



**Facoltà di Scienze Motorie
Università degli Studi di Verona**

**Corso di
“Farmacologia”
Lezione 10: FANS e Paracetamolo**

**Docenti:
Guido Fumagalli e Roberto Leone**

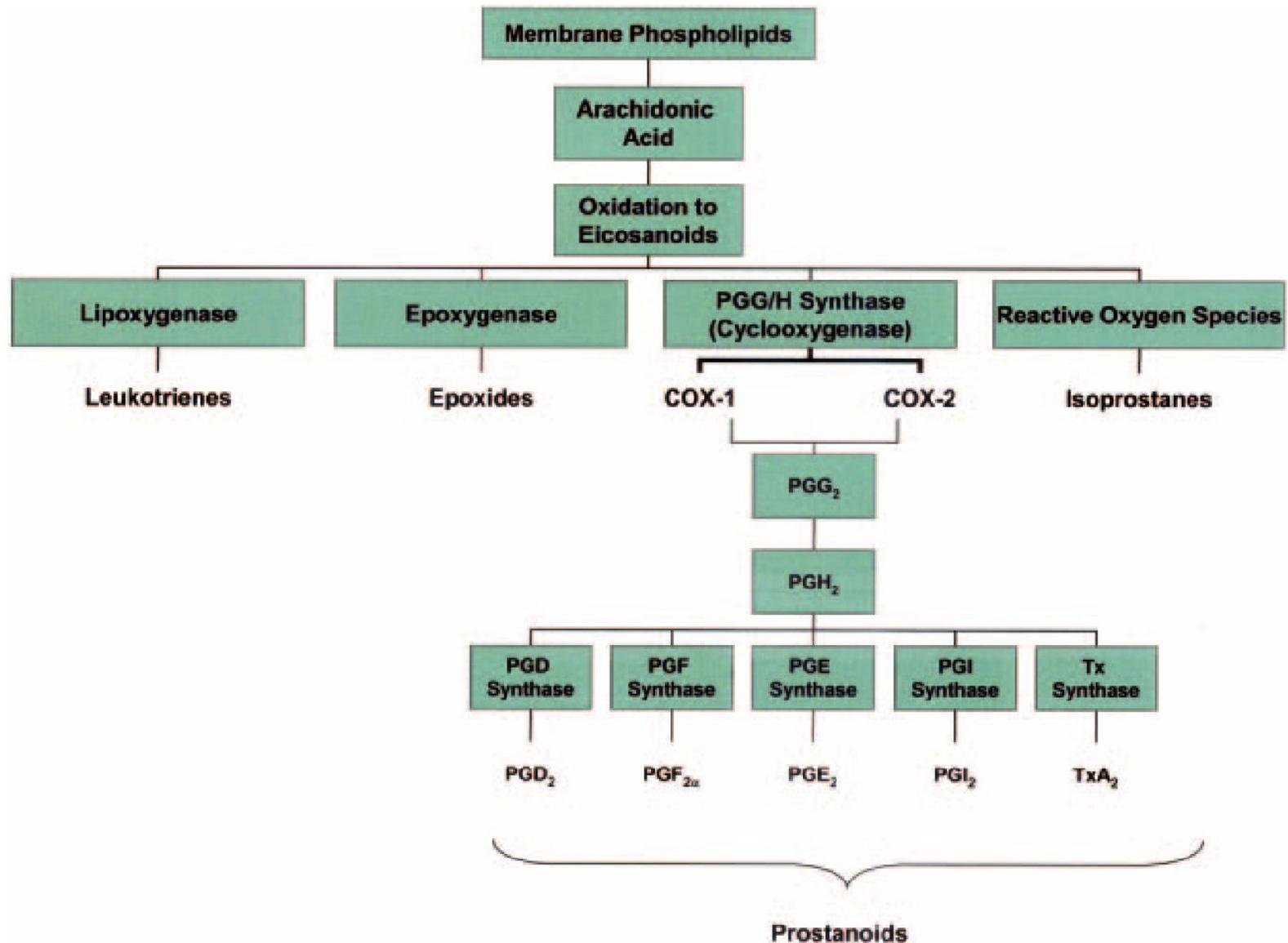


Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS)



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

Formazione di eicosanoidi e



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 $[Ca^{2+}]_i$ che possono attivare le fosfolipasi
- 3) Rilascio di acido arachidonico esterificato da LDL
- 4) Stimoli fisici come shear stress e ischemia

IMPORTANTE PERCHE' TARGET MOLECOLARE DEL
MECCANISMO ANTI-INFIAMMATORIO DEI FARMACI
ANTI-INFIAMMATORI STEROIDEI

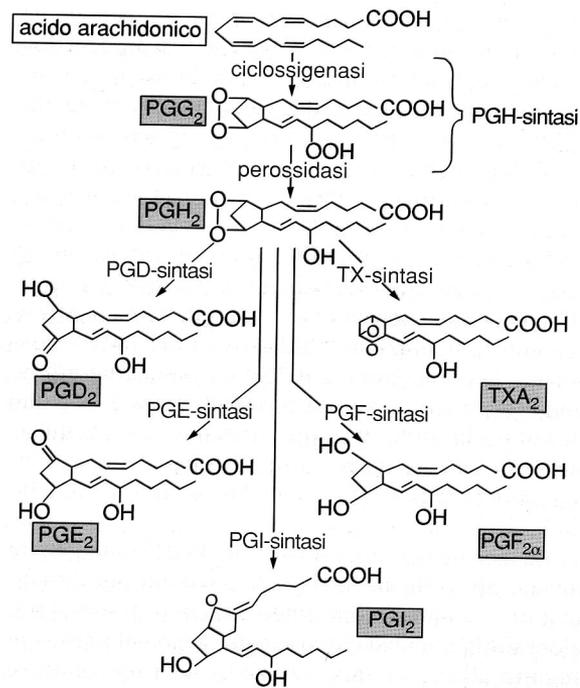
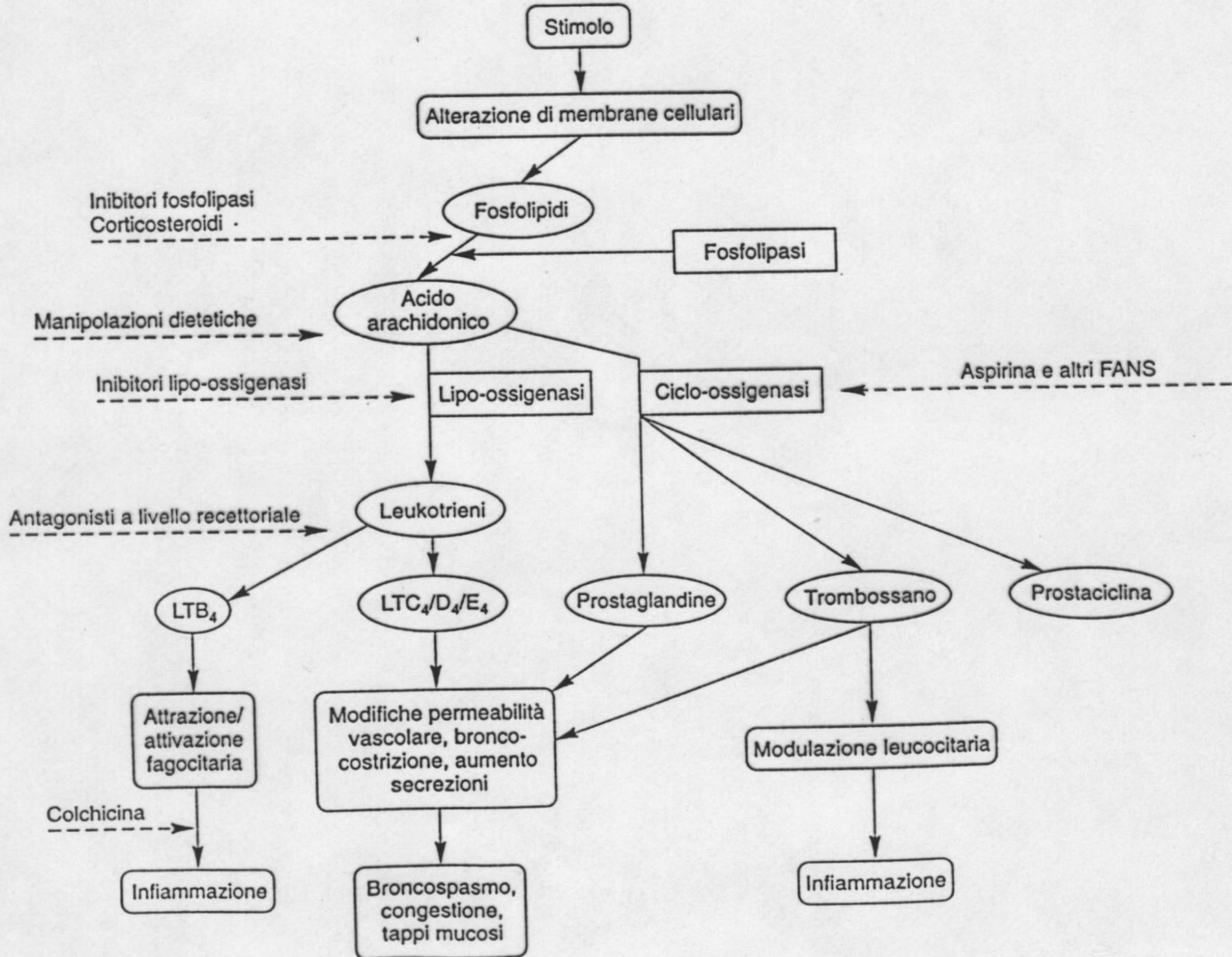


Fig. 36.3. Via metabolica della PGH sintasi e formazione di prostanoidi. Le due attività enzimatiche della PGH-sintasi catalizzano la trasformazione dell'acido arachidonico in PGH₂. La PGH₂ viene metabolizzata in trombossano (TXA₂), prostaciclina (PGI₂) e prostaglandine (PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}) da specifiche sintasi.



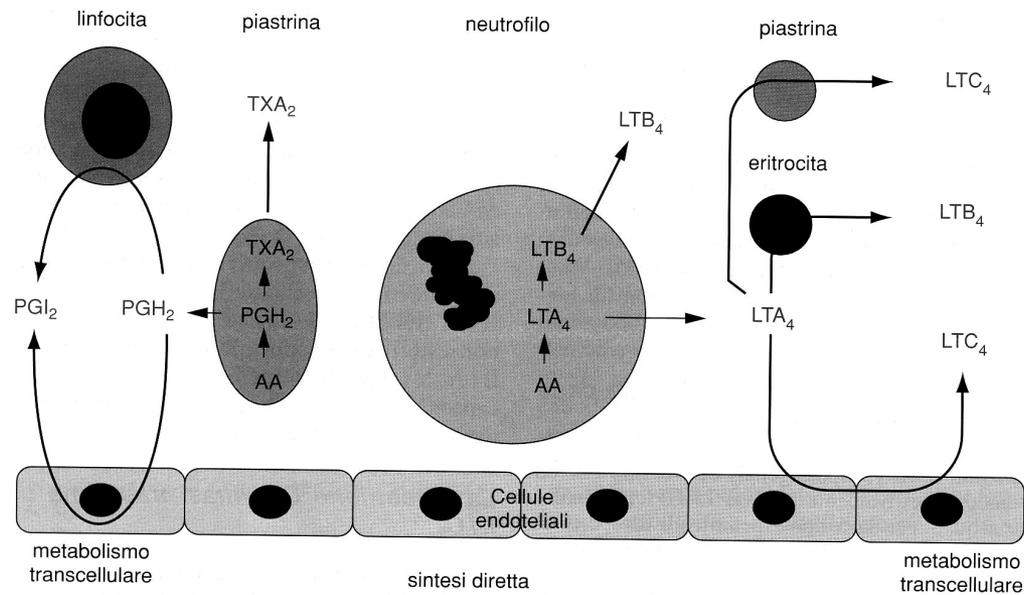
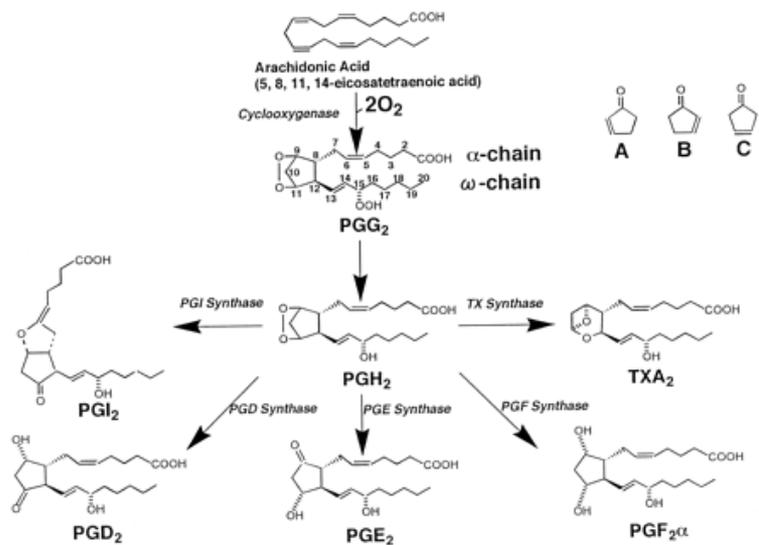


Fig. 36.7. Interazioni tra cellule del sangue e della parete vasale nella formazione di prostanoidi e leucotrieni. Le piastrine ed i neutrofilo (cellule generatrici) una volta attivate possiedono i sistemi enzimatici necessari per sintetizzare TXA_2 e LTB_4 . Allo stesso tempo, PGH_2 e LTA_4 sono liberati 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 LTA_4 -idrolasi (globuli rossi) e la LTC_4 -sintasi (piastrine e cellule endoteliali) che portano alla formazione di PGI_2 , LTB_4 e LTC_4 . In questo modo i linfociti, che possiedono una scarsa attività PGH sintasica, possono produrre PGI_2 mentre i globuli rossi, le piastrine e le cellule endoteliali, che non possiedono 5-lipossigenasi, possono produrre LTB_4 e LTC_4 .



Tab. 36.6. Classificazione dei recettori dei prostanoidei.

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 = inositolt trifosfato; 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.

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

Eicosanoide	Sede di produzione	Risposte biologiche
TXA₂	Piastrine, polmone, corticale renale	<ul style="list-style-type: none"> ↑ aggregazione e degranulazione piastrinica ↑ tono della muscolatura liscia vasale e bronchiale ↓ flusso ematico renale e filtrazione glomerulare
PGE₂	Monociti, midollare renale, ipotalamo timo	<ul style="list-style-type: none"> ↓ 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	<ul style="list-style-type: none"> ↑ tono della muscolatura liscia ↑ luteolisi
PGI₂	Vasi, corticale renale	<ul style="list-style-type: none"> ↓ tono della muscolatura liscia aggregazione piastrinica ↑ flusso ematico renale e filtrazione glomerulare
LTC₄	Monociti, eosinofili	<ul style="list-style-type: none"> ↑ tono della muscolatura liscia vasale e bronchiale ↑ permeabilità vasale
LTB₄	Monociti, neutrofili	<ul style="list-style-type: none"> ↑ aggregazione, degranulazione e chemiotassi dei polimorfonucleati neutrofili
8-iso-PGF_{2α}	Membrane cellulari LDL	<ul style="list-style-type: none"> ↑ aggregazione piastrinica ↑ tono della muscolatura liscia vasale ↑ proliferazione delle cellule muscolari lisce

Tabella 36-1. Alcuni dei mediatori della risposta infiammatoria acuta con i loro effetti

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

Tabella 36-2. Alcuni dei mediatori del processo infiammatorio cronico, quale quello presente nell'artrite reumatoide

Mediatore	Origine	Effetti principali
Interleuchina 1, 2 e 3	Macrofagi, T linfociti	Attivazione linfocitaria, produzione di prostaglandine
GM-CSF ¹	T linfociti, cellule endoteliali, fibroblasti	Attivazione macrofagica e leucocitaria
TNF- α ²	Macrofagi	Produzione di prostaglandine
Interferoni	Macrofagi, cellule endoteliali, T linfociti	Multipli
PDGF ³	Macrofagi, cellule endoteliali, fibroblasti, piastrine	Proliferazione fibroblastica, chemiotassi

¹ Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.

² Tumor necrosis factor alfa.

³ Platelet-derived growth factor.

Infiemmazione

Risposta integrata del tessuto vivente ad un danno causato da agenti esterni o interni

Modificazioni a carico di:

Vasi

Plasma circolante

Cellule

Tessuti

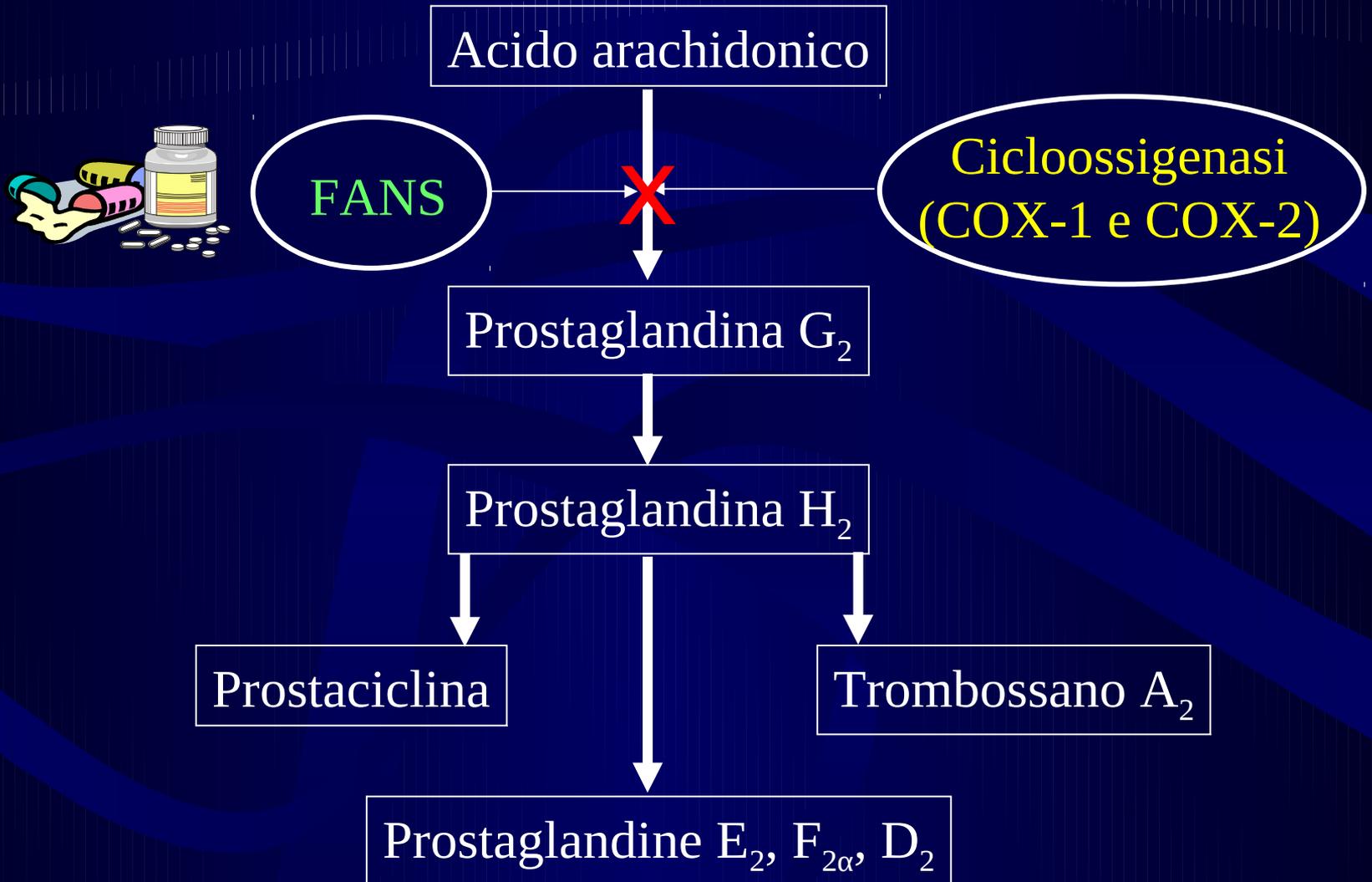
Le manifestazioni tipiche dell'infiammazione sono:

Rossore Calore Gonfiore Dolore

LE TRE FASI DELLE RISPOSTE INFIAMMATORIE

1. Fase acuta transitoria, caratterizzata da vasodilatazione locale ed incremento della permeabilità capillare
2. Fase subacuta ritardata, caratterizzata principalmente da infiltrazione di leucociti e fagociti
3. Fase proliferativa cronica, nella quale si manifestano degenerazione tissutale e fibrosi

Rappresentazione schematica del meccanismo d'azione dei FANS



Actions of COX Products

NSAID



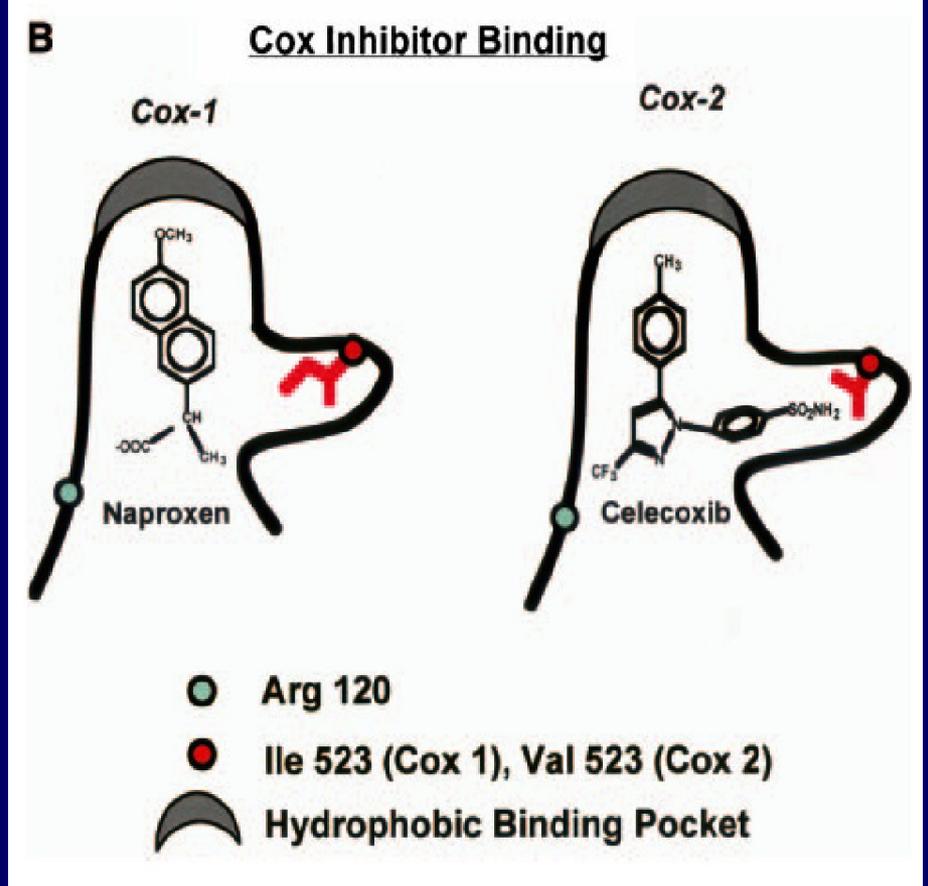
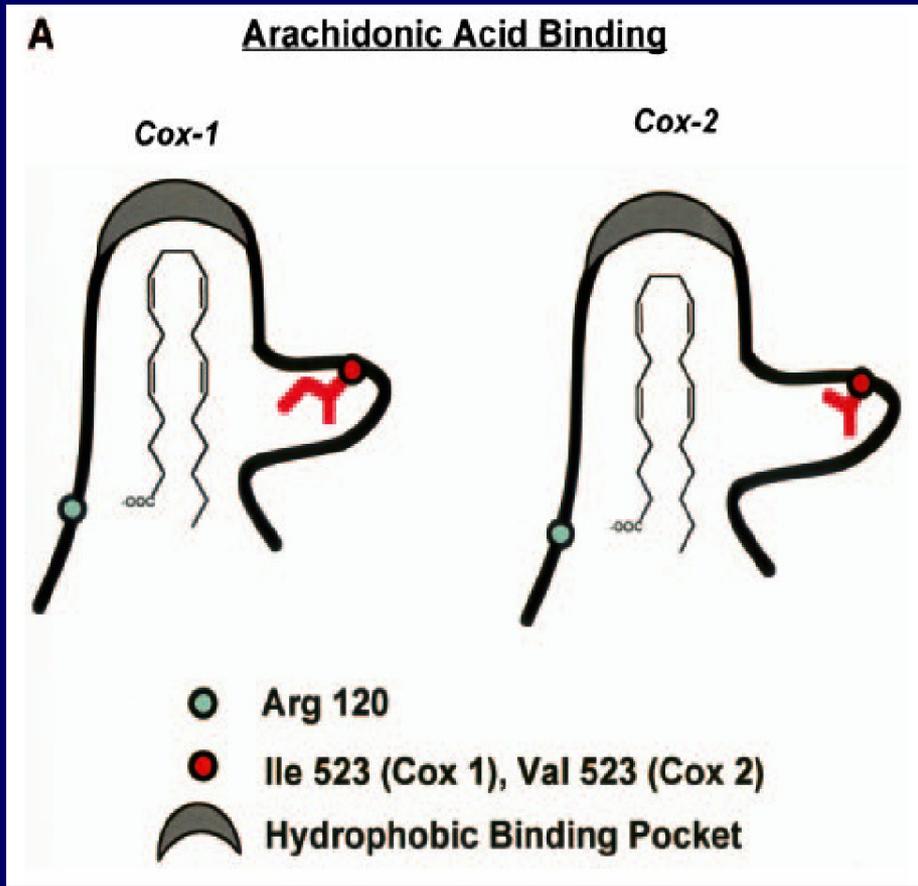
prostaglandins, prostacyclin
and thromboxane

- | | | |
|---------------------------------|---|--------------------|
| • renal blood flow (PGI) | → | renal ischemia |
| • gastric mucous (PGE) | → | irritation, ulcers |
| • platelet aggregation (TXA) | → | bleeding |
| • uterine contractions (PGE/F) | → | delays labor |
| • inflammation (PGE) | → | antiinflammatory |
| • nociceptor sensitization PGE) | → | analgesia |

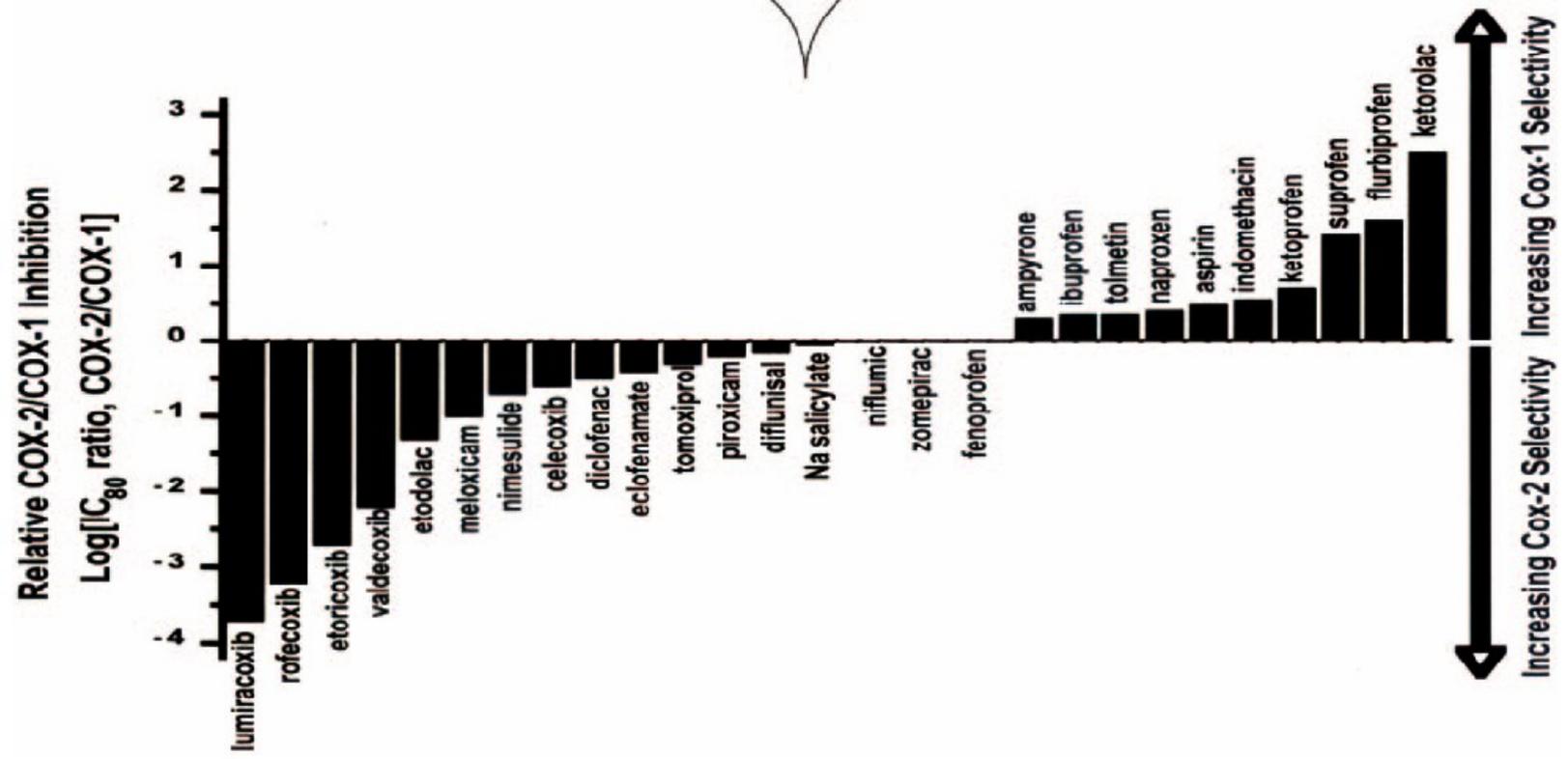
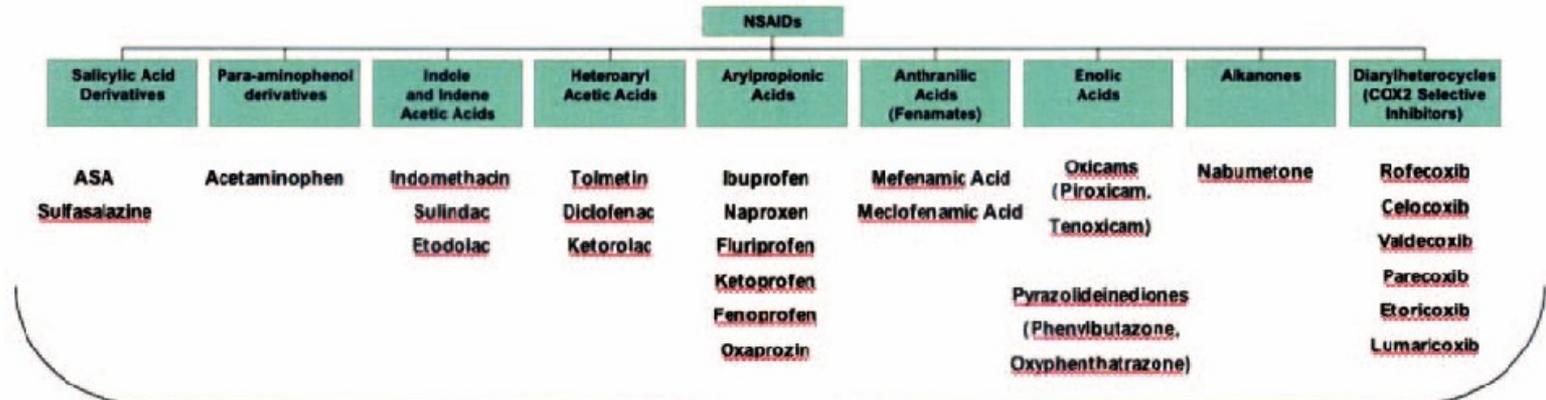
COX-1 e COX-2: differenze

	COX-1	COX-2
Chromosome location for gene coding for protein	9	1
Location in cell		Membrane bound
Biochemical action	Catalyzes conversion of arachidonic acid liberated from cell membrane to PGG ₂ and PGH ₂	
Basis for selectivity of inhibitors (see Figure 3)	Isoleucine (bulky) in position 523 blocks access to active pocket	Less bulky valine in position 523 allows binding of "selective" cyclooxygenase inhibitors
Gene expression	Constitutively in many cells	Induced by inflammatory cytokines but also expressed in normal endothelial cells exposed to shear stress; role in atherosclerotic plaque development is uncertain

Differenze strutturali tra COX-1 e COX-2



Grado di selettività inibizione COX-1 vs COX-2 dei



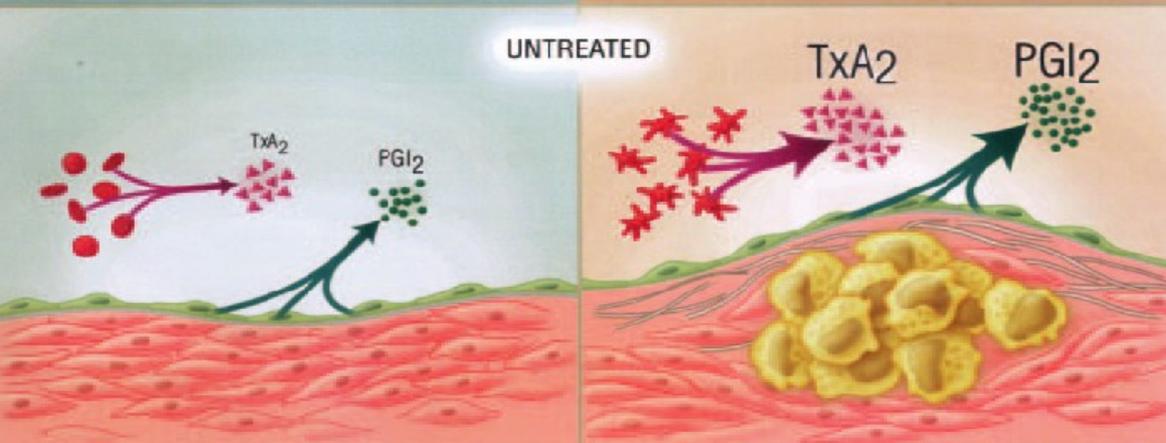
NORMAL

ATHEROTHROMBOSIS

UNTREATED

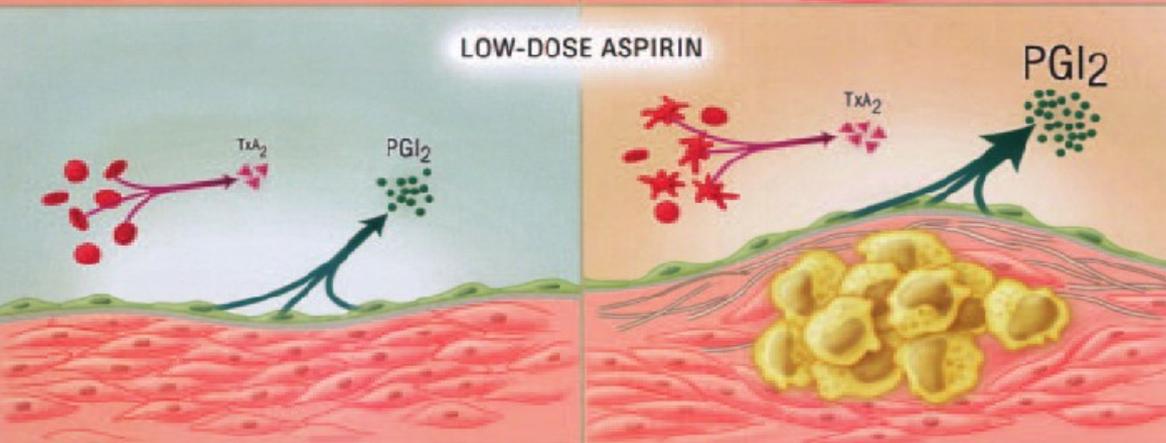
TxA₂

PGI₂



LOW-DOSE ASPIRIN

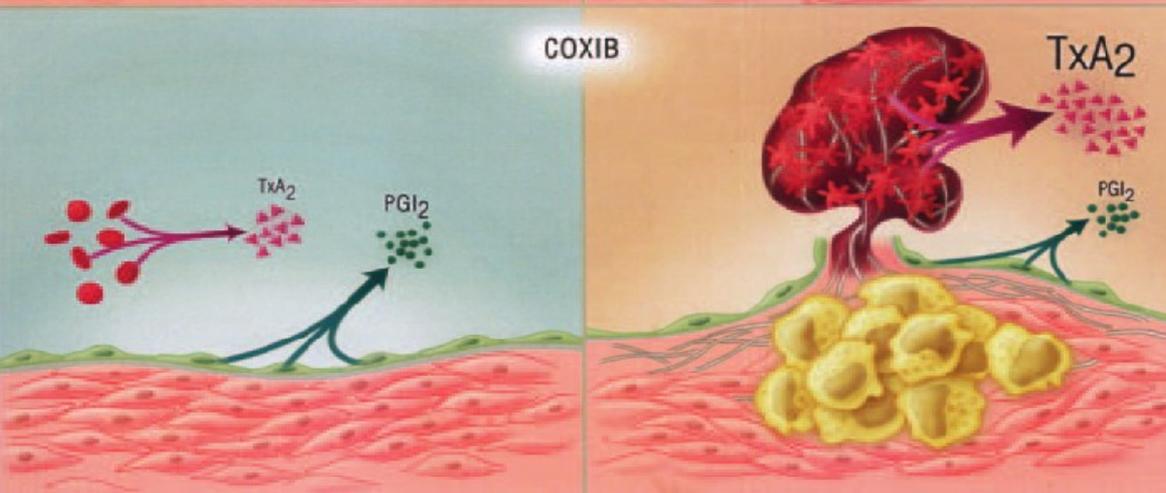
PGI₂



COXIB

TxA₂

PGI₂



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)

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*[®])

Ossicam-derivati (M01AC)

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

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*[®], ..)

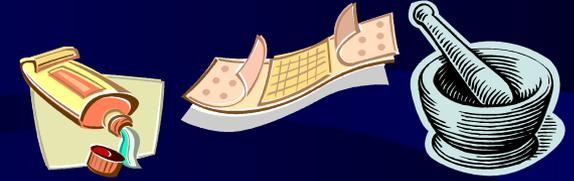
ac. acetil. + caffeina + alluminio ossido idrato (*Viamal*[®])

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

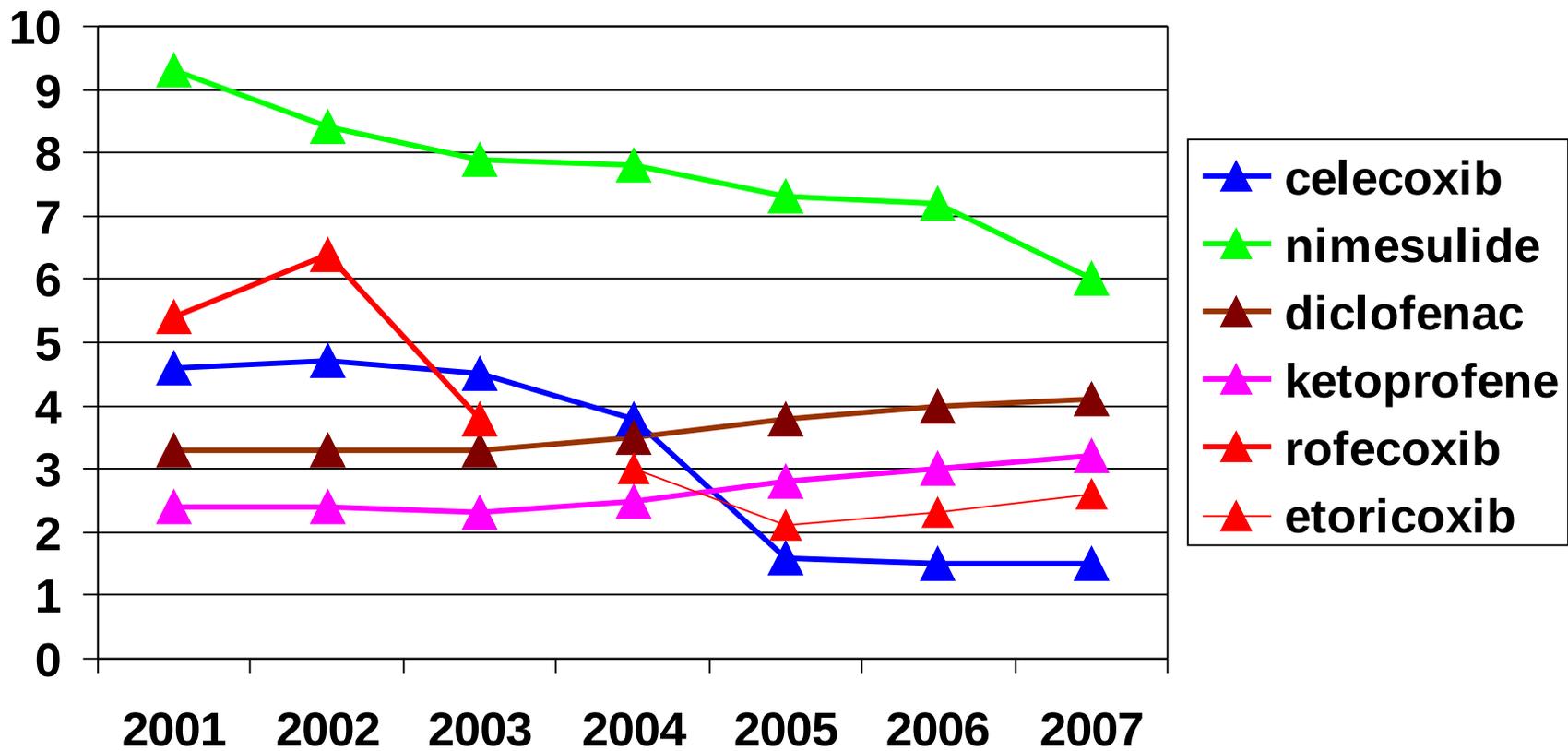
Fenamati: etofenamato (*Bayro gel*[®])

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

Alcuni dati sul consumo di FANS



- 30 milioni di persone nel mondo usano un FANS ogni giorno.
- Ogni giorno nel mondo circa 500 milioni di prescrizioni
- 10-20% degli anziani (>65 anni) ha o ha appena avuto una prescrizione di FANS
- Il consumo di FANS sta salendo per:
 - aumento delle specialità disponibili senza ricetta
 - uso dell'aspirina come antiaggregante
 - invecchiamento della popolazione
- Italia: la spesa farmaceutica (SSN+privata) nel 2005 è stata di circa 500 milioni di euro. Il FANS più prescritto è la nimesulide seguita dal diclofenac



Indicazioni terapeutiche ed efficacia dei FANS

- I FANS sono indicati per le **patologie infiammatorie** quali osteoartriti, periartriti, lombalgie, miositi, sciatalgie, fibrositi, tenosinoviti, da traumatologia sportiva e accidentale, artrite reumatoide, ecc., per i **dolori** di diversa origine, **per la febbre**.
- Sono farmaci efficaci con, in generale e se utilizzati correttamente, un buon profilo beneficio/rischio.
- Le differenze di efficacia tra i singoli FANS sono minime e la scelta è largamente su base empirica.
- La risposta varia molto da un soggetto all'altro, pazienti che non hanno beneficio da un determinato FANS possono al contrario rispondere ad un altro farmaco della stessa classe.
- La scelta iniziale più che sull'efficacia dovrebbe basarsi, così, sulle differenze di tossicità.

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



Ren: 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

Effetti avversi



TRATTO GASTROINTESTINALE

Anche se in misura diversa tra di loro i FANS sono tutti gastrolesivi, massimamente quando somministrati per via orale.

- a) distruzione del muco protettivo gastrico e intestinale (eff. diretto).
- b) danni alla membrana plasmatica delle cellule, determinati sia dal farmaco che, nel caso dello stomaco, dall'acido secreto dallo stomaco stesso (eff. diretto).
- c) accumulo del farmaco nelle cellule che provoca:
 - * effetti citotossici (produzione di radicali liberi);
 - * inibizione della sintesi di prostaglandine cui consegue ischemia, aumento della secrezione acida, diminuzione della secrezione di bicarbonati e della produzione di muco.

Effetti avversi



TRATTO GASTROINTESTINALE

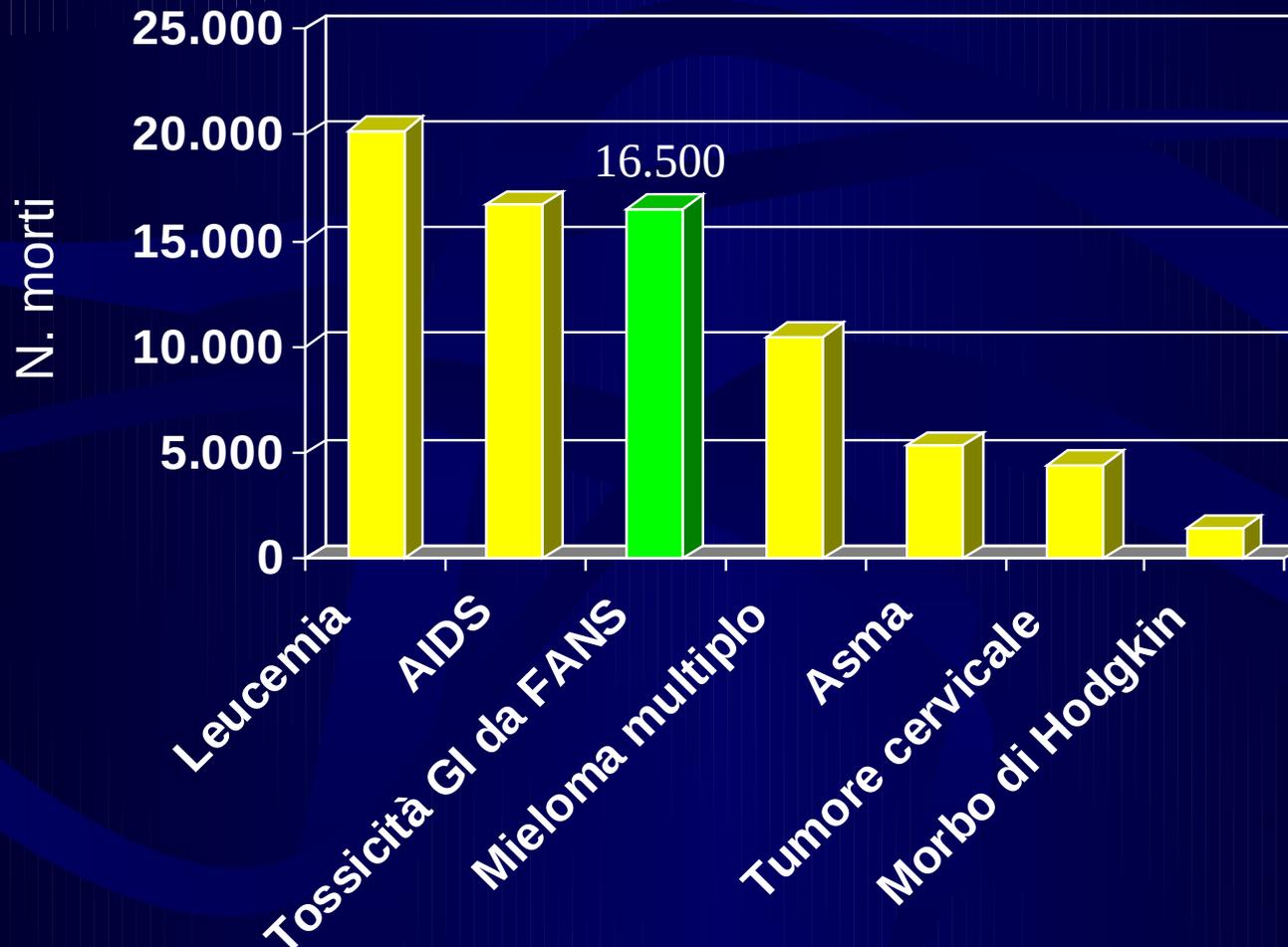
Gli effetti dovuti all'accumulo sono:

- dose dipendenti;
- spesso proporzionali alla potenza del farmaco come inibitore della cicloossigenasi;
- osservabili anche dopo somministrazione parenterale (o rettale).

Effetto dei FANS sul tratto gastrointestinale.

1. Gastralgia e pirosi.
2. Nausea, vomito, diarrea.
3. Erosioni a carico della mucosa gastrica e intestinale con possibile formazione di gastrite.
4. Emorragie gastrointestinali.
5. Esacerbazione della sintomatologia legata alla presenza di gastrite cronica o ulcera peptica.
6. Ulcere gastriche e intestinali.
7. Perforazione di ulcere e diverticoli.

Dati di mortalità negli USA nel 1997 per 7 patologie selezionate (NEJM 1999; 340:1988)



In UK il solo uso di FANS è responsabile di:

65.000 ricoveri in PS/anno

12.000 episodi di ulcere sanguinanti/anno

2.000 morti/anno

(Aliment Pharmacol Ther, 1997)



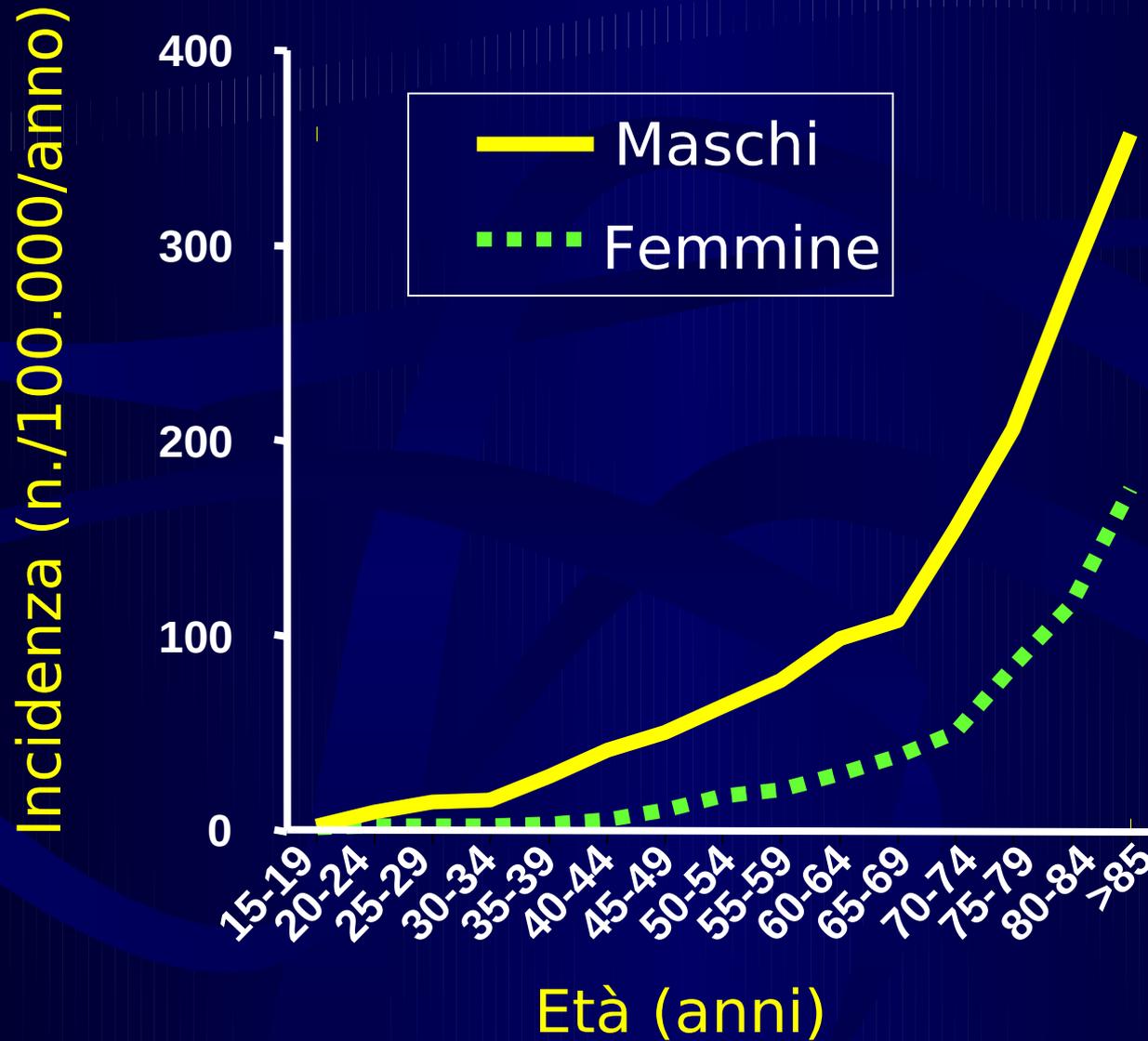
Emorragie Digestive Superiori da FANS evidenze dalla letteratura

- Incidenza di EDS aumenta con l'età
- Incidenza di EDS nei maschi circa il doppio delle donne
- Incidenza di EDS maggiore in autunno-inverno soprattutto da ulcere gastriche (*J Gastroen Hepatol* 2001; **16**:619)
- Incidenza complessiva stabile negli ultimi 30 anni, ↓ nei giovani ↑ negli anziani (*GUT* 2002; **50**:460)
- Complessivamente i FANS sono responsabili di circa il 40% delle EDS e delle morti correlate (*Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2001; **10**:13)
- Il rischio di EDS negli utilizzatori di FANS è di 4-6 volte superiore rispetto ai non utilizzatori



Studio caso-controllo Spagna-Italia sulle EDS

Incidenza per età e sesso





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

Odds ratio [IC 95%] per vari fattori di rischio



- ✓ **Consumo di alcol:**
 - basso: 0,81 [0,72-0,93]
 - medio: 1,33 [1,07-1,66]
 - alto: 1,79 [1,25-2,55]

- ✓ **Antecedenti di:**
 - epigastralgia: 2.02 (1.75-2.33)
 - ulcera peptica: 3.48 (2.91-4.16)
 - emorragia GI: 12.93 (10.56-15.82)

- ✓ **Uso di FANS:**
 - a breve termine: 8.89 [7.04-11.23]
 - prolungato: 4.37 [3.45-5.54]

- ✓ **Uso di FANS in pz con antecedenti di ulcera: 37,22 [26,62-52,05]**

- ✓ **Uso di FANS + antiaggreganti: 16,55 [11,29-24,25]**

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*

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

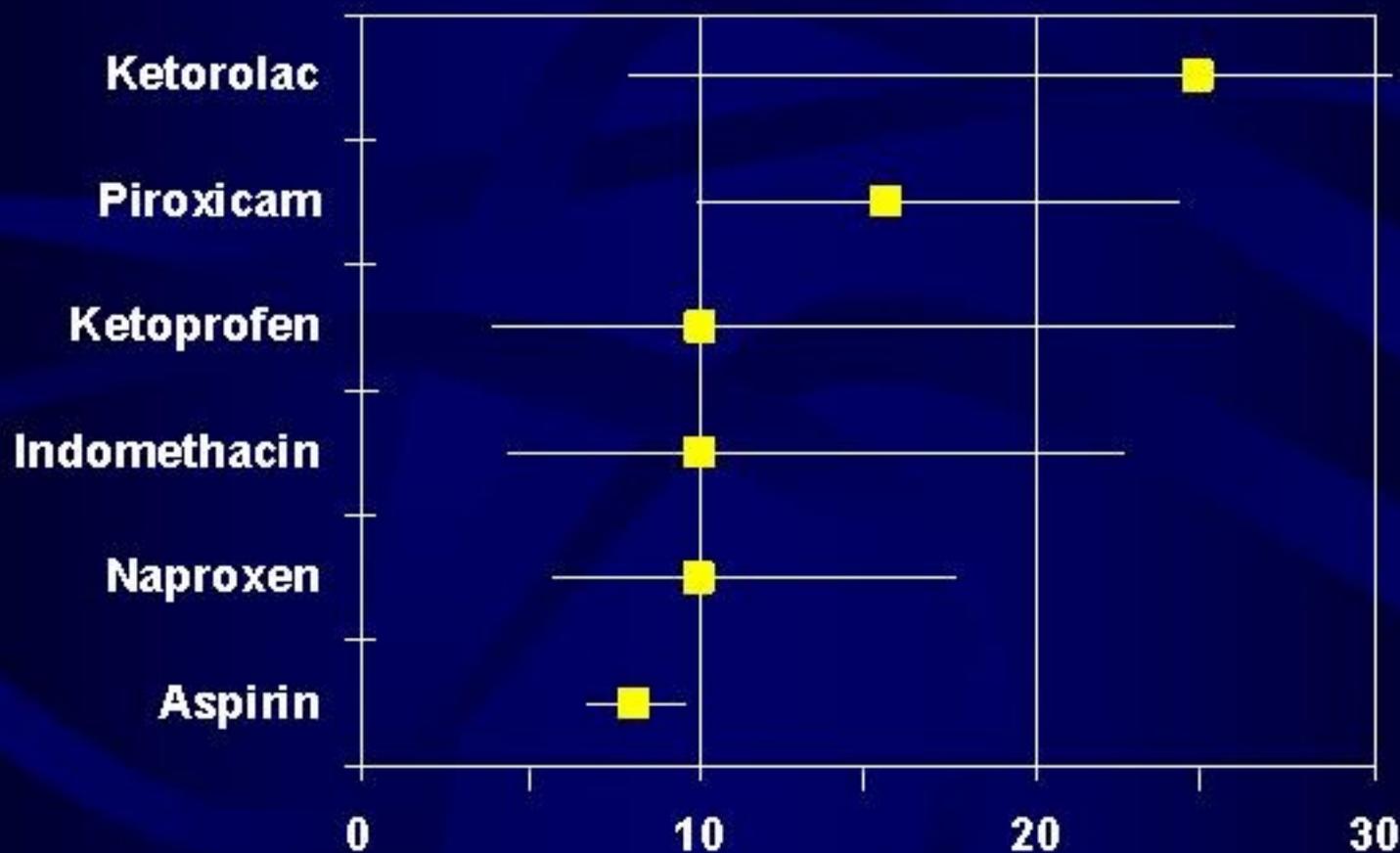
ANTICOAGULANTI e FANS

- 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*

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

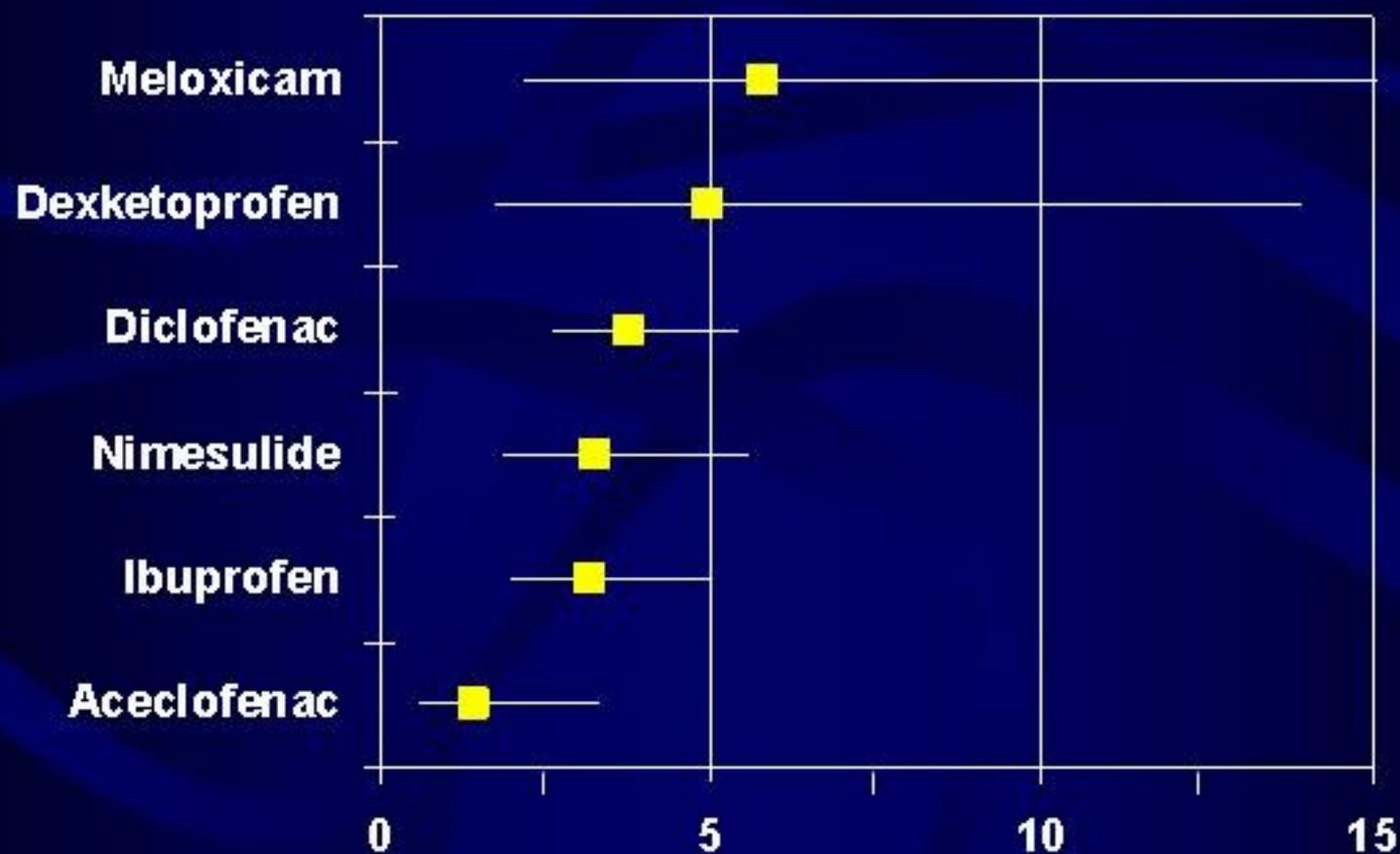
FANS con più elevato rischio di EDS

■ Odds ratio, — IC 95%



FANS con più basso rischio di EDS

■ Odds ratio, — IC 95%



La vicenda dei COX-2 inibitori

- I COX-2 inibitori (rofecoxib, celecoxib, ecc.) sono stati sviluppati con l'idea di ottenere dei FANS meno gastrolesivi rispetto a quelli classici con maggiore attività sulla COX-1.
- I dati degli studi pre-marketing sembravano confermare questa idea.
- Gli studi osservazionali post-marketing e la segnalazione delle reazioni avverse da parte dei medici hanno evidenziato che anche i COX-2 provocano gravi effetti gastrointestinali, anche se probabilmente con una incidenza inferiore.
- L'aspetto preoccupante di questi farmaci, che ha portato già al ritiro dal mercato del rofecoxib e valdecoxib è la possibilità di incrementare eventi avversi cardiovascolari come l'infarto del miocardio.

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

Effetti avversi



FUNZIONALITA' EPATICA

Danni epatici reversibili e non gravi evidenziati da un aumento delle aminotransferasi sieriche possono manifestarsi con tutti i FANS specie se assunti in modo cronico a dosi antiinfiammatorie. La nimesulide da alcuni dati di letteratura appare il FANS con il maggiore rischio di provocare epatotossicità.

Pazienti con patologie epatiche dovrebbero utilizzare con cautela i FANS e in particolare la nimesulide

Effetti avversi



FUNZIONALITA' RENALE

- a) Effetto citotossico diretto a carico delle cellule del tubulo renale, che può evolvere in necrosi papillare.
- b) inibizione della sintesi di prostaglandine a livello del rene, che a sua volta determina:
 - * diminuzione dell'effetto antagonista esercitato dalle prostaglandine nei confronti dell'azione vasocostrittitrice di Angiotensina II e noradrenalina (ischemia, diminuzione della filtrazione glomerulare);
 - * riduzione dell'inibizione esercitata dalle prostaglandine sul riassorbimento del cloro e sull'attività dell'ormone antidiuretico (ritenzione di sodio e acqua)
- c) Alterazioni della tossicità renale possono anche essere il risultato di fenomeni di tossicità tubolare immunomediata, o legate alla precipitazione di cristalli di acido urico.

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

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

Effetti avversi



INIBIZIONE DELL'AGGREGAZIONE PIASTRINICA

E' dovuta al blocco della sintesi di endoperossidi ciclici e trombossani (vasocostrittori e proaggreganti) a livello piastrinico.

ANCHE A BASSE DOSI TUTTI I FANS HANNO QUESTO EFFETTO CUI CONSEGUE UN AUMENTO DEL TEMPO DI SANGUINAMENTO.

L'aspirina (efficace già a dosi inferiori a 0.3 g) agisce inattivando in modo irreversibile la cicloossigenasi piastrinica; l'effetto di una singola dose può durare fino a 8-10 giorni, fino a quando cioè non si rendano disponibili nuove piastrine.

Effetti avversi

INTOLLERANZA

La patogenesi è incerta.

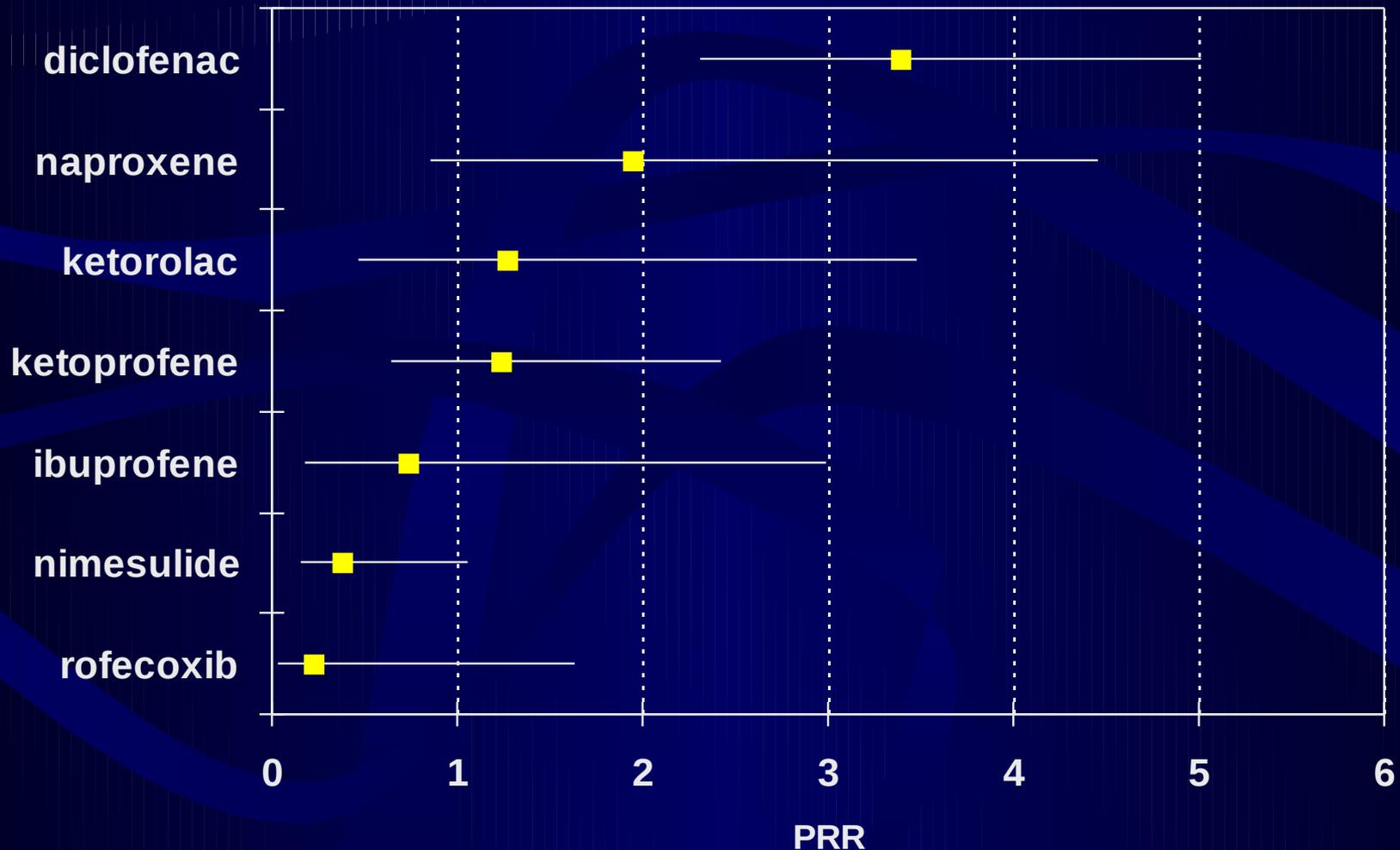
* Non è chiaro il ruolo giocato dal sistema immunitario nel determinare la comparsa di reazioni di intolleranza ai FANS.

* Nello scatenare reazioni di intolleranza esiste un significativo livello di "cross-reazione" tra i diversi FANS, a dispetto della loro diversità chimica.

Rinite vasomotoria. Manifestazioni cutanee: orticaria, angioedema; (meno frequentemente si possono osservare: eruzione maculopapulare, eritema fisso da farmaci, fotosensibilità, vasculiti diffuse, eritema multiforme e sindrome di Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa). Asma bronchiale, broncospasmo, che può essere anche intenso. Shock con collasso vasomotorio e respiratorio.

Accanto a quelle che si manifestano a carico dello stomaco e dell'intestino le reazioni di intolleranza sono tra gli effetti collaterali dei FANS che si osservano con maggior frequenza.

Proportional Reporting Ratio (IC 95%) di anafilassi da FANS con più di 50 segnalazioni complessive di ADR



Effetti avversi

GESTAZIONE E PARTO

- * L'uso di FANS, inibendo la sintesi di prostaglandine, è in grado di prolungare la gestazione e la durata del travaglio.
- * Non è possibile escludere l'eventualità della comparsa di effetti teratogeni.
- * I FANS, e i loro metaboliti, sono spesso presenti nel latte materno.

TOSSICITA' EMATICA

- * Anemia emolitica (spesso su base autoimmune), e disordini ematologici legati a tossicità midollare (agranulocitosi, anemia aplastica, trombocitopenia), sono rari ma, quando compaiono, possono essere molto gravi.



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-medicazioni 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 riducono 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.

GLUCOSAMINA e CONDROITIN SOLFATO non rallentano la perdita di cartilagine del ginocchio

Due supplementi, Glucosamina e Condroitin solfato, che trovano impiego nell'osteoartrosi al ginocchio e nel dolore articolare, non differiscono dal placebo nel rallentare la perdita della cartilagine a livello del ginocchio nella malattia osteoartrosica. Lo studio, sponsorizzato dal National Center for Complementary and Alternative Medicine dei National Institutes of Health (NIH), ha confermato i risultati di altri studi, che hanno mostrato che la Glucosamina ed il Condroitin solfato esercitano pochi effetti o nessun effetto nell'osteoartrosi al ginocchio. Nel 2006 lo studio GAIT (Glucosamine / chondroitin Arthritis Intervention Trial) aveva trovato che i supplementi non avevano ridotto il dolore nell'osteoartrosi al ginocchio, con l'eccezione di un piccolo gruppo di pazienti con dolore da moderato a grave.

I Ricercatori dello studio GAIT hanno continuato a tenere sotto osservazione un gruppo di 522 volontari per altri 24 mesi, ed hanno trovato che la Glucosamina e/o il Condroitin solfato non erano in grado di rallentare la perdita della cartilagine. L'osteoartrosi è peggiorata nel 24% dei partecipanti che hanno assunto entrambi i farmaci, in modo simile a quanto osservato nel gruppo placebo.

Fonte: Arthritis & Rheumatism, 2008

<http://www.e-medicina.it/index.php?show=1693&page>

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**

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.

Tabella 4. *Dosi massime indicative di paracetamolo in relazione al peso corporeo*

Età	Peso (Kg)	Dose unit. (mg)	Dose/die (mg)
0-3 mesi	2-5,4	40	200
4-11 mesi	5,5-7,9	80	400
12-23 mesi	8-10,9	120	600
2-3 anni	11-15,9	160	800
4-5 anni	16-21,9	240	1.200
6-8 anni	22-26,9	320	1.600
9-10 anni	27-31,9	400	2.000
11 anni	32-43,9	480	2.400

Meccanismo della tossicità epatica da paracetamolo

Sulfoconiugati (30%)

Glucuroconiugati (55%)

Digiuno/malnutrizione ↓

Digiuno/malnutrizione ↓

PARACETAMOLO

(4-6%)

Digiuno/malnutrizione ↓

CYP2E1

Diabete, induzione enzimatica
(es. alcool o isoniazide) ↓

NAPQI

(N-acetil-benzochinone imina)

Glutathione ↓
Digiuno/malnutrizione ↓

Cisteina +
ac. mercapturico

Necrosi epatica

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