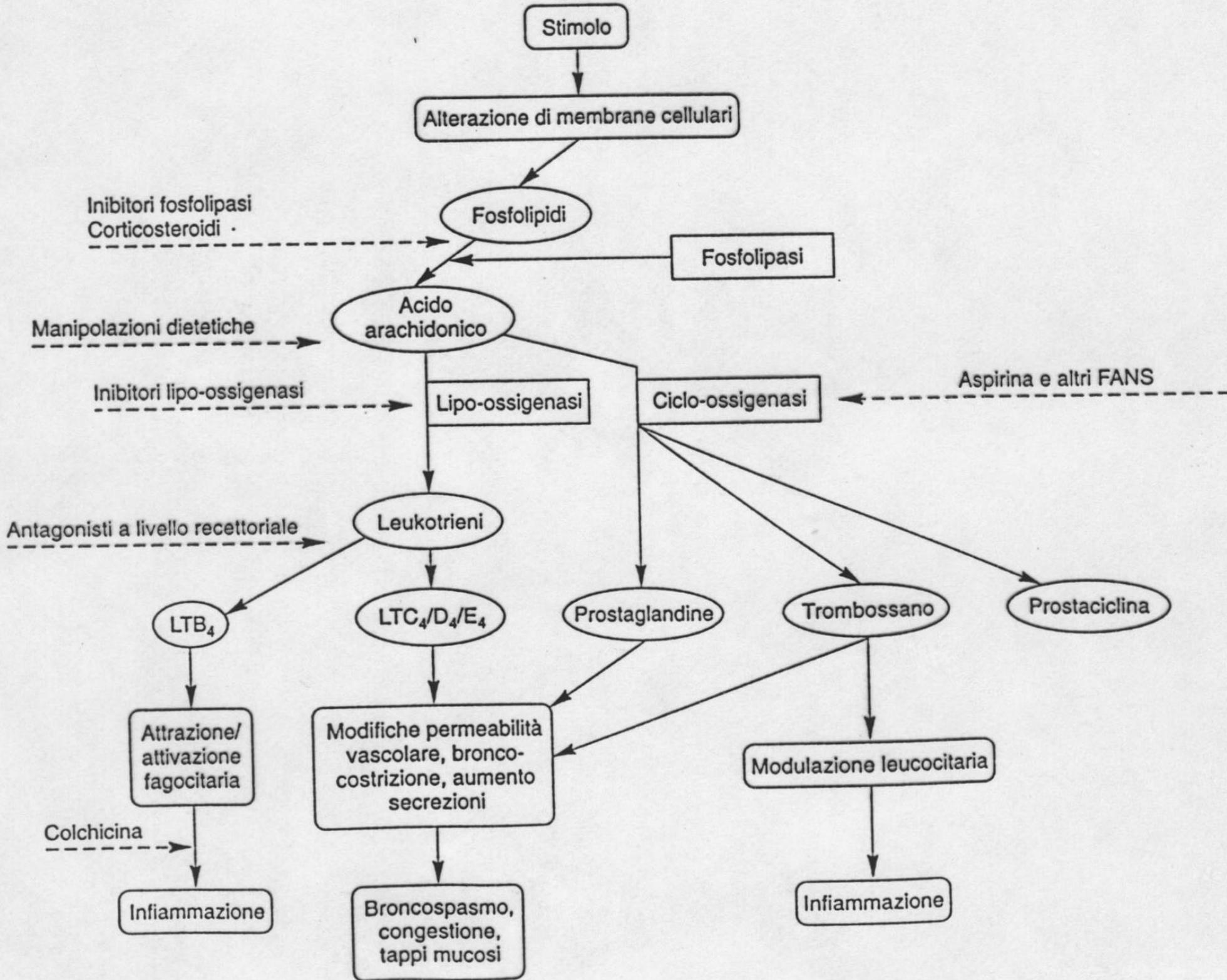
I farmaci di automedicazione sono medicinali disponibili senza prescrizione medica. Essi sono utili per alleviare disturbi transitori e di lieve entità e senza la necessità di un consulto medico. Tuttavia, l'uso sicuro di questi farmaci richiede conoscenza, buon senso e responsabilità.



Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS)



Sono un ampio gruppo di farmaci,
chimicamente differenti tra di loro,
che hanno come meccanismo d'azione
comune l'inibizione della sintesi delle
prostaglandine.



L'INFIAMMAZIONE (flogosi)

- Meccanismo di difesa aspecifico e innato conseguente all'azione dannosa di agenti esogeni che mira all'eliminazione della causa nonché all'avvio dei processi di riparazione
- Consiste in una sequenza dinamica di fenomeni che si manifestano con un'intensa risposta vascolare
 - ✓ Vasolidatazione e aumento permeabilità capillare
 - ✓ Edema
 - ✓ Infiltrazione leucocitaria nell'aria lesa
 - ✓ *Rubor, tumor, calor, dolor, functio laesa*

SEGNI Locali DI FLOGOSI

Definita come la risposta dell'organismo ad uno stimolo lesivo è caratterizzata da due eventi fondamentali: aumento della permeabilità vascolare che precede e prepara la successiva migrazione leucocitaria. Entrambi i fenomeni concorrono alla comparsa dei caratteristici segni clinici dell'infiammazione ancora oggi indicati con i termini rubor (rossore), calor (calore), tumor (gonfiore), dolor (dolore) e functio lesa (compromissione della funzione)

RUBOR: (arrossamento → dilatazione locale dei vasi capillari)

CALOR: (calore → aumento del sangue circolante)

TUMOR: (tumefazione, gonfiore → trasudato essudato)

DOLOR: (dolore → compressione terminazione nervose e loro stimolazione chimica)

FUNCTIO LESA: (compromissione della funzione).

Numerosi stimoli possono indurre un processo infiammatorio locale o generale (agenti infettivi, ischemia, interazioni antigene-anticorpo, stimoli meccanici e termici, ect.).

I comuni sintomi eritema, calore ed edema locale, febbre, iperalgesia, aumento della permeabilità capillare, perdita della funzionalità d'organo



aumento della migrazione di cellule flogistiche, rottura lisosomiale con liberazione locale di mediatori (istamina, serotonina, bradichinina, PAF, leucotrieni e prostaglandine).

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



E' una normale risposta protettiva ad un danno tissutale causato da un trauma fisico, da sostanze Chimiche nocive o da microorganismi.

Infiammazione



Fase acuta

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

Segni clinici

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

La risposta infiammatoria

- fase **acuta e transiente**, caratterizzata da vasodilatazione locale ed aumento della permeabilità capillare;
- fase **subacuta ritardata**, caratterizzata da migrazione di leucociti e cellule fagocitiche;
- fase **cronica tardiva** proliferativa caratterizzata da fibrosi e degene-razione del tessuto

EVOLUZIONE della FLOGOSI

ELIMINAZIONE dell'AGENTE CAUSALE

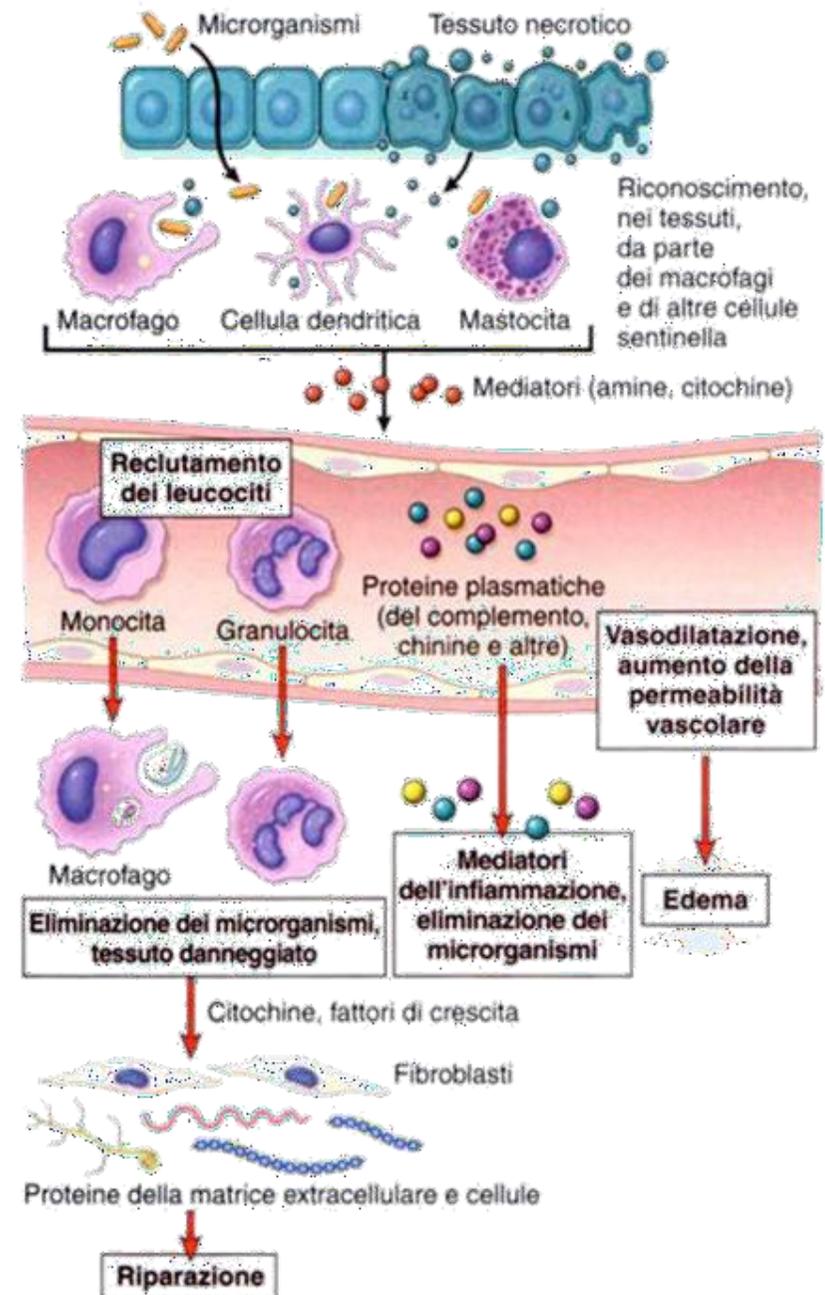
PERPETUAZIONE o CRONICIZZAZIONE

- **persistenza del danno**
- **eccesso di fenomeni riparativi connettivali (fibrosi)**
- **riduzione e perdita di funzionalità del tessuto o organo**

MALATTIA AUTOIMMUNE

INFIAMMAZIONE ACUTA: I MEDIATORI CHIMICI

- Di origine plasmatica
- Di origine cellulare:
 - **Preformati** (istamina, serotonina, Enzimi lisosomiali)
 - **De novo sintesi** (PG, TX, LT, Citochine, ROS, NO)



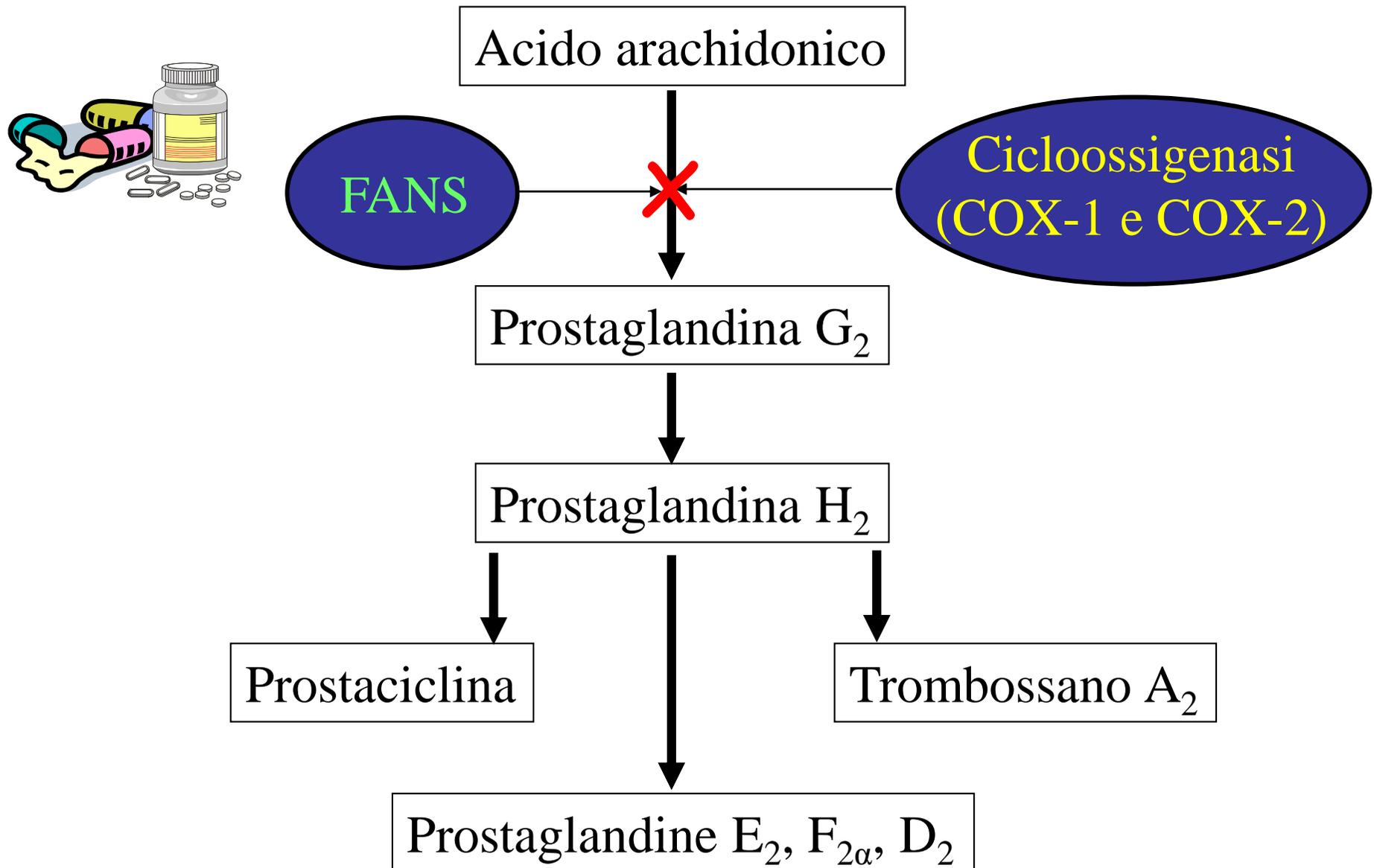
Mediatori della risposta infiammatoria acuta

Mediatore	Vasodilatazione	Permeabilità vascolare	Chemiotassi	Dolore
Istamina	++	↑↑↑	-	-
Serotonina	+/-	↑	-	-
Bradichinina	+++	↑	-	+++
Prostaglandine	+++	↑	+++	+
Leucotrieni	-	↑↑↑	+++	-

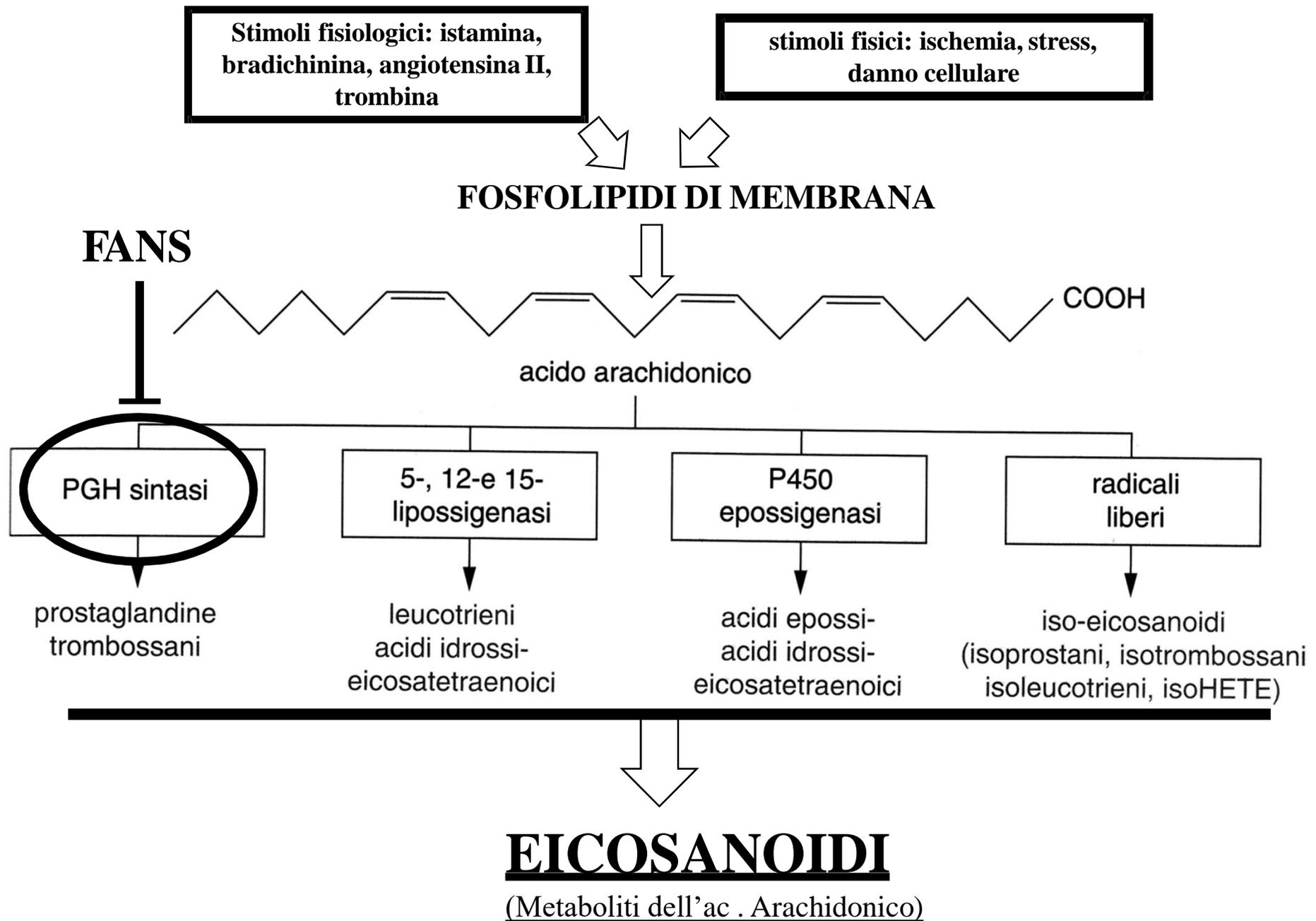
Mediatori della risposta infiammatoria cronica

MEDIATORE	ORIGINE	EFFETTI PRINCIPALI
IL1,2,3	Macrofagi, T-linfociti	Attivazione linfocitaria, produzione di prostaglandine
GM-CSF	T-linfociti, cellule endoteliali, fibroblasti	Attivazione macrofagica e leucocitaria
TNF-α	macrofagi	Produzione di prostaglandine
INTERFERONI	Macrofagi, cellule endoteliali, T-linfociti	multipli
PDGF	Macrofagi, cellule endoteliali, fibroblasti, piastrine	Proliferazione fibroblastica, chemiotassi

Rappresentazione schematica del meccanismo d'azione dei FANS



I PROTAGONISTI DELL'INFIAMMAZIONE





OBIETTIVI della RISPOSTA FLOGISTICA

ISOLARE, NEUTRALIZZARE ed ELIMINARE la CAUSA

- l'afflusso di sangue e l'essudazione diluisce le tossine, fa affluire le difese naturali (complemento), specifiche (anticorpi) ed i farmaci nella zona danneggiata
- la formazione di fibrina limita la diffusione di batteri

RIMUOVERE dal FOCOLAIO il TESSUTO DANNEGGIATO

(tramite la fagocitosi da parte di fagociti professionali)

INIZIARE e PROMUOVERE i PROCESSI RIPARATIVI

Farmaci Antinfiammatori

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

FANS: fase iniziale dell'infiammazione

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

Farmaci antinfiammatori

Sono composti che riducono o eliminano i segni clinici dell'infiammazione

- **Antinfiammatori non steroidei (FANS) inibiscono principalmente la produzione di prostanoidei che agiscono prevalentemente sulla fase acuta dell'infiammazione**
- **Antinfiammatori steroidei esplicano un'azione più ampia e agiscono efficacemente anche sugli eventi tardivi dell'infiammazione**

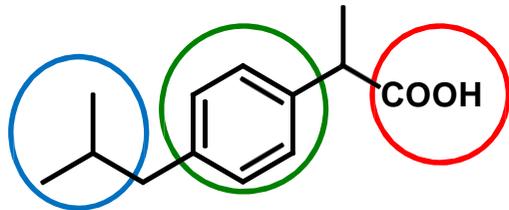
Antagonizzano i segni clinici ma non modificano i processi alla base della flogosi

Farmaci di fondo sono farmaci antinfiammatori e immunomodulanti che intervengono sui meccanismi che sono alla base dell'infiammazione cronica alterandone favorevolmente il decorso (es. Sali d'oro, metotressato)

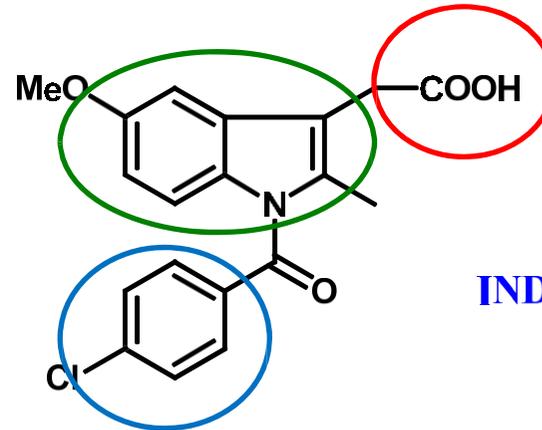
Indicazioni terapeutiche dei FANS

- Stati infiammatori delle articolazioni, dei tessuti molli.....
- Dolore postoperatorio e terminale in associazione agli oppioidi
- Mal di testa
- Dismenorrea
- Antipiretici negli stati febbrili
- Chiusura del dotto arterioso di Botallo
- Attacco gottoso acuto

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 ANTIINFIAMMATORI

FANS

- *Acido acetilsalicilico*
- *Diflunisal*
- *Diclofenac*
- *Etidolac*
- *Fenamoli*
- *Fenilbutazone*
- *Fenoprofene*
- *Flurbiprofene*
- *Ibuprofene*
- *Indometacina*
- *Ketoprofene*
- *Metilsalicilato*
- *Nabumetone*
- *Naproxene*
- *Oxaprozin*
- *Piroxicam*
- *Sulindac*
- *Tolmetina*

INIBITORI COX-2

- **Rofecoxib, Celecoxib**

ANALGESICI NON STUPEFACENTI

- *Fenacetina*
- *Paracetamolo*

FARMACI ANTIINFIAMMATORI (segue)

FARMACI PER L'ARTRITE

- *Clorochina*
- *Metotrexato*
- *D-Penicillamina*
- *Sali d'oro*

FARMACI PER LA GOTTA

- *Allopurinolo*
- *Colchicina*
- *Probenecid*
- *Sulfopirazone*

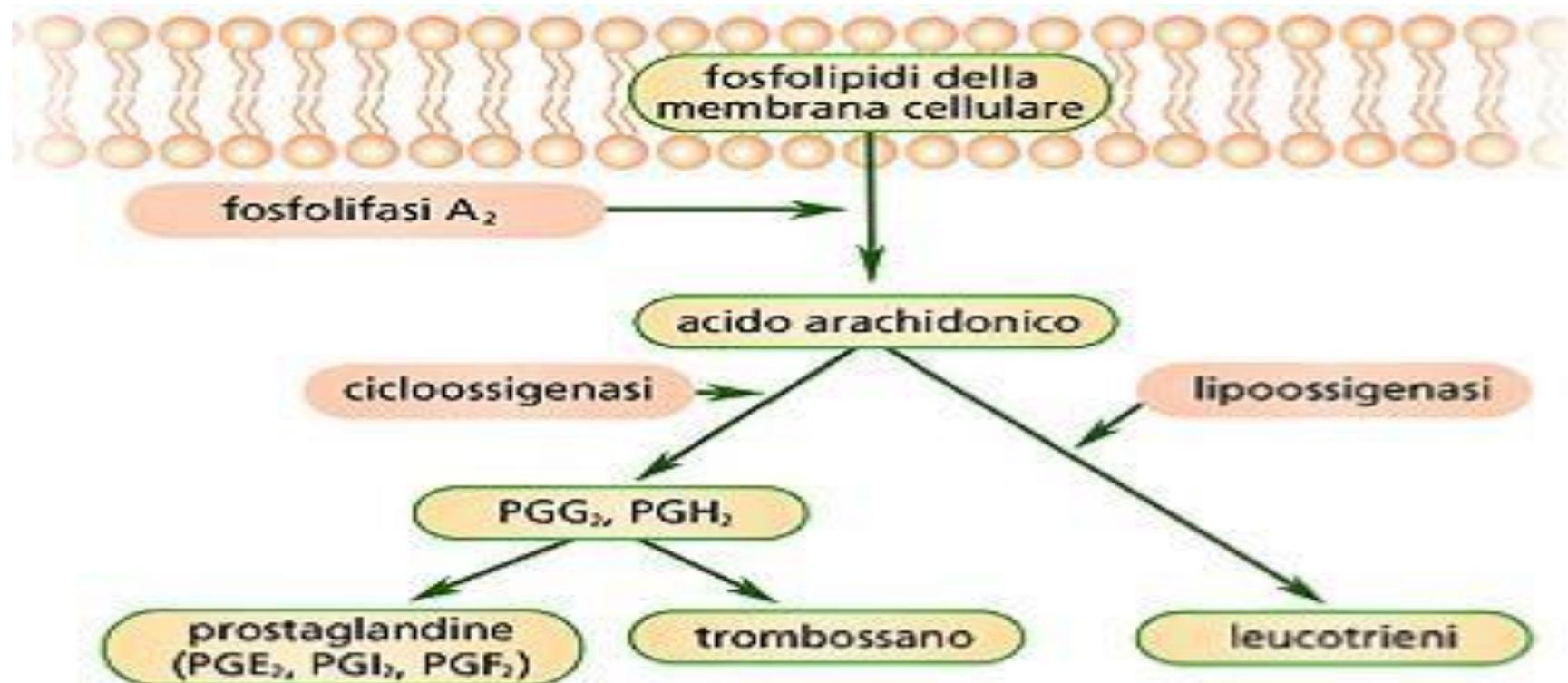
MECCANISMO D'AZIONE

I FANS tradizionali agiscono bloccando entrambi gli enzimi necessari per la produzione delle prostaglandine, chiamati COX-1 e COX-2.

CONSEQUENTE DIMINUIZIONE DELLA PRODUZIONE DI PROSTAGLANDINE

Le Prostaglandine , sono dei derivati di ac grassi insaturi contenenti 20 atomi di carbonio e una struttura ciclica ad anello (eicosanoidi)

Meccanismo d'azione dei FANS



Fra le varie sostanze coinvolte ritroviamo gli acidi [grassi polinsaturi](#) e, in particolare, l'[acido arachidonico](#) ottenuto dai [fosfolipidi](#) di membrana attraverso l'azione della [fosfolipasi A₂](#) (la cui attività è inibita dai [glucocorticoidi](#)).

Una volta prodotto, l'acido arachidonico - mediante uno specifico enzima chiamato **ciclossigenasi o COX** - porta alla sintesi delle cosiddette prostaglandine pro-infiammatorie, ma non solo. Tale enzima, infatti, è implicato anche nella sintesi di prostaglandine e trombossani che svolgono un ruolo di mantenimento e regolazione di numerosissime funzioni organiche.

EFFETTI FARMACOLOGICI dei FANS



Azione antinfiammatoria:

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine interferisce con il processo infiammatorio ACUTO e, in minor misura, con quello cronico. L'effetto antinfiammatorio clinicamente si evidenzia più tardi rispetto a quello analgesico.

Azione analgesica

Attraverso un meccanismo periferico riconducibile alla inibizione locale della ciclo-ossigenasi (in quanto le prostaglandine aumentano la sensibilità delle terminazioni nervose ai mediatori chimici del dolore quali bradichinina e istamina). Sono attivi sul dolore di bassa o media intensità, purchè non a carico dei visceri cavi. I FANS non danno assuefazione. L'effetto è rapido e la piena analgesia si ottiene in genere entro 1 settimana.

EFFETTI FARMACOLOGICI dei FANS



Azione antipiretica:

- a) Centrale - La più significativa, riconducibile alla inibizione della ciclo-ossigenasi a livello ipotalamico (centro incaricato della termoregolazione).
- b) Periferica - I derivati salicilici inducono un aumento della dispersione di calore (aumento del flusso sanguigno a livello della cute; aumento della sudorazione).

Azione antiaggregante piastrinica

Attraverso l'inibizione della sintesi di trombossano a livello piastrinico; l'azione antiaggregante è caratteristica in particolare dell'aspirina (l'unico FANS utilizzato nelle malattie tromboemboliche), che rispetto agli altri FANS provoca una inibizione irreversibile della COX a livello delle piastrine.

FANS sistemici (M01A) in commercio in Italia

(oltre 200 specialità medicinali)



Derivati acido salicilico (N02BA):

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

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

Derivati dell'acido acetico e sostanze correlate (M01AB)

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 (M01AC)

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 (M01AE):

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

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

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

dexketoprofene (*Desketo*[®])

flurbiprofene (*Froben*[®])

acido tiaprofenico (*Surgamyl*[®])

Fenamati (M01AG):

acido mefenamico (*Lysalgo*[®])

Coxib (M01AH)

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 (M01AX):

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

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

nabumetone (*Artaxan*[®])

glucosamina (*Dona*[®])

benzidamina (*Tantum*[®])

diacereina (*Fisiodar*[®])

amtolmetina guacile (*Artromed*[®])

Associazioni con ac. acetilsalicilico (N02BA):

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*[®], ..)

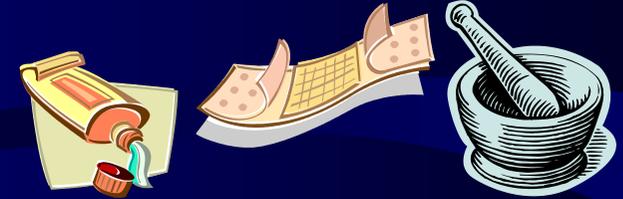
ac. acetil. + caffeina + alluminio ossido idrato (*Viamal*[®])

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 ungu.*[®], *Fastum gel*[®], *Lasonil CM*[®],.....), naproxene (*Naprosyn gel*[®],...), flurbiprofene (*Transact Lat cerotto*[®])

Derivati dell'acido acetico e sostanze correlate

diclofenac (*Voltaren Emulgel*[®] ...), felbinac (*Traxam ungu.*[®],...) bufexamac (*Viafen ungu.*[®]), 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 ungu.*[®], ...)

FANS: FARMACODINAMICA

- **Anti-infiammatoria**= inibizione COX
- **Antiaggregante**=acetilazione COX-1 piastriniche (PGI₂)
 - ✓ COXIBe salicilati non acetilati non hanno questa azione
 - ✓ Aspirina acetila irreversibilmente
- **Gastrolesività**= inibizione COX(PGE₂, PGI₂)
- **Nefrotossicità**= inibizione COX(PGI₂)
- **Rischio CV di tipo trombotico**= inibizione COX(PGI₂)

FANS: MECCANISMO D'AZIONE

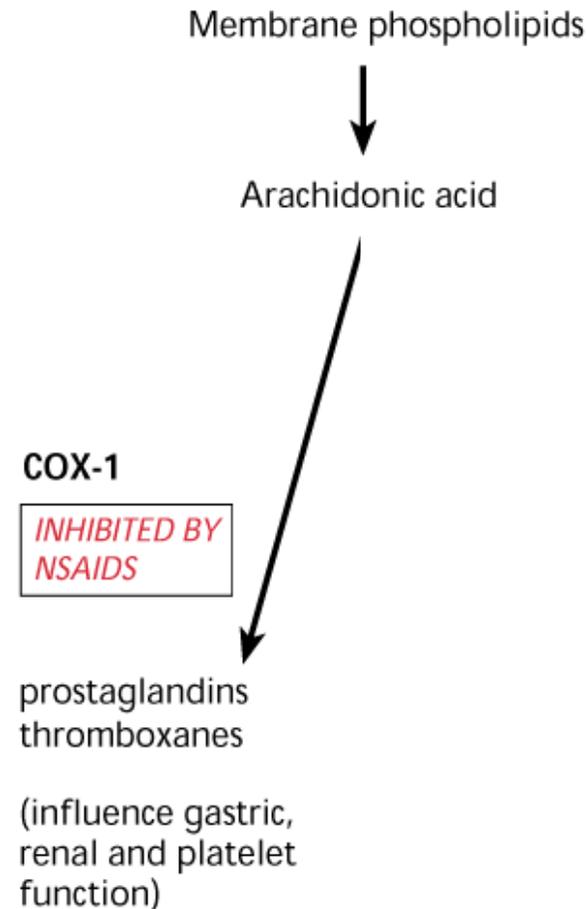
➤ Inibizione delle COX

✓ ↓ PG

✓ ↓ ROS, ATP

✓ ↓ stimolazione dei nocicettori

➤ Inibizione degli enzimi lisosomiali



EFFETTI DEI FANS

Effetto FARMACOLOGICO	Inibitori NON SELETTIVI COX	Inibitori PREFERENZIALI COX-2	
Analgesico	si	si	
Antipiretico	si	si	
Antinfiammatorio	si	si	
Intolleranza gastrica/ulcera	si	meno	
Anti-aggregante piastrinico	si	no	
Inibizione induzione parto	si	si	
Alterazioni della funzione renale	si	si	
Reazioni da ipersensibilità	si	si	

Classi di FANS

- **Salicilati** (aspirina, ac. Salicilico, diflunisal, olsalazina)
- **Derivati dell'anilina** (paracetamolo)
- **Derivati dell'acido propionico** (ibuprofene, ketoprofene, flurbiprofene, naprossene)
- **Derivati dell'acido acetico** (indometacina)
- **Derivati oxicam** (piroxicam)
- **COXIB** (celecoxib)

Salicilati

- I salicilati agiscono generalmente in virtù del loro contenuto di acido salicilico; solo alcuni effetti dell'aspirina dipendono dalla capacità di acetilare le proteine.
- 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 espletano la loro azione antidolorifica prevalentemente mediante meccanismi periferici.

Salicilati: effetti sulla coagulazione

- Effetto antiaggregante piastrinico duraturo: una dose di aspirina **raddoppia** il tempo di sanguinamento per 4-7 giorni
- A dosi basse (75-100 mg/die, es: Cardioaspirina, Aspirinetta) protegge dal rischio ischemico
- La terapia con aspirina andrebbe sospesa almeno 1 settimana prima degli interventi chirurgici



Salicilati: 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.
- L'assunzione di 4-6 cp (325 mg ciascuna) alla settimana sembra essere associata ad una riduzione del 50% dell'incidenza di tumore al colon. La COX-2 è molto espressa in questo tipo di cellule tumorali.

PARACETAMOLO (Acetaminofene, USA)

EFFETTI FAVOREVOLI

- **UTILIZZABILE NEGLI ANZIANI E NEI BAMBINI**
- Alta tollerabilità
- Debole inibitore delle COX
- Efficace alternativa all'ASA nei pazienti allergici
- Non ha effetti sulle piastrine

EFFETTI SFAVOREVOLI

- Debole o assente effetto antinfiammatorio
- Non è utilizzabile nell'artrite cronica o infiammazioni acute
- Necrosi epatica da overdose acuta (metabolita tossico reattivo)
- Interazione con l'alcol
- Rari danni renali

Epatotossicità da paracetamolo

- In Inghilterra questo farmaco è la più comune causa di avvelenamento intenzionale (circa 70.000 casi all'anno) e di insufficienza epatica acuta

Fagan E, Wannan G. Reducing paracetamol overdoses. BMJ 1996; 313: 1417-1418

- Nel settembre del 1998, a fronte di tale problema, le autorità sanitarie inglesi hanno limitato il numero di compresse che si possono acquistare in farmacia (32 per confezione) o al di fuori (16 per confezione)

Secretary of State for Health. Saving life: our healthier nation. London. Department of Health, 1999

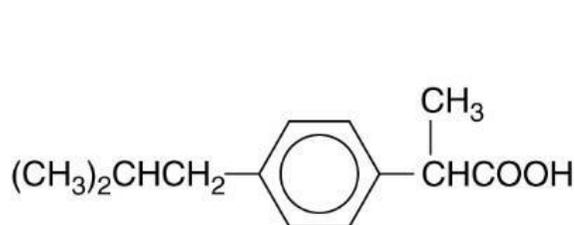
- Negli USA il paracetamolo è associato a più di 100.000 chiamate/anno a centri antiveleño, a 56.000 accessi a Pronto Soccorso, 26.000 ricoveri ospedalieri e 450 morti

BMJ 2002;325:678

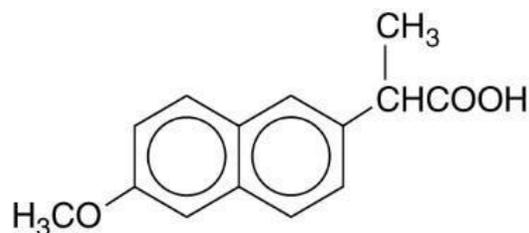
Inibitori selettivi delle COX-2: i COXIB

- I COXIB venivano indicati come antinfiammatori privi di rischio gastrointestinale. In realtà, la gastrolesività è solo lievemente diminuita rispetto ai FANS non selettivi
- Aumentato rischio cardiovascolare. La mancanza di effetto antiaggregante favorisce il rischio cardiovascolare (trombosi e infarto del miocardio) in soggetti predisposti!!!
- Diversi studi hanno nel tempo confermato la potenziale tossicità cardiovascolare dei COXIB.
- Unico in commercio in Italia CELECOXIB (celebrex)

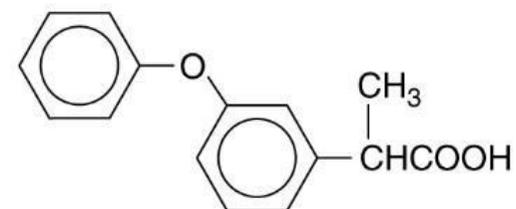
Derivati dell'acido propionico



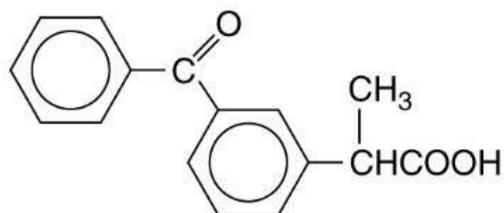
IBUPROFEN



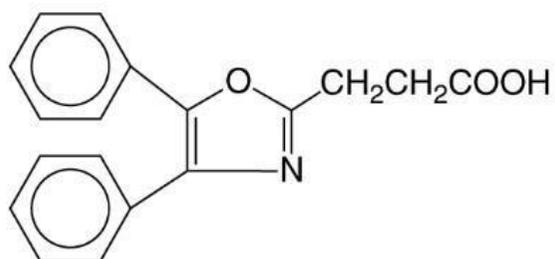
NAPROXEN



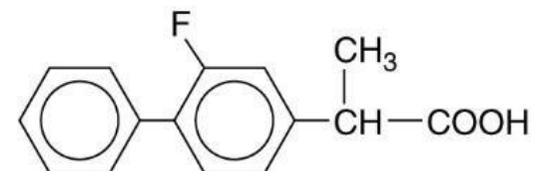
FENOPROFEN



KETOPROFEN



OXAPROZIN



FLURBIPROFEN

In commercio noti come

Ibuprofene (Moment, Brufen, Cibalgina 2...)

Naproxene (Aleve, Momendol, Naprosyn...)

Ketoprofene (Oki, Orudis, Artrosilene, Fastum, Flexen,...)

Furprofene (Dolex)

Flurbiprofene (Froben)

Oxaprozina (Walix)

DICLOFENAC (Voltaren, Dicloreum)

- Ha proprietà analgesiche, anti-infiammatorie e antipiretiche
- Più potente di indometacina, naproxene e altri FANS.
- E' indicato per le patologie infiammatorie croniche (es. artrite reumatoide, osteoartrite). DOSE: 100-200mg/die.
- Viene anche utilizzato come analgesico nel caso di lesioni muscolo-scheletriche, tendiniti, dolore postoperatorio e dismenorrea (50 mg).

KETOROLAC (Toradol)

- E' un potente analgesico, ma dalla moderata azione anti-infiammatoria.
- Viene utilizzato per via IM (30-90 mg) nella terapia del dolore post-operatorio come alternativa agli oppioidi.
- Viene somministrato oralmente (5-10 mg) nella terapia del dolore cronico.
- A differenza degli analgesici oppioidi non dà tolleranza, dipendenza e depressione respiratoria.

NIMESULIDE



- Buon rapporto di selettività COX2/COX1:maggiore tollerabilità gastrica
- Epatotossicità. L'EMEA raccomanda:
"...l'uso dei medicinali per uso sistemico contenenti nimesulide è limitato esclusivamente alle condizioni acute di: trattamento del dolore acuto e della dismenorrea primaria. [...]
- I medicinali per uso sistemico contenenti nimesulide non sono più prescrivibili per l'uso cronico del trattamento sintomatico dell'osteoartrite dolorosa."

Nota AIFA: **COME SCEGLIERE TRAI FANS**

- Le differenze nell'attività antinfiammatoria dei vari FANS sono modeste, ma vi possono essere considerevoli diversità nella risposta individuale del paziente.
- Circa il 60% dei pazienti è sensibile a ogni tipo di FANS; dei restanti, alcuni che non rispondono a un farmaco possono trovare giovamento con un altro.
- Un effetto analgesico si ottiene in genere in una settimana, mentre per un effetto antinfiammatorio completo servono spesso anche tre settimane. Se trascorso questo tempo non vi sono risultati, è bene tentare con un altro farmaco.

COME SCEGLIERE TRA I FANS

Svantaggi terapeutici dei principali FANS*

Frequenti i disturbi a carico del tratto gastro-intestinale superiore.

Assenza di effetto antipiretico.

Molto potente: dovrebbe essere usato solo dopo che farmaci meno tossici si sono dimostrati inefficaci.
Frequenti i disturbi a carico del sistema nervoso centrale.

Potenziale aumento del rischio di infarto miocardico e ictus.

Vantaggi terapeutici dei principali FANS

Basso costo; sicurezza ben conosciuta.

Minore irritazione gastrointestinale dell'acido acetil-salicilico.

Il lungo tempo di dimezzamento permette la somministrazione una o due volte al giorno.

Minore tossicità e migliore accettabilità in alcuni pazienti. Alcuni esperti considerano il *naproxene* uno tra i FANS più sicuri.

Irritazione gastrointestinale più bassa.

Salicilati:

- Acido acetilsalicilico
- Sali di salicilato
- Diflunisal

Acidi indolacetici:

- Indometacina
- Sulindac
- Tolmetina

Acidi propionici:

- Ibuprofene
- Fenoprofene
- Flurbiprofene
- Ketoprofene
- Naproxene
- Oxaprozin

Oxicami:

- Piroxicam
- Meloxicam

Fenamati:

- Acido mefenamico
- Acido meclofenamico

Inibitori della COX-2

- Celecoxib

Selettività dei FANS nei confronti di COX-1 e COX-2

- Relativamente selettivi per la COX-1:
 - Aspirina, piroxicam, indometacina
- Pressochè equipotenti su COX-1 e COX-2:
 - Diclofenac, flurbiprofene, naproxene
- Inibitori preferenziali COX-2:
 - Nimesulide, meloxicam, etodolac
- Inibitori selettivi COX-2:
 - Celecoxib, rofecoxib

Classificazione dei FANS

Farmacodinamica

- **Classe 1:** meccanismo competitivo semplice (es. Ibuprofene)
- **Classe 2:** meccanismo competitivo tempo-dipendente, lentamente reversibile (es. Indometacina, diclofenac e inibitori selettivi della COX-2)
- **Classe 3:** meccanismo competitivo tempo-dipendente, irreversibile (es. acido acetilsalicilico)

Classificazione dei FANS

Classe 1

Competono con l'AA per il legame al comune sito di ancoraggio nel canale idrofobico delle ciclo-ossigenasi e formano rapidamente un complesso enzima-inibitore (EI) facilmente dissociabile. Inibizione equipotente della COX-1 e della COX-2

Classificazione dei FANS

Classe 2

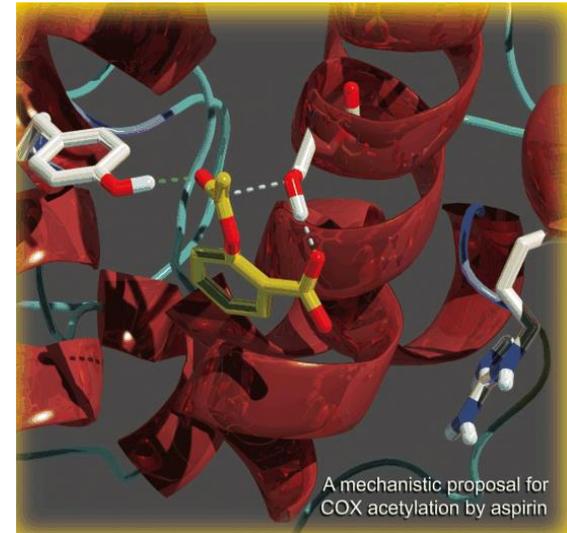
In una prima fase si legano rapidamente e reversibilmente all'enzima formando complessi EI ma, successivamente, se trattenuti sufficientemente nei due isoenzimi, provocano un cambio conformazionale della proteina che porta alla formazione di un complesso relativamente stabile. Questi inibitori, dunque, si dissociano molto lentamente. Gli inibitori selettivi delle COX-2 hanno questo comportamento solo nei confronti della COX-2, mentre risultano inibitori competitivi semplici della COX-1

Classificazione dei FANS

Classe 3

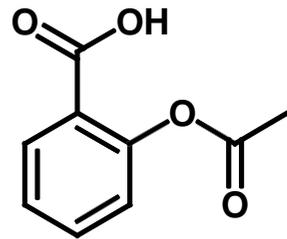
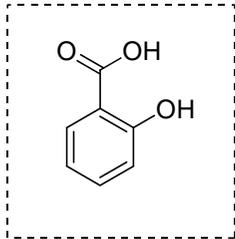


Acido acetilsalicilico



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

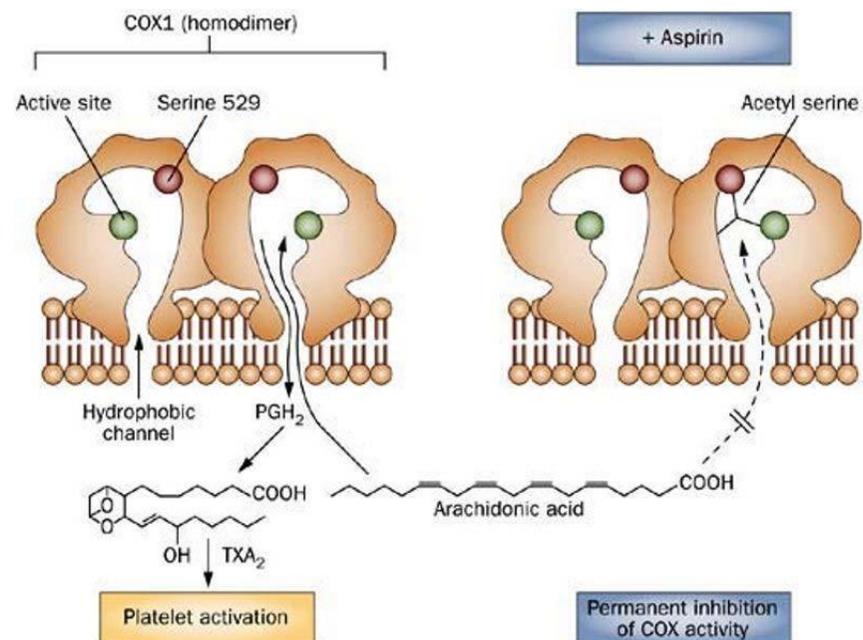
Salicilati



**Ac. ACETILSALICILICO
(Aspirina)**



- potente azione antinfiammatoria
- gastrolesività
- antiaggregante
- sindrome di Reye



ASPIRINA

L'aspirina è un farmaco efficace in diverse condizioni patologiche:

- **nelle infiammazioni**
- **nelle malattie cardiovascolari**
- **nel cancro del colon e del retto**
- **nel morbo di Alzheimer**



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

ASPIRINA

Papiro di Ebers 1500 a.c.
corteccia e foglie salice



Ippocrate V a.c. azione
analgesica della linfa
estratta dalla corteccia
del salice



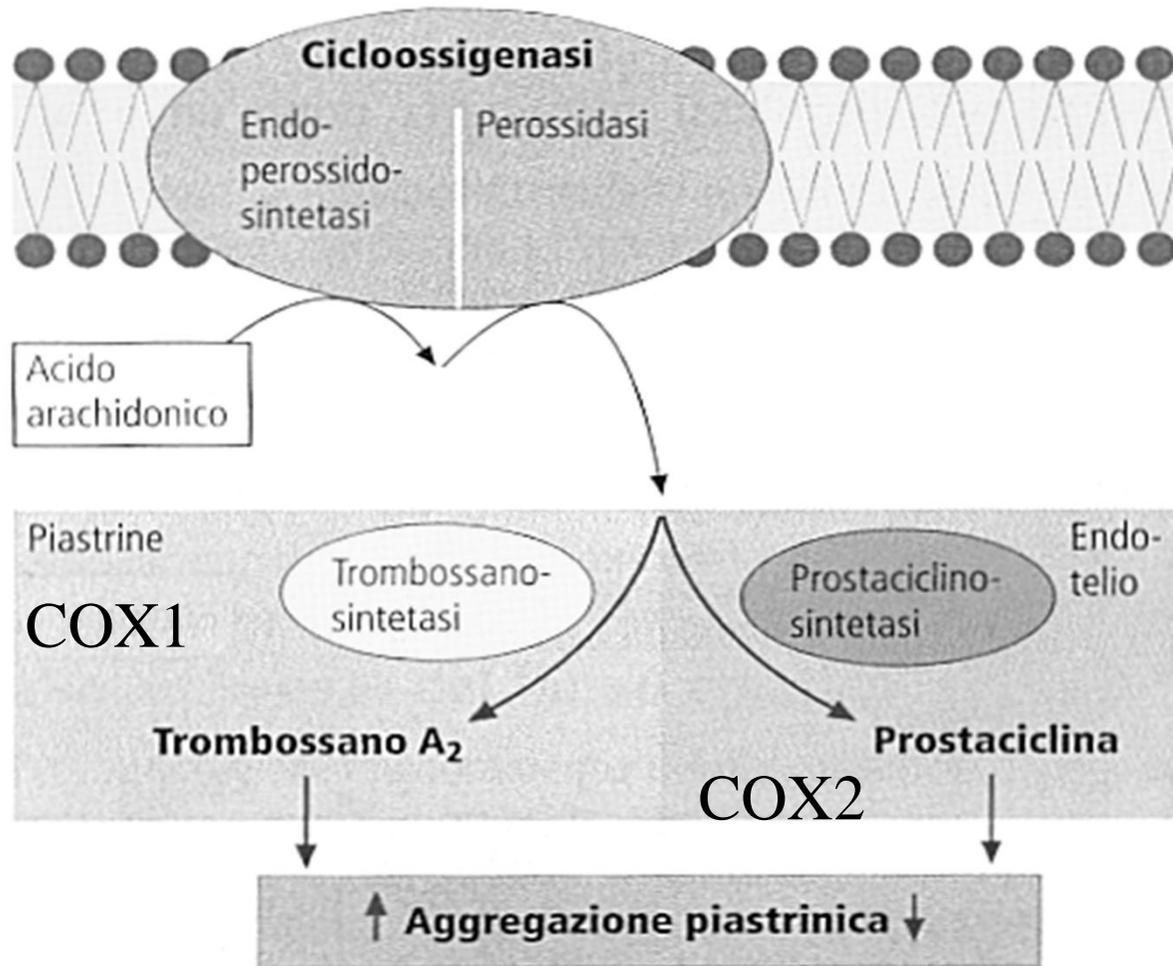
Reverendo Edward Stone, esperto botanico che assaggiò per caso, un pezzetto di corteccia di un salice, il sapore amaro gli fece ricordare quello della cinchona da cui veniva estratto chinino. Relazione (1763) alla Royal Society di Londra



Nei primi anni Cinquanta l'Aspirina è il farmaco più conosciuto al mondo per i disturbi più diffusi, dal raffreddore all'emicrania



Meccanismo di azione dell'Aspirina



L'ASA viene usata per ridurre l'incidenza di infarti cerebrali, miocardici ricorrenti e nel post infarto (dose giornaliera 75-100 mg) e nell'angina pectoris instabile.

EFFETTI TERAPEUTICI

Antalgico

dosi intorno a 500-1000 mg/die

- mialgie, nevralgie, dolori articolari

dolore postpartum ; dismenorrea

in associazione con gli analgesici oppioidi nella terapia del dolore neoplastico

non attivo sul dolore viscerale (coliche renali, intestinali, biliari)

Antiinfiammatorio

dosi intorno a 3 g/die

fasi iniziali di processi flogistici (artrite reumatoide, febbre reumatica)

Antipiretico

dosi intorno a 500-1000 mg/die

Antiaggregante piastrinico

dosi intorno a 100 mg/die

profilassi e trattamento delle malattie caratterizzate da iperaggregabilità piastrinica come coronaropatie, trombosi postoperatoria delle vene profonde

riduzione dell'incidenza di trombosi coronarica in pazienti a rischio di infarto del miocardio o in fase postinfartuale



EFFETTI COLLATERALI E CONTROINDICAZIONI DELL'ASPIRINA

Gastralgie, ulcere gastriche e intestinali

Sangue occulto nelle feci (asintomatico e se non riconosciuto può dare anemia)

Nausea e vomito (stimolazione dei chemorecettori della zona midollare)

Sanguinamento (attenzione a stati diipoprotrombinemia, emofilia, piastrinopatie)

Prolungamento del travaglio, aumento rischio di emorragie postpartum (sospendere il trattamento farmacologico prima del parto)

Nefropatie

Ipersensibilità (asma da leucotrieni)

Emato ed epatotossicità (agranulocitosi e disfunzionamento degli enzimi epatici)

Spiazzamento di farmaci legati alle proteine plasmatiche (attenzione durante le terapie con anticoagulanti orali e ipoglicemizzanti)

Insorgenza sindrome di Reye nei bambini con malattie virali (influenza, varicella) ⇒ lesioni epatiche e cerebrali. Al posto dell'aspirina somministrare il paracetamolo.

FANS

Acido acetilsalicilico (Aspirina® , Aspro® , Aspirinetta® , Bufferin® , Cardioaspirin® , Cemirit® , ecc)

Nimesulide (Antalgo® , Aulin® , Biosal® , Mesulid® , Sulidamor® , ecc.) Piroxicam (Feldene® , Oxicam® , Reumagil® , ecc.)

Ibuprofene (Algofen® , Brufen® , Antalfebal® , Antalgil® , Cibalgina due fast® , Momendol® , Synflex® , ecc.)

Diclofenac (Voltaren® , Novapirina® , Fenadol® , ecc.)

Indometacina (Imet® , Indoxen® , ecc.)

Paracetamolo (Efferalgan® , Levadol® , Panadol® , Tachipirina® , ecc.)

Celecoxib (Artilog® , Celebrex® , Solexa®)

Acido meclofenamico (Lenidor® , Meclodol®)

Fenilbutazone (Kadol®)

Etodolac (Lodine®)

Ketorolac (Lixidol® , Tora-dol® , Acular®)

Acido mefenamico (Lysalgo®)

Meloxicam (Leutrol® , Mobic®)

Flunoxaprofene (Priaxim®)

Indobufene (Ibustrin®)

Felbinac (Dolinac® , Traxam®)

Non causano la regressione del danno, ma possono arrestarne il progresso o diminuirne la velocità di propagazione.

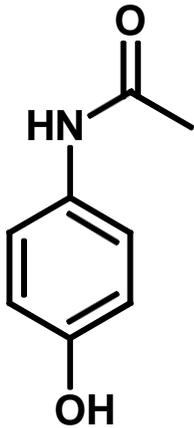
Classificazione dei FANS

Chimica

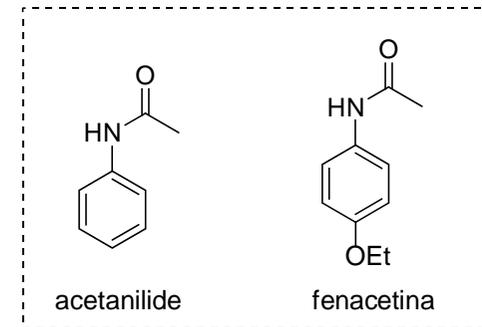
- para-Aminofenoli
- Salicilati
- Acidi arilalcanoici
- Acidi 2-propionici
- Acidi antranilici
- Acidi enolici (OXICAM)
- Coxib

para-Aminofenoli

analgesico-antipiretico



PARACETAMOLO
(Tachipirina)



Meccanismo antipiretico centrale (PGE)



NIMESULIDE

(Aulin®, Nimesulene®, Nimedex®)

Emivita effetto: 6-8 ore

Meccanismo d'azione:

- Inibizione della sintesi delle PGs; Buona selettività COX-2.
- Inibizione di anioni superossido (azione antiossidante).

Effetti:

- Antiinfiammatorio > FANS
- Analgesico
- Antipiretico

Effetti collaterali:

Aumento tempo di emorragia (< FANS)

Danno gastrico (< FANS ?)

Epatotossicità (?) (> FANS)



I PAZIENTI CHE DURANTE IL TRATTAMENTO CON NIMESULIDE PRESENTINO ALTERAZIONE DEI TEST DELLA FUNZIONE EPATICA E/O MANIFESTINO SINTOMI COMPATIBILI CON UN DANNO EPATICO (ANORESSIA, NAUSEA, VOMITO, ITTERO) DEVONO ESSERE ATTENTAMENTE MONITORIZZATI ED IL TRATTAMENTO DEVE ESSERE INTERROTTO. QUESTI PAZIENTI NON DEVONO PIU' ESSERE TRATTATI CON NIMESULIDE.

PARACETAMOLO (*Tachipirina*®, *Efferalgan*®...)

È un efficace analgesico e antipiretico ma ha solo un debole effetto antinfiammatorio (non è da considerarsi un FANS). E' in commercio in numerose associazioni con FANS (*Algoipirina*®, ...), antistaminici (*Triaminic*®, *Zerinol*®,...), vitamina C (*Tachiflu*®, ...), codeina (*Co-efferalgan*®, *Tachidol*®,..) altri analgesici (*Veramon*®, *Saridon*®,...). E' preferibile l'uso come singolo principio attivo (a parte insieme alla codeina per il dolore neoplastico)

Alle dosi terapeutiche consigliate è di solito ben tollerato e non si verificano danni gastrointestinali. **La dose terapeutica è di 325-1000 mg ogni 4-6 ore. Si consiglia di non somministrare più di 4 g al giorno**

Il più grave effetto tossico è la epatotossicità, dose dipendente, potenzialmente fatale. Può verificarsi nell'adulto dopo una dose singola di 10-15 g, ma anche a dosi inferiori. Raramente si osservano fenomeni epatotossici, da idiosincrasia, anche a dosi inferiori ai 4 grammi.

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)

DERIVATI INDOLICI INDOMETACINA

Rilevanti proprietà antinfiammatorie ed analgesico-antipiretiche. La tossicità spesso ne limita l'uso.

Rapidamente assorbita per via orale; 90% legata alle proteine plasmatiche; Emivita 2.5 h. Dose: 25 mg 2-3 cc/giorno.

Alta incidenza e gravità di effetti collaterali (G.I.: ulcere, anoressia, vomito e dolori addominali; Cefalea; vertigini; neutropenia e trombocitopenia)

Usata nella febbre refrattaria (m. di Hodgkin);

Chiusura del dotto arterioso nel neonato; Travaglio pretermine.

Artrite gottosa acuta
Osteoartrite anca
Spondilite anchilosante



SULINDAC (pro-drug)

Un po' meno tossico dell'indometacina. Indicazione simili a quelle degli altri FANS- Nuovo impiego nella terapia antitumorale in pazienti affetti da poliposi adenomatosa familiare



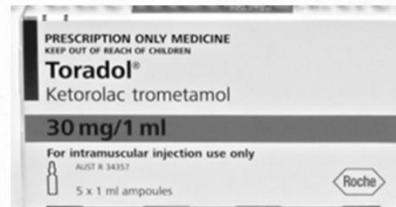
DERIVATI DELL'ACIDO ETEROARIL ACETICO

TOLMETINA

Efficacia comparabile all'aspirina; Meglio tollerata



KETORALAC



E' un potente analgesico; modesta azione antiinfiammatoria; E' utilizzato nel dolore post-operatorio (i.m. o ev) in alternativa agli oppioidi

Studi clinici: dolore post operatorio, Ketorolac 30 mg i.m (unica dose) effetto analgesico superiore a 6 mg di morfina o = a 12 mg di morfina.

Inizio analgesia Ketorolac = a morfina,

comparsa dell'effetto massimo piu' lento (2h) rispetto alla morfina

durata dell'effetto superiore (5-6h) rispetto alla morfina.

TORADOL®
KETOROLAC TROMETHAMINE



DICLOFENAC

Antiinfiammatorio (patologie reumatiche), analgesico (dolore post-operatorio, dismenorrea, infortuni a carico muscoloscheletrico).



Artrite reumatoide, Osteoartrite

DERIVATI DELL'ACIDO PROPIONICO



Ibuprofene (*Moment, Antalgin, Nurofen, Cibalgina*)
Ketoprofene (*Lasonil; Orudis, Oky*), Naproxene (*Naprosin, Momendol; Aleve, Synflex*), Fenoprofene

Effetti paragonabili a quelli di altri FANS,
intensita' minore degli effetti indesiderati



Non modificano gli effetti degli ipoglicemizzanti orali e
warfarin

Usati frequentemente per i sintomi da dismenorrea primaria



OXICAMICI

PIROXICAM

Equivalente ad aspirina, naproxene ed indometacina come antiinfiammatorio; Il vantaggio principale e' l'emivita lunga (singola dose giornaliera).

MELOXICAM

Ha anche selettivita' COX-2

Altri: ampiroxicam; droxicam; pivoxicam; lornoxicam; cinnoxiam, Tenoxicam.



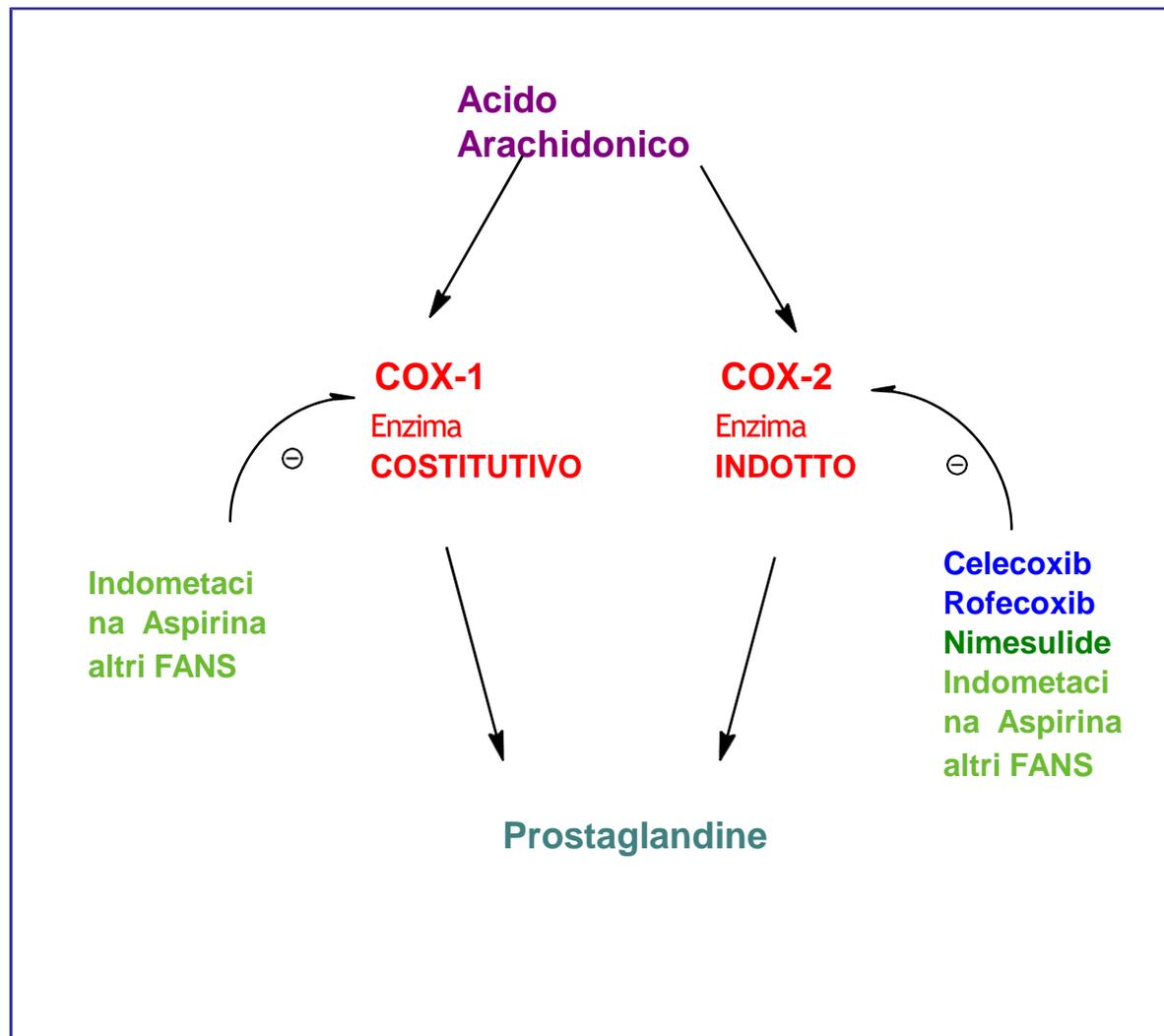
FELDENE FLASH
piroxicam 20mg

2 Tabletts

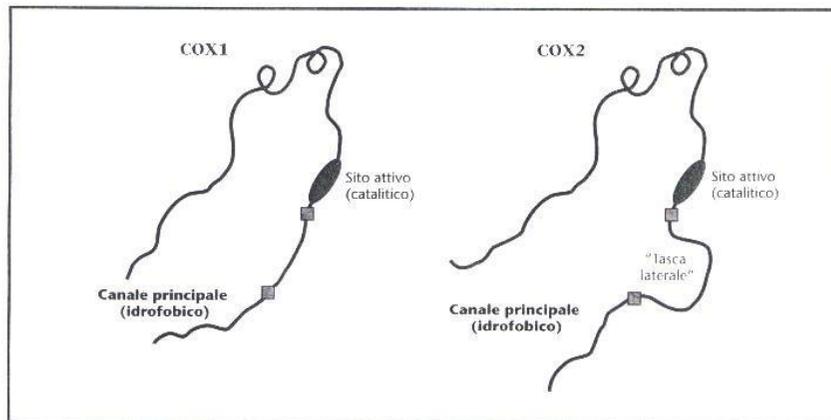
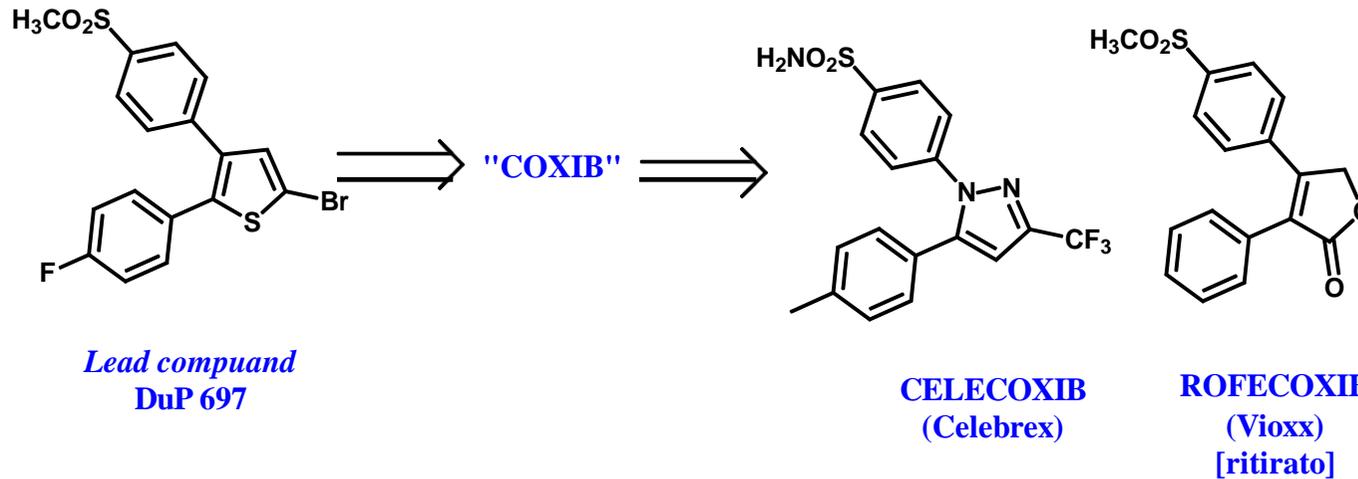
Artrite reumatoide
Osteoartrite
Spondilite alchilosante



FANS inibitori selettivi della COX-2



COXIB



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



Maggiore incidenza di infarto Severi effetti cardiovascolari

Quali sono gli effetti collaterali
e perché succedono?

Meccanismi di danno epiteliale da FANS

• AZIONI SISTEMICHE

- Inibizione della sintesi di prostaglandine
- Inibizione dei processi di rigenerazione tissutale e di cicatrizzazione

• AZIONI LOCALI

- Riduzione della secrezione e della viscosità del muco
- Riduzione della secrezione di bicarbonati
- Alterazione del flusso ematico mucosale
- Aumentata infiltrazione ed adesività dei PMN
- Penetrazione intracellulare con effetto tossico diretto

Svantaggi terapeutici dei principali FANS*

Frequenti i disturbi a carico del tratto GI superiore

Assenza di effetto antipiretico

Molto potente: dovrebbe essere usata solo dopo che farmaci meno tossici si sono dimostrati inefficaci

Frequenti i disturbi a carico del SNC

Potenziale aumento del rischio di infarto miocardico e ictus

Salicilati:

Acido acetilsalicilico
Sali di salicilato
Diflunisal

Acidi indolacetici:

Indometacina
Sulindac
Tolmetina

Acidi propionici:

Ibuprofene
Fenoprofene
Flurbiprofene
Ketoprofene
Naproxene
Oxaprozina

Oxicami:

Piroxicam
Meloxicam

Fenamati:

Acido mefenamico
Acido meclofenamico

Inibitori della COX-2

Celecoxib

Vantaggi terapeutici dei principali FANS

Basso costo; sicurezza ben conosciuta

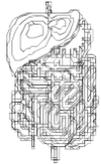
Minore irritazione GI rispetto all'*acido acetilsalicilico*

La lunga emivita permette la somministrazione una o due volte al giorno

Minore tossicità e migliore accettabilità in alcuni pazienti. Alcuni esperti considerano il *naproxene* uno tra i FANS più sicuri

Minore irritazione GI

REAZIONI AVVERSE DA FANS



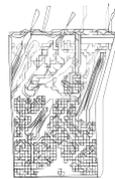
Apparato gastrointestinale: Sono le più frequenti e vanno da manifestazioni non gravi come la dispepsia a effetti seri come l'ulcera o l'emorragia gastrointestinale



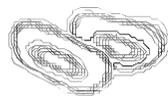
Renì: In corso di terapie prolungate e in pazienti a rischio o che assumono altri farmaci nefrotossici o che agiscono a livello renale (es. diuretici), si possono verificare nefropatie e insufficienza renale



Fegato: Si possono manifestare epatopatie dose-dipendenti e su base allergica anche indipendentemente dalla dose assunta



Allergie: In particolare con l'aspirina ma possono verificarsi con tutti i FANS (anche per via topica). I sintomi vanno dall'orticaria generalizzata, alla broncocostrizione all'edema angioneurotico. Raro lo shock anafilattico



Blocco dell'aggregazione piastrinica: Tendenza alle emorragie soprattutto aspirina



Età e apparato gastrointestinale



- Con l'aumentare dell'età si assiste ad una diminuita capacità della mucosa gastrica di resistere agli "insulti", anche nelle persone sane.
- Un certo numero di fattori risulta importante nella citoprotezione gastrica, tra questi il flusso ematico della mucosa, le prostaglandine, il glutathione, i bicarbonati, e la secrezione di muco diminuiscono con l'età.
- Queste modificazioni possono spiegare la ridotta capacità protettiva della barriera gastrica e l'aumento di rischio di ulcera peptica nell'anziano, in particolare in associazione con l'uso di FANS.

Fattori di rischio per lo sviluppo di ulcere gastroduodenali da FANS (NEJM 1999; 340:1988)

Fattori di rischio ben definiti

- Età avanzata
- Precedenti di ulcera
- Alte dosi, incluso l'uso di più di un FANS
- Concomitante uso di anticoagulanti
- Concomitante uso di corticosteroidi
- Gravi patologie sistemiche

Possibili fattori di rischio

- *Helicobacter pylori*
- Consumo di alcol
- Fumo



Conclusioni sulle epatopatie da FANS



- ✓ Il rischio di epatopatie da FANS è complessivamente molto basso, l'aumento di rischio negli utilizzatori di nimesulide è estremamente limitato.
- ✓ Le problematiche gastrointestinali, come visto in precedenza, sono decisamente più rilevanti.
- ✓ In ogni caso è bene prestare attenzione all'assunzione di FANS in soggetti con patologie epatiche.

Reazioni renali da FANS - 1 -



- 1-5% dei pazienti che utilizzano FANS sviluppano alterazioni elettrolitiche (ritenzione di sodio e più raramente di potassio) e/o ritenzione di fluidi (edemi, aumento di peso).
- 0,5-1% dei pazienti con fattori di rischio per patologie renali (es. insufficienza cardiaca congestizia, cirrosi epatica, ipertensione, sepsi, diabete, insufficienza renale cronica, utilizzatori di diuretici o di farmaci nefrotossici quali aminoglicosidi o mezzi di contrasto) sviluppano insufficienza renale acuta reversibile. I pazienti anziani sono a maggiore rischio per la possibile ridotta funzionalità renale causata dall'età (es. il 50% degli ultraottantenni ha un 50% di riduzione della funzionalità renale).

Reazioni renali da FANS - 2 -



- Più rare sono reazioni quali la sindrome nefrotica con nefrite interstiziale o la necrosi papillare.
- Il rischio di insufficienza renale cronica, in pazienti trattati giornalmente con FANS, è due volte più alto rispetto ai non utilizzatori. Il rischio aumenta notevolmente (16,6 volte) nei pazienti con età >65 anni. Questi dati derivano però da un singolo studio e necessitano di conferma.
- Tra i FANS l'indometacina è quello più nefrotossico in quanto è il più potente inibitore delle PG renali (l'aspirina è il meno potente inibitore)
- In ogni caso tutti i FANS possono dare danno renale e sono da evitare nei pazienti con malattia renale attiva.



Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS)



Sono un ampio gruppo di farmaci, chimicamente differenti tra di loro, che hanno come meccanismo d'azione comune l'inibizione della sintesi delle prostaglandine.



Conclusioni finali sui FANS

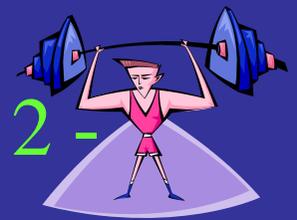


- I FANS danno effetti avversi su molti organi ed apparati, ma le emorragie digestive rappresentano il rischio maggiore per numerosità e gravità.
- Per diminuire i rischi di ADR da FANS si deve:
 1. Somministrare i FANS meno rischiosi al minimo dosaggio utile per il minor tempo possibile;
 2. Evitare co-medieazioni pericolose (es. antiaggreganti, anticoagulanti, steroidi, ecc.), alcool e fumo;
 3. Valutare attentamente i fattori di rischio del paziente.

FANS e traumi correlati all'attività sportiva - 1 -



- I traumi sportivi sono frequentemente trattati con FANS sulla base del loro meccanismo d'azione. Tuttavia, non sempre gli studi clinici controllati supportano tale uso.
- Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia dei FANS nella traumatologia sportiva anche se mancano i dati per stabilire in quali tipi di traumi siano più o meno efficaci.
- In alcuni studi i FANS non si sono dimostrati più efficaci dell'immobilizzazione o della fisioterapia.
- Sono necessari ulteriori studi, ben condotti, per chiarire la reale utilità dei FANS nella traumatologia sportiva e in particolare per quali tipi di trauma.



FANS e traumi correlati all'attività sportiva - 2 -

- L'uso dei FANS per via topica, nel trattamento dei traumi sportivi minori e localizzati, presenta dei vantaggi in quanto si evitano gli effetti avversi sistemici (non si evitano però le reazioni allergiche) e si ottiene comunque un'efficace azione locale (come dimostrato da alcuni studi, anche se pochi e con scarsa numerosità, condotti ad esempio sulle epicondiliti laterali croniche e nelle tendiniti).
- In conclusione, pur con i limiti sopra evidenziati, si può affermare che i FANS sono efficaci nel controllare il dolore acuto e nel ridurre l'infiammazione dopo un trauma sportivo.
- La terapia con FANS non dovrebbe eccedere i 14 giorni, l'eventuale terapia addizionale dovrebbe essere decisa dopo attenta valutazione dei benefici ottenuti.

FANS e traumi correlati all'attività sportiva - 3 -



In ogni caso i FANS non dovrebbero mai essere utilizzati come unica terapia dei traumi sportivi, ma come una componente di un piano terapeutico articolato che deve includere: il riposo, la riabilitazione motoria, la revisione dell'attività sportiva, la moderazione nella ripresa dell'attività fisica, appropriati allenamenti, ecc.

Analgesici (non oppioidi) senza azione antinfiammatoria

- Imidazolo salicilato (*Selezen*[®])
- Metamizolo (*Novalgina*[®])
- Propifenazone + caffeina (*Sedol*[®])
- Propifenazone + oxolamina (*Uniplus*[®])
- Propifenazone+butabital+caffeina (*Optalidon*[®])
- Viminolo (*Dividol*[®])
- Nefopam (*Nefam*[®], *Oxadol*[®])
- **Paracetamolo**

	ANALGESICI NON OPPIOIDI	Dose media giornaliera	Dose max/24 h	Commenti	
	Paracetamolo	1,2 g	2-3 g	Ridurre la dose massima del 50-75% se insufficienza epatica o abuso di alcool.	
FANS	Ketoprofene	150 mg	200 mg	Maggiore rischio di gastrolesività nel paziente anziano. Cautela/controindicazione Nelle patologie allergiche. Possono peggiorare la funzionalità renale.	FANS a media tossicità gastrolesiva
	Diclofenac	150 mg	150 mg		FANS a media tossicità gastrolesiva
	Nimesulide	100 mg	200 mg max 15 gg di terapia		Maggiore rischio epatotossico rispetto agli altri antinfiammatori
	Ibuprofene	1.200 mg	1.800 mg		FANS a bassa tossicità gastrolesiva
	Naprossene	1.000 mg	1.000 mg		FANS a bassa tossicità gastrolesiva