

FANS

Farmaci antiinfiammatori
non steroidei

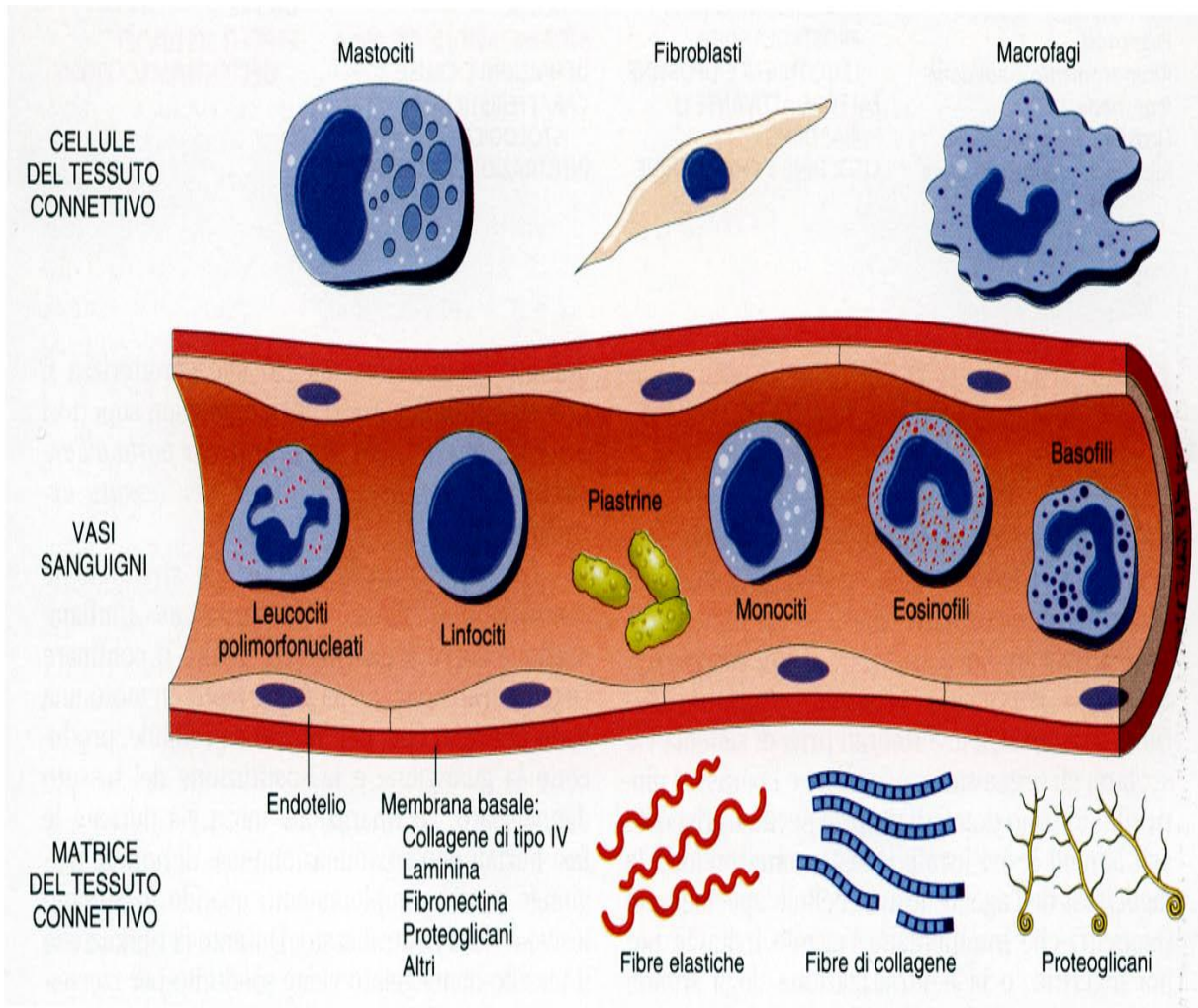
INFIAMMAZIONE

Reazione vascolare

- Vasocostrizione transitoria
- Vasodilatazione
- ESSUDATO - EDEMA
- Stasi

Reazione cellulare

- Adesione
- Diapedesi
- Migrazione
- Fagocitosi



MEDIATORI DELLA FLOGOSI

- *ISTAMINA*
- *SEROTONINA*
- *PROSTAGLANDINE, LEUCOTRIENI*
- *PAF, Platelet Activating Factor*

- *dai mastociti*
- *dalle piastrine*
- *da basofili*
- *da linfociti*



vasodilatazione

- *SPECIE REATTIVE DELL'OSSIGENO*
- *ALTRI LIPIDI BIOATTIVI (HETE, HPETE)*
- *C3a e C5a (frammenti del complemento)*
- *LINFOCHINE, MONOCHINE*

- *da macrofagi e granulociti*
- *da molti tipi cellulari*
- *da linfociti, macrofagi e altri*



azione chemiotattica

Cascata AA
Eicosanoidi e recettori
Azioni biologiche
Aspirina
Inibitori COX-2

la Liberazione di ac Arachidonico

stimoli fisiologici

His, BK, AVP, Ang II, IL-1, LT, GFs, trombina

stimoli fisici

shear stress, ischemia

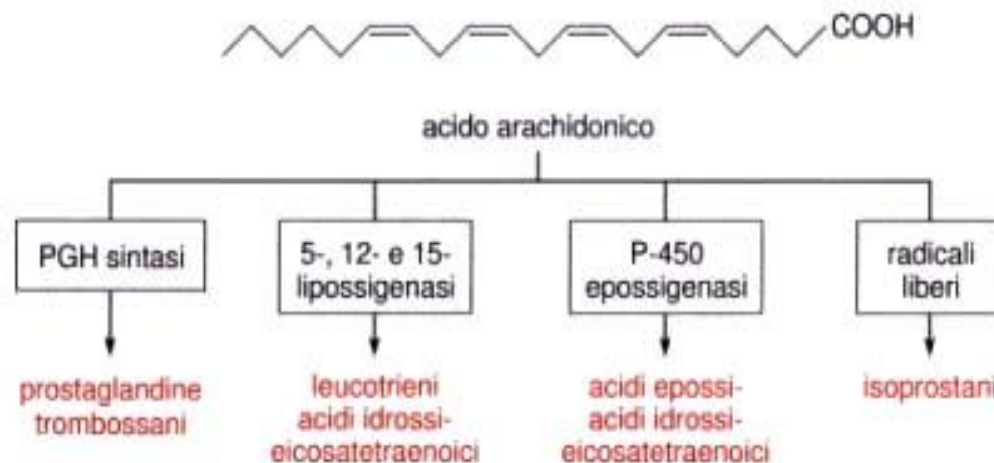
stimoli farmacologici

A23187, esteri del forbolo, AA.

fosfolipasi A2 (PLC, PLD)

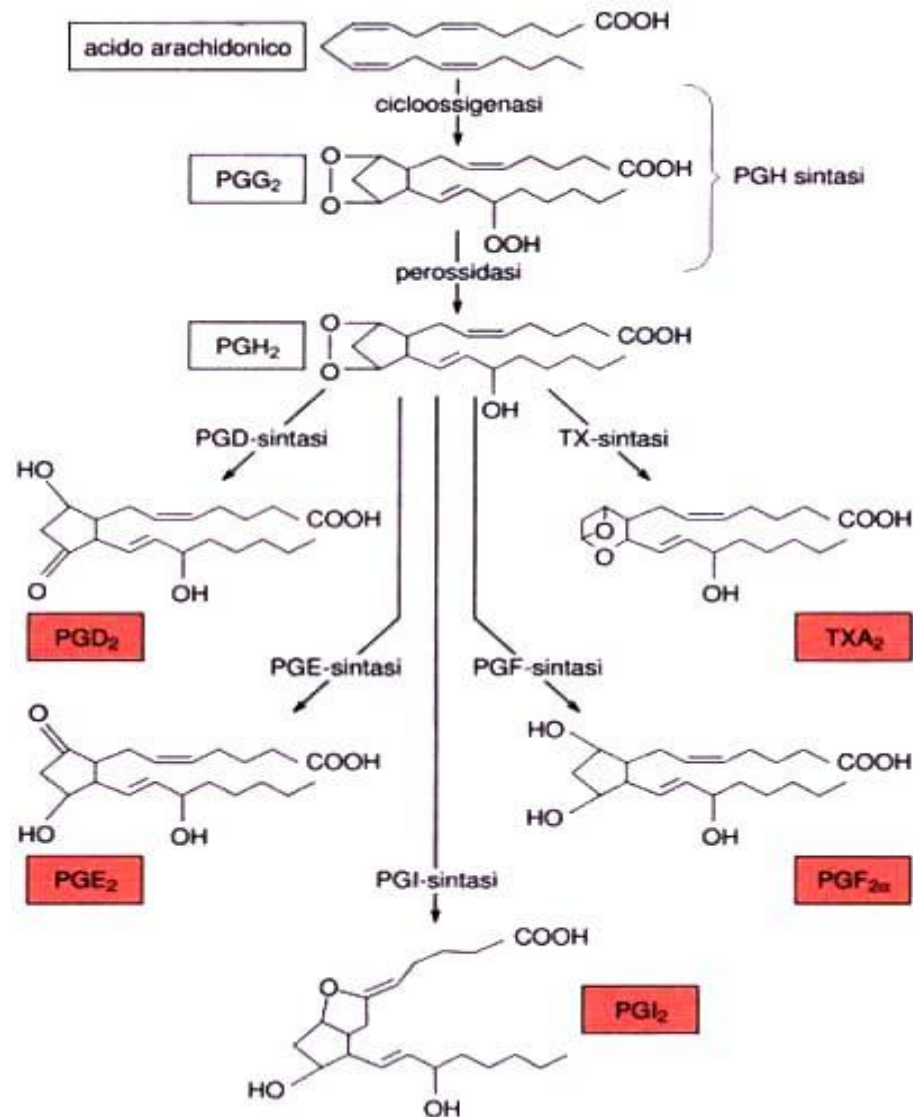
Metabolismo dell'acido arachidonico (I)

enzimatico (PGH sintasi, lipossigenasi, P-450)
non enzimatico (radicali liberi)



Metabolismo enzimatico dell'acido arachidonico (II)

La via della PGH sintasi



Attività biologiche dei principali eicosanoidi

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	↓ tono della muscolatura liscia; secrezione gastrica ↓ liberazione di neurotrasmettitori del SN autonomo ↓ lipolisi negli adipociti ↓ soglia del dolore ↑ diuresi, natriuresi ↑ temperatura corporea
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; permeabilità vasale
LTB₄	Monociti, neutrofili	↑ aggregazione, degranulazione e chemiotassi dei polimorfonucleati neutrofili

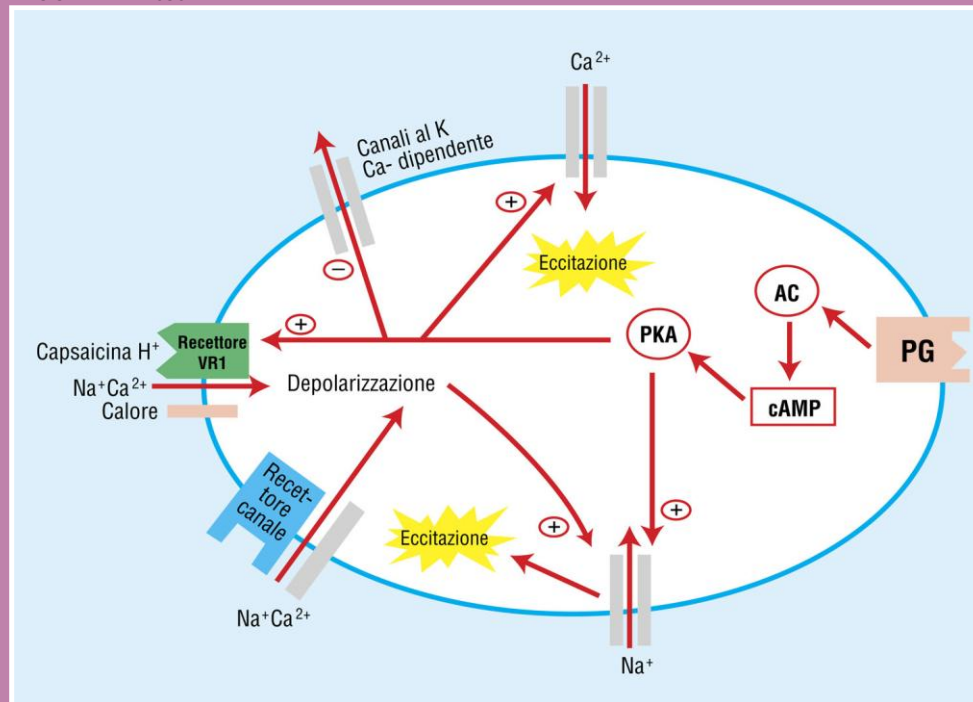


Fig. 3.20. – Schematizzazione dei principali eventi molecolari che controllano l'eccitabilità di una fibra nervosa.

I recettori dei prostanoidi

Classificazione dei recettori dei prostanoidi.

Tipo	Sottotipo	Agonista	Meccanismo di trasduzione del segnale	Distribuzione tissutale
DP		PGD_2	$\uparrow \text{cAMP}$	Ileo>polmone>stomaco>utero
EP	EP_1 EP_2	PGE_2 PGE_2	$\uparrow \text{IP}_3/\text{DAG}/\text{Ca}^{2+}$ $\uparrow \text{cAMP}$	Rene>>polmone ileo>timo>milza>polmone>cuore>stomaco=utero
	EP_3	PGE_2	$\downarrow \text{cAMP}$	Rene>utero>stomaco>cervello, timo, polmone, milza
FP		$\text{PGF}_{2\alpha}$	$\uparrow \text{IP}_3/\text{DAG}/\text{Ca}^{2+}$	Corpo luteo>rene>polmone, cuore, stomaco
IP		PGI_2	$\uparrow \text{cAMP}$	non riportata
TP		TXA_2 PGH_2	$\uparrow \text{IP}_3/\text{DAG}/\text{Ca}^{2+}$	Timo>milza, polmone>rene>cuore utero

In questa tabella sono riportati i 7 recettori dei prostanoidi fino ad ora caratterizzati e clonati

I FANS danneggiano la mucosa gastrointestinale con lo stesso meccanismo con il quale esplicano la loro attività antiinfiammatoria



La PGH sintasi-1: enzima costitutivo

Glicoproteina di P.M. 72 kDa legata alla membrana plasmatica, caratterizzata da una sequenza omologa all'EGF, un sito di ancoraggio alla membrana plasmatica e una regione enzimatica (canale idrofobico).

Si associa a gruppo eme attraverso l'interazione di gruppi imidazolici di due residui di istidina della catena polipeptidica.

Durante l'attività enzimatica si verifica una rapida inattivazione "suicida" irreversibile, in grado di limitare l'attività enzimatica indotta dalla liberazione di acido arachidonico (inibizione della propria espressione genica?).

La perdita di attività è proporzionale alla quantità di substrato prodotto.

PGH sintasi-2: enzima inducibile

Attivata da stimoli pro-infiammatori (IL-1, LPS, PDGF) nei fibroblasti, nei monociti/macrofagi e nelle cellule endoteliali.

L'attivazione dei recettori per le citochine determina una cascata di eventi che culmina nella fosforilazione del fattore I κ B, associato al fattore di trascrizione NF κ B nel citoplasma.

La fosforilazione di I κ B favorisce la dissociazione di NF κ B, che può migrare nel nucleo, riconoscere sequenze specifiche di DNA e stimolare la trascrizione di geni bersaglio.

Molti dei geni bersaglio di NF κ B codificano per proteine coinvolte nella reazione infiammatoria, tra cui le citochine stesse che hanno determinato l'attivazione di NF κ B.

L'ASA ad alte dosi blocca la dissociazione di NF κ B da I κ B.

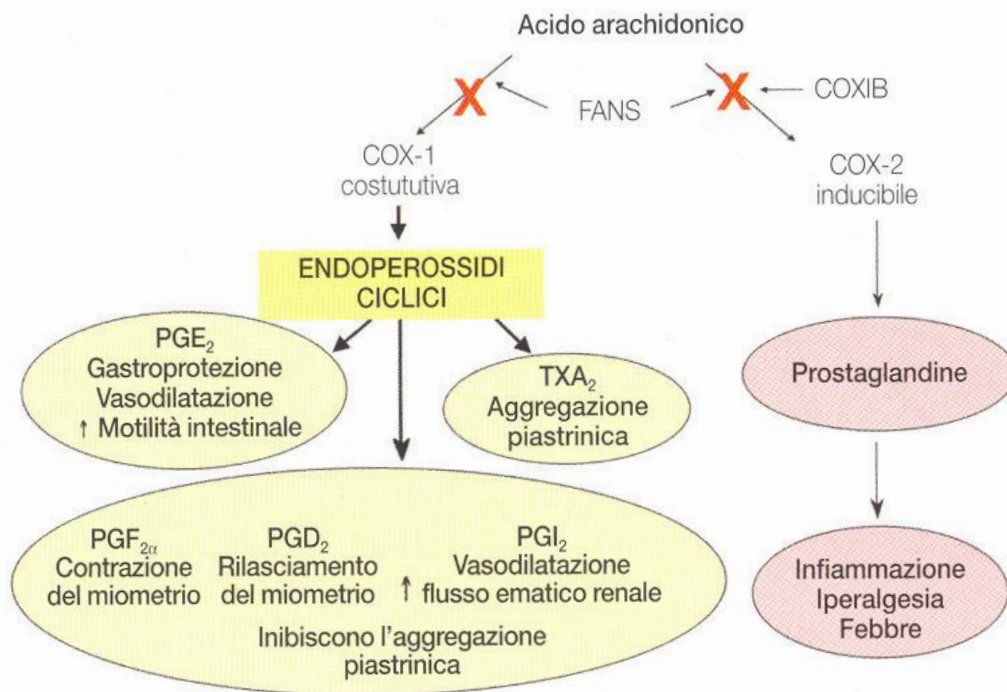


Fig. 9.4 Prodotti della ciclossigenasi costitutiva (COX-1) e inducibile (COX-2).

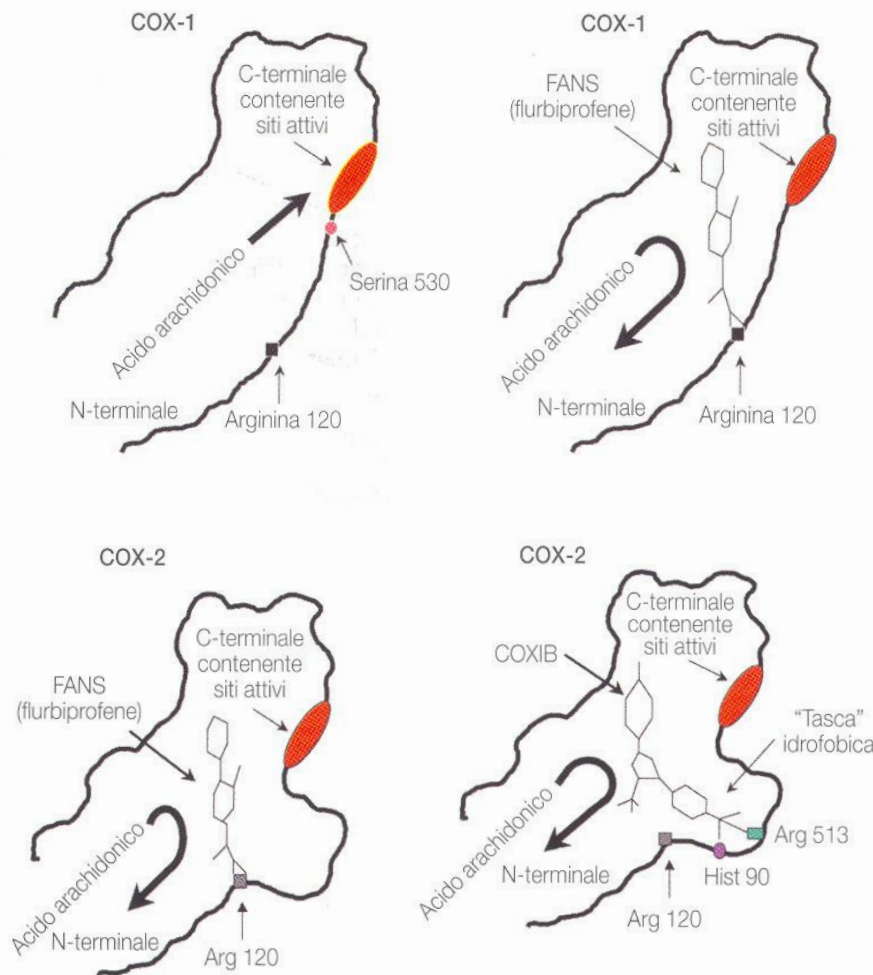


Fig. 9.5 Struttura della COX-1 e meccanismo d'azione dei farmaci antinfiammatori non steroidei classici (FANS). La COX-1 possiede un punto di attacco per i FANS rappresentato dalla arginina 120. Il legame del FANS in questa sede blocca il canale e quindi l'accesso dell'acido arachidonico al sito C-terminale dove viene metabolizzato. Il sito serina 530 è specifico per l'acido acetilsalicilico.

Fig. 9.6 Struttura della COX-2 e meccanismo d'azione dei FANS classici (ad es., flurbiprofene) e dei COXIB. A differenza della COX-1, la COX-2 possiede una tasca laterale idrofobica nella quale, a livello dell'istidina 90 e dell'arginina 513, si legano gli inibitori selettivi di tale enzima (COXIB). Poiché la tasca è presente solo sulla COX-2, questi ultimi farmaci non inibiscono l'accesso dell'acido arachidonico al sito di metabolizzazione nella COX-1.

ASA: meccanismo d'azione (I)

L'ASA determina inibizione irreversibile della PGH sintasi-1.

L'ASA acetila irreversibilmente un singolo residuo di serina nella catena polipeptidica della proteina: Ser-529 nell'enzima umano o Ser-530 in altre specie animali.

Questa modificazione permanente della PGH sintasi-1 comporta una perdita dell'attività ciclo-ossigenasica dell'enzima.

Studi di mutagenesi sito-specifica suggeriscono che la Ser-529 non sia importante per l'attività catalitica dell'enzima ma che la sua acetilazione determini un ingombro sterico che impedisce l'accesso del substrato al sito dell'attività ciclo-ossigenasica.

Farmacocinetica dell'ASA

somministrazione per os

Si lega per 80% alle proteine plasmatiche.

La concentrazione plasmatica utile si raggiunge dopo circa 15-30 minuti dalla somministrazione.

Biotrasformazione: principalmente nel fegato ad opera di enzimi microsomiali e mitocondriali.

Escrezione: principalmente per via urinaria (dipende dalla dose e dal pH).

Emivita plasmatica: 15 minuti.

Effetti

Antipiretico: da 1 a 3 g/die

Analgesico: da 1 a 3 g/die

Antiinfiammatorio: da 4 a 8 g/die

Antiaggregante: da 75 a 325 mg/die

Tossico: da 10 a 30 g/die

Indicazioni

Infiammazione acuta

Dolore

Febbre

Malattie reumatiche

IMA

Prevenzione secondaria dell'IMA

Angina stabile e instabile

Controindicazioni

Ipersensibilità al farmaco

Tendenza accertata al sanguinamento (emofilia, piastrinopatie, ipoprotrombinemia)

Ulcera peptica

Insufficienza renale ed epatica grave

Gravidanza

I Farmaci Antiinfiammatori Non Steroidei (FANS)

Classificazione

SALICILATI	(ac. salicilico, ac. acetilsalicilico)
DERIVATI PIRAZOLONE	(fenilbutazone <i>novalgina</i>)
PARAAMINOFENOLI	(acetanilide, fenacetina)
DERIVATI INDOLICI	(Indometacina <i>indoxen</i> , sulindac)
FENAMATI	(ac. mefenamico)
TOLMETINA	
DERIVATI AC PROPIONICO	(ibuprofene, naproxene, ketoprofene
<i>orudis</i>)	
PIROXICAM	(<i>feldene</i>)
DICLOFENAC	(<i>voltaren</i>)
ETODOLAC	
NABUMETONE	
AURANOFIN	
NIMESULIDE	(<i>aulin</i>)

FARMACODINAMICA

Sulla base del loro meccanismo d'interazione con le ciclo-ossigenasi i FANS possono essere suddivisi in tre classi:

CLASSE I: meccanismo competitivo semplice
(es. *ibuprofene, piroxicam, Sulindac solfuro, naprossene, acido flufenamico, ac. mefenamico*)
Inibizione equipotente COX-1 e COX-2

CLASSE II: meccanismo competitivo tempo-dipendente,
lentamente reversibile
(es. *indometacina, flurbiprofene, diclofenac, acido meclofenamico e inibitori selettivi della COX-2*)

CLASSE III: blocco irreversibile
acido acetilsalicilico

ALTRI MECCANISMI D'AZIONE DEI FANS

Azione stabilizzante sulle membrane cellulari e lisosomiali

Inibizione attivazione del complemento

Inibizione della migrazione dei leucociti nei focolai infiammatori

Inibizione della biosintesi dei mucopolisaccaridi

Blocco alla formazione di O_2^- , anione superossido

ALTRI MECCANISMI D'AZIONE DEI FANS

Inibizione di decarbossilasi con ridotta sintesi di H e 5HT

Inibizione alla liberazione di H e 5HT

Inibizione della generazione delle chinine e della loro attività

Inibizione della sintesi del fattore reumatoide

Interferenza con l'attività sintetica dei condrociti per cui si ha inibizione della sintesi condrocitaria dei glicosaminoglicani della cartilagine

Classificazione dei FANS in base all'emivita plasmatica

FANS AD EMIVITA BREVE (≤ 3 ore)

Ac. acetisalicilico, ac. tiaprofenico, diclofenac, flubiprofene, ibuprofene, imdazolo-20H-benzoato, indometacina, ketoprofene, tolmetina

FANS AD EMIVITA MEDIA (4-7 ore)

Etodolac, flunoxaprofene, nimesulide, pirprofene

FANS AD EMIVITA LUNGA (≥ 8 ore)

Diacereina, diflusinal, fenilbutazone, naprossene, pirossene, piroxicam, sulindac

Farmaco	t _{1/2}	effetto		
		analgesico	antipiretico	antiinfiam.
aspirina	3-5	+	+	+
naproxene	13	+	+	++
ibuprofene	2	+	+	+
ketoprofene	2	+	+	+
Indometacina	2	+	+	+++
sulindac	18*	+	+	+
mefenamico	4	+	+	+/-
piroxicam	45	+	+	++
tenoxicam	40-80	+	+	++
tolmetina	1	+	+	+
paracetamolo	2-4	+	+	-
fenilbutazone	50-100	+/-	+	++

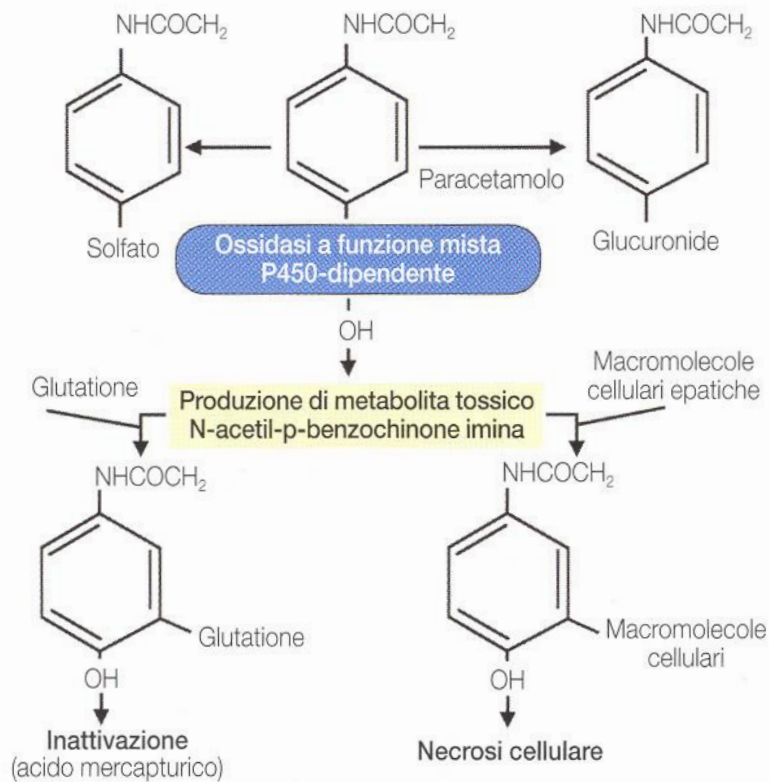


Fig. 9.7 Il paracetamolo è inattivato dal fegato tramite coniugazione con acido glucuronico e con acido solforico. Una piccola parte del farmaco viene idrossilata, ad opera del CYP1A2, con formazione di un metabolita tossico (N-acetil-p-benzochinone imina), altamente reattivo con i composti contenenti gruppi SH, come ad esempio il glutathione. In tal modo, normalmente, esso viene inattivato per coniugazione con glutathione. Se il paracetamolo viene assunto in dosi elevate, l'eccesso del metabolita tossico esaurisce le riserve epatiche di glutathione e reagisce con altri gruppi SH, quali quelli presenti nelle macromolecole cellulari, causando necrosi degli epatociti.

COX 1 e COX 2

Funzioni fisiopatologiche

Possiamo classificare COX 1 come enzima "fisiologico"
e COX 2 come enzima "patologico"?

Segnali che inducono COX 2:

LPS, IL-1, IL-2, TNFa (citochine proinfiammatorie)

Segnali che inibiscono l'espressione di COX 2:

IL-4, IL-10, IL-13 (citochine antiinfiammatorie)
glicocorticoidi

i ruoli fisiologici di COX 1 sono
stati dedotti dagli effetti collaterali dei FANS

Stomaco $\Rightarrow$ inibizione di COX 1 $\Rightarrow$ ulcera

Rene $\Rightarrow$ inibizione di COX 1 (rene compromesso)
 $\Rightarrow$ insuff. renale acuta

piastrine $\Rightarrow$ inibizione di COX 1
 $\Rightarrow$ effetto collaterale $\Rightarrow$ sanguinamento
 $\Rightarrow$ effetto terapeutico $\Rightarrow$ *"half an aspirin a day"*

Utero (gestazione e parto)
COX1 e COX 2

COX 2 e infiammazione *"an aspirin without ulcers"*
inibitori selettivi di COX 2

Studi preclinici e clinici

Diversi composti:

analgesici, antipiretici, antinfiammatori

Ottima tollerabilità: No danni GI, renali,
no interferenza con l'aggregazione piastrinica

Studi Clinici

celecoxib

Efficaci come analgesici nell'uomo

No danni GI, No inib. aggregazione piastrinica

Side effects

cicatizzazione, fertilità gravidanza
(la gran parte delle donne con artrite
reumatoide sono in postmenopausa)

REAZIONI AVVERSE

TOSSICITA' GASTROINTESTINALE

VIGOR

Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research

L'incidenza di perforazione gastrointestinale, emorragia gastrointestinale o ulcera peptica sintomatica era significativamente più bassa del 50% nei pazienti trattati con rofecoxib (50 mg/die) rispetto a quelli trattati con naprossene (500 mg due volte al giorno)

CLASS

Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study

L'inibizione della COX-1 da parte del celecoxib alla dose di 800 mg al giorno può avere contribuito, almeno in parte, alla sua incapacità di ridurre in modo significativo l'incidenza di ulcere perforanti, ostruzione gastrica o sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore, rispetto all'ibuprofene ed al diclofenac

REAZIONI AVVERSE

TOSSICITA' GASTROINTESTINALE

MEDAL

*Multinational Etoricoxib and
Diclofenac Arthritis Long-term
programm*

Questo studio ha evidenziato che gli eventi clinici gastrointestinali non complicati erano significativamente ridotti nel gruppo di pazienti trattati con etoricoxib rispetto al gruppo di pazienti trattati con diclofenac, ma non gli eventi complicati.

TARGET

*Therapeutic Arthritis Research and
Gastrointestinal Event trial*

L'incidenza di eventi avversi gravi a carico del tratto gastrointestinale superiore risultava significativamente ridotta nella popolazione che assumeva lumiracoxib verso gli individui che erano in trattamento con i FANS

REAZIONI AVVERSE

TOSSICITA' RENALE

Studi clinici hanno evidenziato che i coxib (rofecoxib e celecoxib) causano una bassa incidenza di edema, principalmente agli arti inferiori, e di eventi ipertensivi che è simile a quella riscontrata con i FANS non selettivi.

Al contrario, nello studio MEDAL, il trattamento con etoricoxib causava una più alta incidenza di eventi ipertensivi rispetto al FANS di riferimento diclofenac.

Etoricoxib può essere associato con effetti più frequenti e gravi sulla pressione sanguigna rispetto ad altri inibitori della COX-2 e FANS, in particolare con l'impiego di alti dosaggi.

REAZIONI AVVERSE

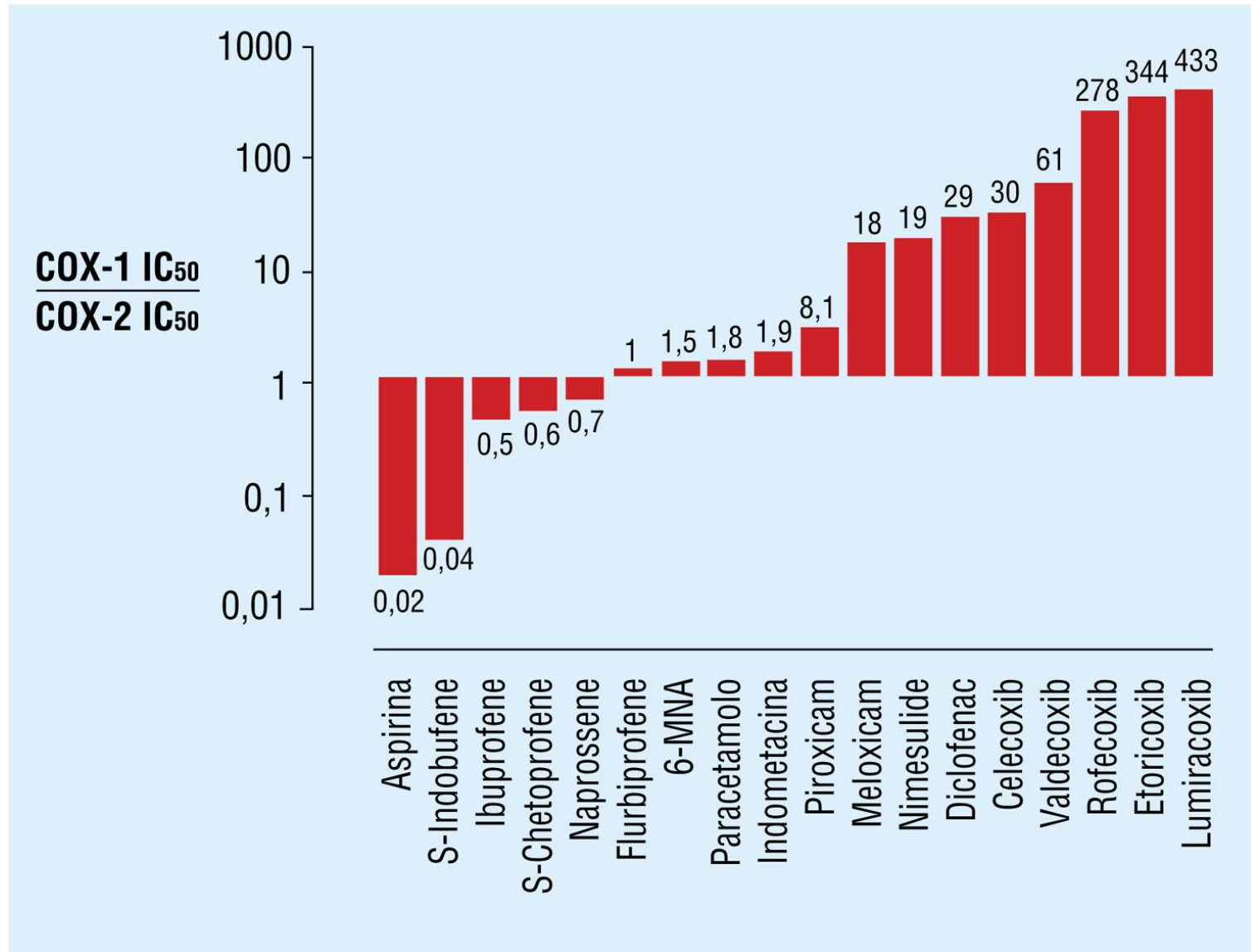
MALATTIE CARDIOVASCOLARI

La somministrazione di coxib si associa ad un aumentato rischio di eventi occlusi vascolari che ha portato al ritiro dal commercio di rofecoxib e valdecoxib.

Il meccanismo più accreditato per spiegare l'aumentata incidenza di eventi trombotici associata all'uso di FANS tradizionali e coxib è rappresentato dalla inibizione della prostaciclina (PGI₂). Diverse evidenze sperimentali suggeriscono che la PGI₂, un prostanoide vasodilatatore, anti-aggregante piastrinico ed ateroprotettivo sia in grado di limitare le conseguenze dell'attivazione piastrinica in vivo. La biosintesi della PGI₂ è in gran parte dipendente dalla COX-2.

L'inibizione della sintesi vascolare di PGI₂ in assenza di una concomitante inibizione del TXA₂ piastrinico sembra essere associata ad un azzardo cardiovascolare

Selettività biochimica verso la COX-1 piastrinica e la COX-2 monocitaria di inibitori delle COX valutata in vitro utilizzando il modello del sangue intero



Esempi di interazioni farmacologiche dei FANS

Farmaci spiazzati

FANS

Anticoagulanti orali

Fenilbutazone
Salicilati

Fenitoina

Fenilbutazone
Indometacina
Salicilati

Tolbutamide

Fenilbutazone
Piroxicam
Ac. meclofenamico

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

FARMACO

EFFETTO

Corticosteroidi	Aumento del rischio di ulcere gastrointestinali e tossicità renale
Eparina	Aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale
Aminoglicosidi	Aumento del rischio di tossicità renale
Diuretici	I FANS possono ridurre la risposta ai diuretici
ACE-inibitori	I FANS possono ridurre la risposta a questi farmaci
Beta-Bloccanti	I FANS possono ridurre l'effetto antipertensivo
Digossina	Aumento del rischio di tossicità da digossina
Cisplatino	Aumento del rischio di tossicità da cisplatino
Metotressato	Aumento del rischio di tossicità da metotressato
Anticoagulanti orali	Aumento dell'effetto anticoagulante

INDICAZIONI

OSTEOARTRITE

ARTRITE REUMATOIDE

ARTRITE GOTTOSA ACUTA

DOLORE ACUTO

DISMENORREA PRIMARIA

DOLORE LOMBARE CRONICO

POLIPOSI ADENOMATOSA FAMILIARE

CONTROINDICAZIONI

FANS non selettivi

Da prescrivere con cautela
nei pz con:
precedente storia di ulcera
peptica e/o di
Sanguinamento
gastrointestinale

Consigliato l'uso di un
COXIB

COXIB

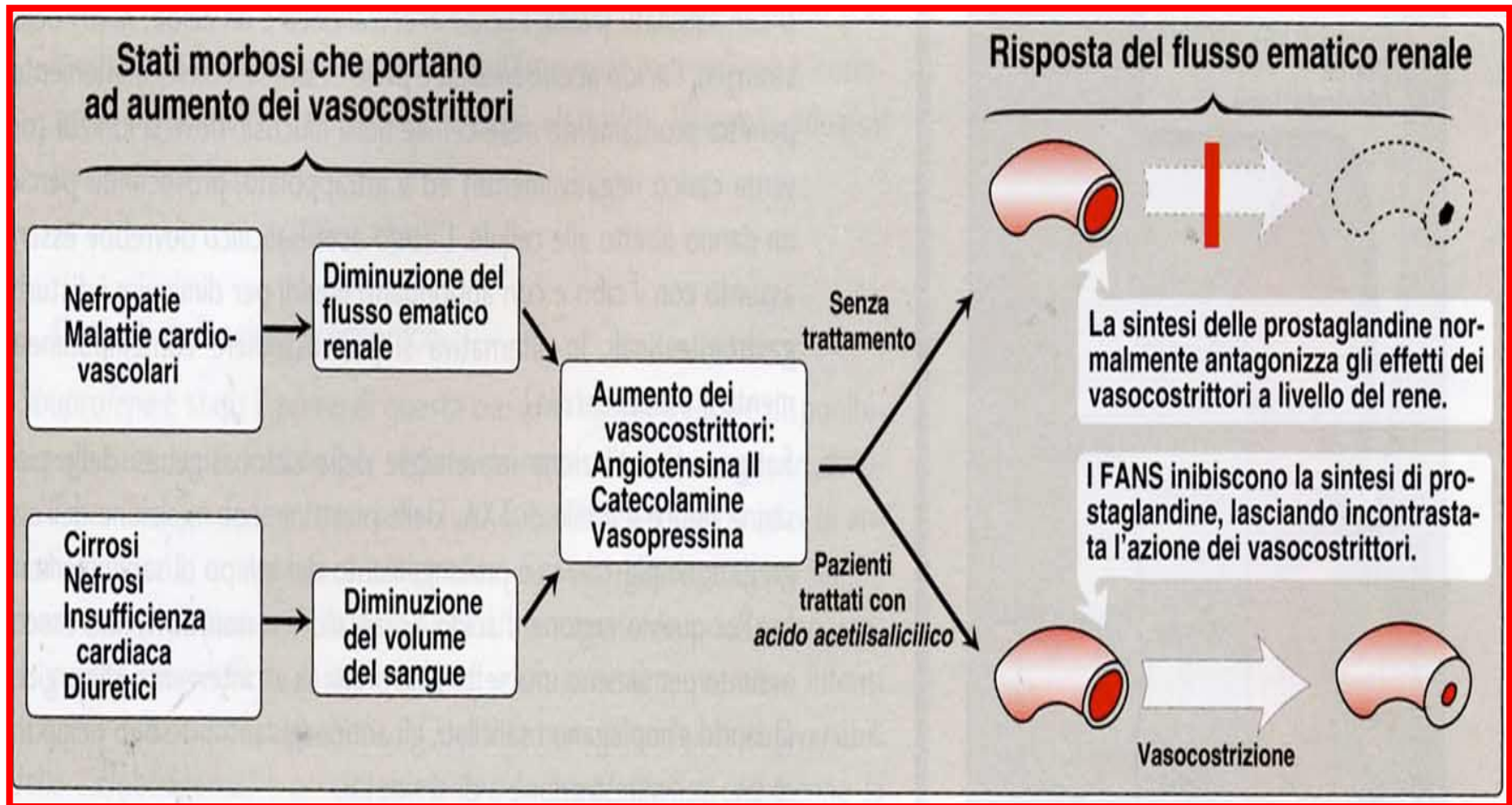
Controindicati in pz con:
-Malattie cardiache o ictus
Assumere la dose efficace più bassa
e per il periodo di tempo più breve
possibile nei pz con
-Fattori di rischio cardiovascolari
Celecoxib, Vademecoxib e Parecoxib
controindicati in pz che hanno avuto
reazioni allergiche ai sulfamidici

FANS e COXIB

Controindicati in:

- Gravidanza,
- Nei soggetti con ipersensibilità all'aspirina e ad altri
FANS
- Somministrati con cautela in pz con:
 - Insufficienza cardiaca,
 - renale ed - epatica

EFFETTO RENALE DELL'INIBIZIONE DELLA SINTESI DI PG



Nuove indicazioni

Il cancro coloretale e' insieme a quello del polmone la piu' importante causa di morte per patologia tumorale nel mondo occidentale. Le prime evidenze di un coinvolgimento della COX in questa patologia sono di tipo epidemiologico. Dal 1998 almeno 10 studi clinici hanno documentato una correlazione negativa fra l'incidenza di questa patologia e l'uso di FANS. In giovani pazienti con adenomatopoliposi familiare (APF) il sulindac diminuisce significativamente il numero e le dimensione dei polipi. COX 2 ma non COX 1, risulta sovraespressa nel tessuto tumorale.

Il ceppo di topi *Apc* (modello sperimentale di APF) e' sensibile alla terapia con inibitori selettivi di COX 2, inoltre la delezione del gene di COX 2 in questi topi risulta efficace nel prevenire i tumori.

"aspirin prevents cancer"

Anche i tumori dello stomaco e della mammella esprimono livelli elevati di COX-2

Malattia di Alzheimer

Diversi studi caso-controllo (1998-95) hanno dimostrato un dimezzamento del rischio di contrarre la malattia in persone che assumevano FANS. Il meccanismo prospettato è l'inibizione della attivazione della microglia causata dalle placche di beta amiloide.

Si potrebbe prospettare una terapia preventiva in pazienti asintomatici ma geneticamente a rischio. Ovviamente una terapia di questo tipo può essere eseguita solo con farmaci ad elevatissima tollerabilità (ie inibitori selettivi di COX 2).

