

FARMACOLOGIA DELL'INFIAMMAZIONE. I FANS

LIBERAZIONE DELL'ACIDO ARACHIDONICO DAI FOSFOLIPIDI DI MEMBRANA

- 1) Nella maggior parte dei casi, stimoli fisiologici su recettori accoppiati a proteine G che attivano le fosfolipasi (A₂, C e D)
- 2) In alcuni casi, stimoli fisiologici che attivano PLC o producono aumenti della [Ca²⁺]_i che possono attivare le fosfolipasi
- 3) Rilascio di acido arachidonico esterificato da LDL
- 4) Stimoli fisici come shear stress e ischemia

LE FOSFOLIPASI CHE LIBERANO ACIDO ARACHIDONICO

- FOSFOLIPASI A₂

idrolizza legame esterico sn-2 della fosfatidilcolina e libera AA; bloccata da lipocortina-1; è la via maggioritaria in quasi tutti i tessuti

-FOSFOLIPASI C

forma inositolo e 1,2digliceride da cui origina AA per azione di di- e monogliceride lipasi; in piastrine attivate da trombina, >50% AA liberato via PLC

-FOSFOLIPASI D

inizia cascata di eventi a partire da fosfatidil etanolamina

LE FOSFOLIPASI A₂

Forma extracellulare di 14 kD: secreta da cellule infiammatorie stimulate da citochine; attiva sulla stessa cellula che l'ha secreta e su contigue, inibita da glucocorticoidi via lipocortina-1

Forma citoplasmatica di 85 kD: traslocata alla membrana da aumenti della $[Ca^{2+}]_i$; non inibita dalla lipocortina-1

METABOLISMO ENZIMATICO DELL'ACIDO ARACHIDONICO VIA PGH SINTASI

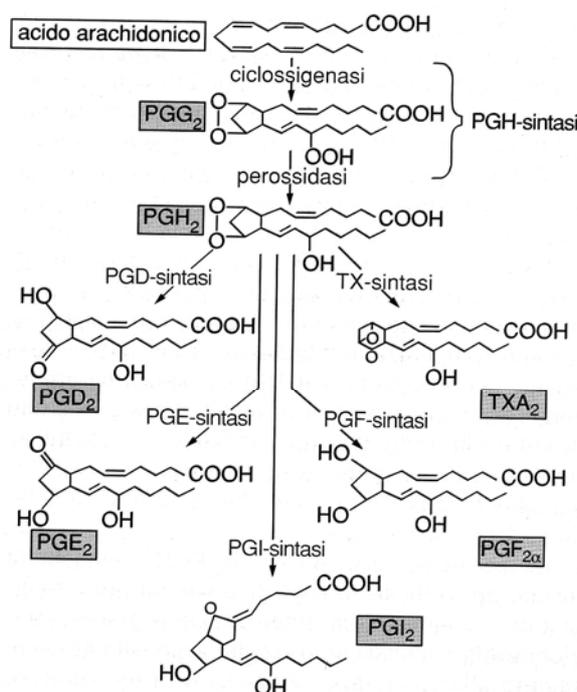


Fig. 36.3. Via metabolica della PGH sintasi e formazione di prostanoidi. Le due attività enzimatiche della PGH-sintasi catalizzano la trasformazione dell'acido arachidonico in PGH_2 . La PGH_2 viene metabolizzata in trombossano (TXA_2), prostaciclina (PGI_2) e prostaglandine (PGD_2 , PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$) da specifiche sintasi.

PGH SINTASI

Unica proteina dotata di due attività enzimatiche: ciclo-ossigenasica che porta a PGG_2 e perossidasica che riduce PGG_2 a PGH_2

Due isoforme di PGH sintasi

PGH sintasi-1: controlla la sua stessa espressione genica e va incontro ad inattivazione suicida

Bloccata da FANS in modo reversibile (ibuprofen, piroxecam, sulindac) o irreversibile (aspirina)

Aspirina acetila Ser-529 che provoca un ingombro sterico per l'accesso del substrato al sito ciclo-ossigenasico

PGH sintasi-2: in cervello, testicoli, prostata e rene; è inducibile in monociti, fibroblasti e cellule endoteliali stimolati da IL-1, LPS, PDGF: sarebbe responsabile di edema, vasodilatazione e algesia in processi infiammatori
Bloccata da FANS e, in alcuni tipi cellulari, da glucocorticoidi.

METABOLISMO ENZIMATICO DELL'ACIDO ARACHIDONICO VIA 5-LIPOSSIGENASI

Porta alla formazione di leucotriene A₄ (eossido instabile) che è trasformato in LTB₄ (potente chemotattico) e in LT sulfidopeptidici (potenti costrittori muscolatura liscia vasale e bronchiale: rilevanza in patogenesi di asma)

Presente in globuli bianchi, viene traslocato alla membrana plasmatica da aumenti della Subisce inattivazione suicida

Insensibile a FANS, bloccabile da composti "redox" (fenidone), da composti che legano il Fe nel sito attivo (derivati ac idrossiamico come zileuton), da competitori sul sito attivo (derivati metossitertaidropirano)

METABOLISMO NON ENZIMATICO DELL'ACIDO ARACHIDONICO

Perossidazione lipidica catalizzata da radicali dell'ossigeno, porta alla formazione di isoprostani

8-epi-PGF₂α è potente vasocostrittore renale e coronarico

Misurazione urinaria è indice di perossidazione lipidica in vivo

Importanti nella patogenesi di aterosclerosi

METABOLISMO TRANSCELLULARE

PGH₂ e LTA₄ sono in parte liberati nello spazio extracellulare e possono essere utilizzati da altre cellule a formare eicosanoidi attivi

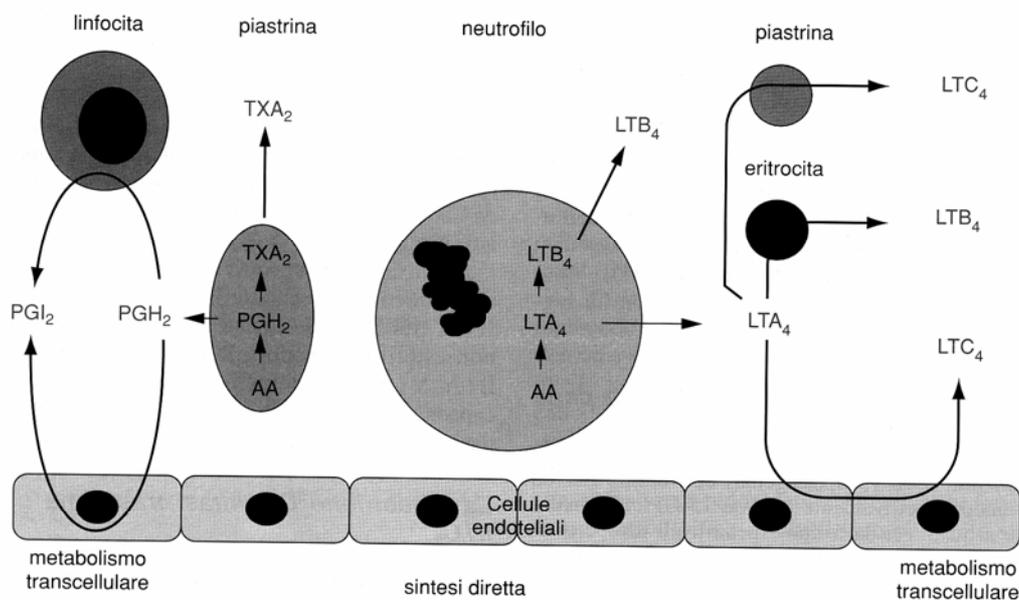


Fig. 36.7. Interazioni tra cellule del sangue e della parete vasale nella formazione di prostanoidei e leucotrieni. Le piastrine ed i neutrofilii (cellule generatrici) una volta attivate possiedono i sistemi enzimatici necessari per sintetizzare TXA₂ e LTB₄. Allo stesso tempo, PGH₂ e LTA₄ sono liberati nell'ambiente extracellulare. Qui possono essere utilizzati da altre cellule (cellule accettrici) che non necessitano di essere attivate ma che possiedono enzimi quali la PGI-sintasi (cellule endoteliali e linfociti), la LTA₄-idrolasi (globuli rossi) e la LTC₄-sintasi (piastrine e cellule endoteliali) che portano alla formazione di PGI₂, LTB₄ e LTC₄. In questo modo i linfociti, che possiedono una scarsa attività PGH sintasica, possono produrre PGI₂ mentre i globuli rossi, le piastrine e le cellule endoteliali, che non possiedono 5-lipossigenasi, possono produrre LTB₄ e LTC₄.

RECETTORI DEI PROSTANOIDI

Sono tutti accoppiati a proteine G

Tab. 36.6. Classificazione dei recettori dei prostanoidi.

Tipo	Sottotipo	Agonista	Antagonista	Meccanismo di trasduzione del segnale
DP		BW245C, ZK110841, RS93520, SQ27986	BWA868C, AH6809	↑ cAMP
EP	EP ₁	17-Ph- ω -PGE ₂ , iloprost ^a , sulprostone ^b	SC19220, AH6809	↑ IP ₃ /DAG/Ca ²⁺
	EP ₂	butaprost, AH13205, misoprostolo, AY23626 ^c	AH6809 ^d	↑ cAMP
	EP ₃	Enprostil, GR63799, sulprostone, misoprostolo, AY23626	ND	↓ cAMP ↑ IP ₃ /DAG/Ca ²⁺
	EP ₄	ND	AH22921, AH23848 ^e	↑ cAMP
FP		Fluprostenolo, cloprostenolo, latanoprost	ND	↑ IP ₃ /DAG/Ca ²⁺
IP		Cicaprost, octimibate, iloprost	ND	↑ cAMP
TP		U46619, U44069, STA ₂ , IBOP, AGN192093	GR32191, sulotroban ifetroban, daltroban	↑ IP ₃ /DAG/Ca ²⁺

cAMP = AMP ciclico; DAG = diacilglicerolo; IP₃ = inositoltrifosfato; ND = non disponibile

^ailoprost è un agonista parziale per il recettore EP₁, mentre è un agonista pieno per il recettore IP; ^bsulprostone è agonista più potente per il recettore EP₃; ^cmisoprostolo ed AY23626 sono entrambi anche agonisti del recettore EP₃; ^dAH6809 è anche antagonista dei recettori EP₁ e DP; ^eAH22921 ed AH23848 sono anche antagonisti del recettore TP.

RECETTORI DEI LEUCOTRIENI

Recettori per Leucotrieni B₄: OH-LTR: attiva PLC

induce chemiotassi, adesione, aggregazione e attivazione PLMN

in linfociti stimola proliferazione e rilascio citochine

" " " sulfidopeptidici: Cys-LTR

causa aumento permeabilità (venule), contrazione musc liscia vasi e bronchi

ATTIVITA' BIOLOGICHE DEGLI EICOSANOIDI

Tab. 36.1. Attività biologiche dei principali eicosanoidi ed isoprostani.

Eicosanoide	Sede di produzione	Risposte biologiche
TXA₂	Piastrine, polmone, corticale renale	↑ aggregazione e degranulazione piastrinica ↑ tono della muscolatura liscia vasale e bronchiale ↓ flusso ematico renale e filtrazione glomerulare
PGE₂	Monociti, midollare renale, ipotalamo timo	↓ tono della muscolatura liscia; secrezione gastrica ↓ liberazione di neurotrasmettitori del SN autonomo ↓ lipolisi negli adipociti ↓ soglia del dolore ↑ diuresi, natriuresi ↑ temperatura corporea ↑ regolazione della differenziazione linfocitaria
PGF_{2α}	Utero, midollare renale, piastrine	↑ tono della muscolatura liscia ↑ luteolisi
PGI₂	Vasi, corticale renale	↓ tono della muscolatura liscia aggregazione piastrinica ↑ flusso ematico renale e filtrazione glomerulare
LTC₄	Monociti, eosinofili	↑ tono della muscolatura liscia vasale e bronchiale ↑ permeabilità vasale
LTB₄	Monociti, neutrofili	↑ aggregazione, degranulazione e chemiotassi dei polimorfonucleati neutrofili
8-iso-PGF_{2α}	Membrane cellulari LDL	↑ aggregazione piastrinica ↑ tono della muscolatura liscia vasale ↑ proliferazione delle cellule muscolari lisce

FANS

Caratteristiche comuni

- | | |
|------------------------------|--|
| 1- Inibizione COX | Irreversibile/reversibile
Tessuto specificità. Acetaminofene SNC
COX1/COX2 |
| 2- Effetto analgesico | Da inibizione periferica (altera soglia di attivazione dei terminali sensitivi periferici) e in minima parte centrale
Efficacia su dolore infiammatorio o postchirurgico |
| 3- Effetto antipiretico | Dissipazione calore (sudorazione) dovuta a inibizione produzione PGE2 (cAMP) in area preottica indotta da IL-1 e TNF |
| 4- Effetto antiinfiammatorio | inibizione produzione mediatori |
| 5- Effetto antiaggregante | Alterazione equilibrio piastrine/endotelio–TXA2/PGI2
Le piastrine producono TXA2 che potenzia l'aggregazione piastrinica e cellule endoteliali producono prostacicline (PGI2) antiaggreganti piastriniche; quando COX è inibita non vengono prodotti né TXA2 né PGI2. Il risultato finale nel 80% dei casi è riduzione dell'aggregazione piastrinica (effetto antitrombotico) e prolungamento del tempo di sanguinamento (visibile come ecchimosi e facilità alle emorragie nasali) |
| 6- Effetti gastrolesivi | riduzione produzione del muco che protegge le cellule gastriche dall'azione corrosiva del HCl
ipersecrezione acida |

alterazione microcircolo (alterazione del normale funzionamento del microcircolo capillare che causa riduzione dell'apporto di ossigeno e nutrienti alle cellule gastriche)

- 7- Effetti antidiuretici ritenzione idrica da riduzione flusso renale (normalmente PGE2 causa vasodilatazione che si oppone agli effetti del sistema ortosimp/angiotensina) Si manifesta generalmente come gonfiore alle caviglie ma può dare sintomi molto più gravi in pazienti con scompenso cardiaco
- 8- Effetti su utero riduzione motilità: blocco crampi e dismenorrea (PG sintetizzate da endometrio)

FANS

Tab. 36.2. Meccanismo d'azione ed usi terapeutici delle principali classi chimiche di farmaci antiflogistici non steroidei.

Classe chimica Nome generico	Principali usi terapeutici	Meccanismo d'azione
Salicilati Acido salicilico Diffusinal Acido acetil salicilico (ASA)	<i>Analgesico</i> : affezioni infiammatorie dell'apparato muscolo-scheletrico, sindromi dolorose vertebrali e cervicali, nevralgie, sciatalgie, radicoliti, nevralgie cervicobrachiali e trigeminali, cefalee ed emicranie, mal di denti, affezioni neoplastiche, sindromi dolorose post-traumatiche e post-operatorie, dismenorrea, sintomi influenzali e da raffreddamento; <i>Antinfiammatorio</i> : reumatismo articolare acuto, artrite reumatoide; <i>Antiaggregante piastrinico</i> (l'acido acetil salicilico ma non l'acido salicilico)	<i>Acido salicilico</i> : debole inibitore di PGHS-1 e PGHS-2; alte concentrazioni <i>in vitro</i> inibiscono l'attivazione del fattore di trascrizione NF- κ B; <i>ASA</i> : inibitore irreversibile della PGHS-1 e PGHS-2; <i>in vitro</i> risulta più potente verso la PGHS-1 rispetto alla PGHS-2
Derivati pirazolonici Fenilbutazone Aminopirina Sulfipirazone	<i>Antinfiammatorio</i> : artrite reumatoide e malattie del collagene; <i>Antipiretico-Analgesico</i> : sintomatologia del raffreddore e sindromi influenzali; <i>Antiaggregante piastrinico, uricosurico</i> (sulfipirazone)	Deboli inibitori delle PGHS
Derivati para-aminofenolici Acetaminofene o Paracetamolo	<i>Antipiretico, Analgesico ma con debolissima attività Antinfiammatoria</i> (è usato come sostituto dell'ASA o in associazione ad esso)	Sconosciuto: debole inibitore delle PGHS
Derivati dell'acido propionico Fenoprofene Flurbiprofene Ibuprofene Chetoprofene Naproxen Oxaprozin	<i>Antinfiammatorio</i> : antireumatico nell'artrite reumatoide, osteoartrosi, periartriti, lombalgie, sciatalgie e radicolo-nevriti, fibrosi, miositi, tenosinoviti <i>Analgesico</i> : in varie forme dolorose (tra cui la dismenorrea e la cefalea) <i>Antipiretico</i>	Inibitori non selettivi della PGHS-1 e della PGHS-2
Derivati dell'acido acetico Diclofenac sodico Etodolac Indometacina Chetorolac Nabumetone (<i>pro-farmaco, metabolita attivo: acido 6-metossi-2-naftilacetico</i>) Sulindac (<i>pro-farmaco; metabolita attivo: sulindac solfuro</i>) Tolmetina	<i>Antinfiammatorio</i> : artrite reumatoide ed osteoartrosi <i>Analgesico-Antipiretico</i>	Inibitori non selettivi della PGHS-1 e della PGHS-2 Diclofenac ed Etodolac: inibitori preferenziali della PGHS-2
Fenamati (acidi antranilici) Meclofenamato sodico Acido mefenamico Acido flufenamico	<i>Antinfiammatorio</i> <i>Analgesico</i> : malattie reumatiche, affezioni dell'apparato muscolo-scheletrico e dismenorrea <i>Antipiretico</i>	Inibitori non-selettivi della PGHS-1 e della PGHS-2
Oxicam derivati Piroxicam Cinnoxicam Droxicam Tenoxicam Meloxicam	<i>Antinfiammatorio</i> : artrite reumatoide ed osteoartrosi <i>Analgesico-Antipiretico</i>	Inibitori non selettivi della PGHS-1 e della PGHS-2 Meloxicam: Inibitore preferenziale della PGHS-2
Derivati dell'acido butirrico Indobufene	<i>Antiaggregante piastrinico</i>	Inibitore preferenziale della PGHS-1
Sulfonanilide derivati Nimesulide	<i>Antinfiammatorio</i> : artrite reumatoide ed osteoartrosi <i>Analgesico-Antipiretico</i>	Inibitore preferenziale della PGHS-2

Tab. 36.3. Dipendenza dall'inibizione di PGHS-1/PGHS-2 dei principali effetti collaterali dei FANS.

Effetti	PGHS-1	PGHS-2
Tossicità gastrointestinale	✓	?
Nefrotossicità	✓	?
Complicanze emorragiche	✓	-
Interazioni farmacodinamiche con farmaci antipertensivi	✓	?

il Celebrex, è stato di recente approvato in alcuni paesi) e l'L-745,337 (un suo derivato, il Vioxx, è stato di recente approvato in alcuni paesi). All'inizio, gli inibitori della classe II si legano rapidamente e reversibilmente all'enzima formando complessi (EI) ma, successivamente, se trattenuti nel sito di ancoraggio dei due isoenzimi per un tempo sufficiente, provocano un cambiamento conformazionale della proteina che porta alla lenta formazione di un complesso relativamente stabile (EI*). Una volta legati all'enzima in tal modo, questi inibitori si dissociano dal sito attivo solo molto lentamente. Gli inibitori selettivi della COX-2

Tab. 36.4. Classificazione dei farmaci antinfiammatori non steroidei in base al meccanismo d'inibizione delle PGH-sintasi (Smith W. L. e DeWitt D. L., Semin Nephrol 15:179-194, 1995).

Classe I. Meccanismo competitivo semplice	
Ibuprofene Piroxicam Sulindac solfuro Naproxen Acido-6 metossi-2-naftil acetico (6-MNA) Acido flufenamico Acido mefenamico	$E + I \rightleftharpoons EI$
Classe II. Meccanismo competitivo tempo-dipendente, lentamente reversibile	
Indometacina Flurbiprofene Acido meclofenamico Diclofenac DuP 697 NS-398 L-745,337 SC 58125	$E + I \rightleftharpoons EI \rightleftharpoons EI^*$
	} inibitori selettivi delle PGHS-2
Classe III. Meccanismo competitivo tempo-dipendente, irreversibile	
Acido acetil salicilico	$E + I \rightleftharpoons EI \rightarrow EI^*$
E = enzima I = inibitore EI = complesso enzima-inibitore rapidamente reversibile EI* = complesso enzima-inibitore lentamente reversibile o irreversibile	

CLASSIFICAZIONE E CARATTERISTICHE DEI FANS

1- SALICILATI

Ac salicilico, ac acetilsalicilico (aspirina), olsalazina, sulfasalazina

Analgesico:	+++ periferico
Antipiretico:	+++; aumenta anche consumo O ₂ e metabolismo ⇒ dosi tox causano iperpiresi
Antiinfiammatorio	+++
Gastrolesività	+++
CNS	eccitazione ⇒ depressione Tinnito e ipoacusia reversibili (vasocostrizione?)
Respiro	+++ per effetti diretti ed indiretti Stimolazione diretta dei centri del respiro Effetti indiretti: uncoupling respiratorio causa iperproduzione CO ₂ ⇒ iperventilazione che compensa iper-pCO ₂ (attenzione a farmaci depres. resp) A dosi tox: depressione diretta + iperproduzione CO ₂ periferica ⇒ acidosi respiratoria.
Sist cardiovascolare	Alte dosi (art reumatoide) ⇒ ritenzione idrica e aumento vol plasmatico ⇒ aumento lavoro ⇒ pericolo in scompenso
Fegato	Epatotossicità dose-dip in pz con malattie connettivali ⇒ epatomegalia reversibile Grave epatotossicità e encefalopatia in sindrome di Reye Controindicati in bambini con morbillo o influenza
Rene:	ritenzione idrica Ac urico: bassi dosi (< 2 g/d). ritenzione; 2-4: no effects; > 5 uricosuria
Sangue:	raddoppia tempo di sanguinamento (per 4-7 d)
Metabolismo:	uncoupling di fosf/ox Iperglicemia da glicogenolisi (alte dosi) Bilancio azotato negativo
Endocrino:	stimolaz corteccia surr (a dosi molto alte)
Gravidanza	?
Usi terapeutici	
Antipiresi	
Analgesia	
Artrite reumatoide	
Profilassi antitrombotica (basse dosi)	

FANS

2- DERIVATI PARAAMINIFENOLICI

Acetaminofene (paracetamolo): metabolita attivo di fenacetina (Tylenol, Tachipirina)

Analgesico:	+++
Antipiretico:	+++
Antiinfiammatorio:	+/- (no az su PMNL)
Tossicità:	epatica anche grave

3- INDOMETACINA, SULINDAC, ETODOLAC Indocin, Clinoril, Lodine

Analgesico:	++++
Antipiretico:	++++
Antiinfiammatorio:	++++ (no az su PMNL)
Tossicità:	grave e frequente: gastro, CNS (cefalea 50%, vertigini, confusione), ematopoietica (neutro-trombocitopenia)

4- FENAMATI

acido mefenamico, meclofenamico, flufenamico, tolfenamico, etofenamico

Analgesico:	++++
Antipiretico:	++++
Antiinfiammatorio:	++++ (no az su PMNL)
Tossicità:	gastro 25%

5- DICLOFENAC, TOLMETIN, KETOROLAC

Voltaren, Tolectin, Toradol

Analgesico:	++
Antipiretico:	++
Antiinfiammatorio:	+++++
Tossicità:	gastro

6- DERIVATI DELL' ACIDO PROPRIONICO

Ibuprofen, Naproxene, Fenoprofene, Ketoprofene, Flurbiprofene, Oxaprozina

Analgesico:	++++
Antipiretico:	++++
Antiinfiammatorio:	++++
Tossicità:	gastro

6- PIROXICAM e analoghi

Piroxicam, Meloxicam, Tenoxicam

Analgesico:	++++
Antipiretico:	++++
Antiinfiammatorio:	++++
Tossicità:	gastro meno che con altri Fans (selettività cox2 specie per meloxicam)

7- DERIVATI PIRAZOLONICI

fenilbutazone, ossifenbutazone, antipirina, aminopirina, dipirone

Analgesico:	++++
-------------	------

Antipiretico: +++++
Antiinfiammatorio: +++++

Fenilbutazone, aminopirina:
Tossicità: poco tollerato, ulcere, agranulocitosi

ALTRI ANTI-INFIAMMATORI NON STEROIDEI

Antagonisti di sintesi o attività dei leucotrieni

Effetti dei leucotrieni: contraz musc liscia: LTC₄, LTD₄, LTE₄ (asma)
 Aggregazion, degranulazione, chemotassi: LTB₄
 Permeabilità vascolare: LTC₄, LTD₄, LTE₄

Inibitori della 5LPO) docebenone,, zileuton
 Inibitori della attivazione (FLAP) MK-886, MK-0591 (asma)

Sali di oro

Composti con gruppi aurosolfuri

Uso limitato ad artrite reumatoide in cui può arrestare progressione o indurre remissione

Meccanismo d'azione: ?
 inibizione macrofagi e T
 accumulo in organi ricchi di fagociti (sinovie infiammate)
 Tossicità cute e mucose (crisiasi: cute grigio-blu)
 nefrotox
 Dose (non Cp)-dipendente