



Facoltà di Medicina e Chirurgia, CdL in Infermieristica  
Università degli Studi di Verona  
Anno Accademico 2011-12

## **Corso di Farmacologia**

### **“Famaci Antiinfiammatori Non Steroidei”**

**Prof. Roberto Leone**

## **Infiammazione**

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

## FARMACI USATI NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE

- FANS: Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei
- Corticosteroidi: cortisone e suoi analoghi sintetici



## 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.

### Alcuni dati sul consumo di FANS

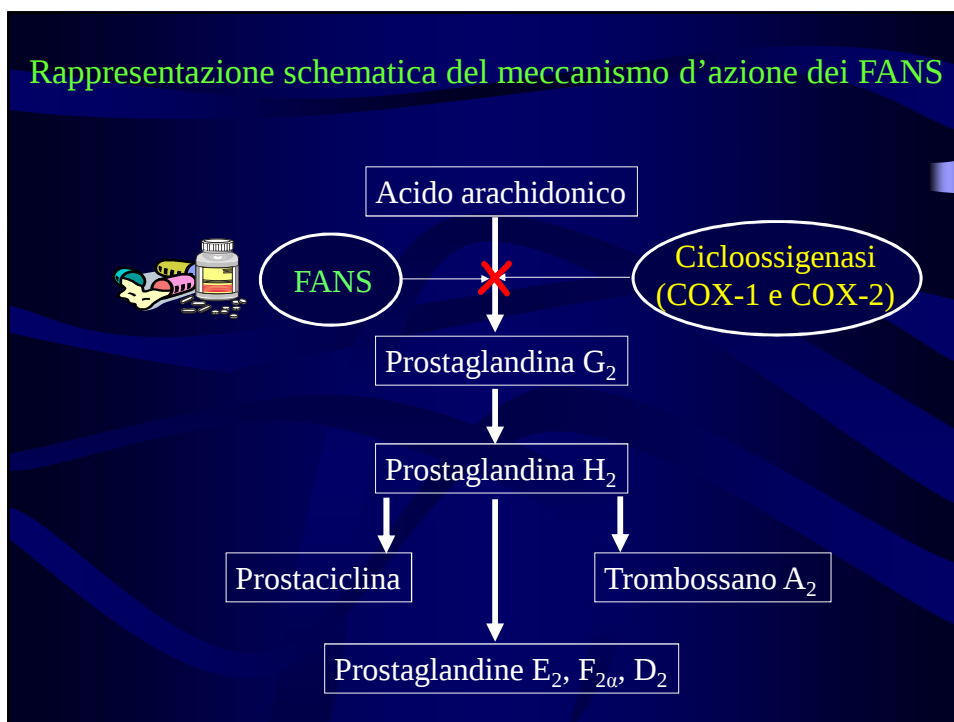


- Ogni giorno nel mondo più di 500 milioni di prescrizioni
- Le prescrizioni di FANS (fascia A) in Italia sono di circa 35 DDD/1000ab/die, senza contare quindi i farmaci di fascia C e l'autoprescrizione
- Il consumo di FANS è salito per:
  - aumento delle specialità disponibili senza ricetta
  - uso dell'aspirina come antiaggregante
  - invecchiamento della popolazione
- il 70% dei soggetti di età >65 anni assume FANS una volta alla settimana, e un anziano su due ne fa uso almeno quattro volte al mese.

## Meccanismo d'azione

- i FANS agiscono bloccando l'attività dell'enzima **cicloossigenasi (COX)** e perciò inibendo la produzione di endoperossidi ciclici, prostaglandine, prostacicline e trombossani.

### Rappresentazione schematica del meccanismo d'azione dei FANS



## Ruolo fisiologico delle prostaglandine

- Acido Arachidonico

Cicloossigenasi

- Prostaglandine

- Protezione renale
- Protezione gastrointestinale
- Dolore e infiammazione

## EFFETTI TERAPEUTICI



**ANTIINFIAMMATORIO** - 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.

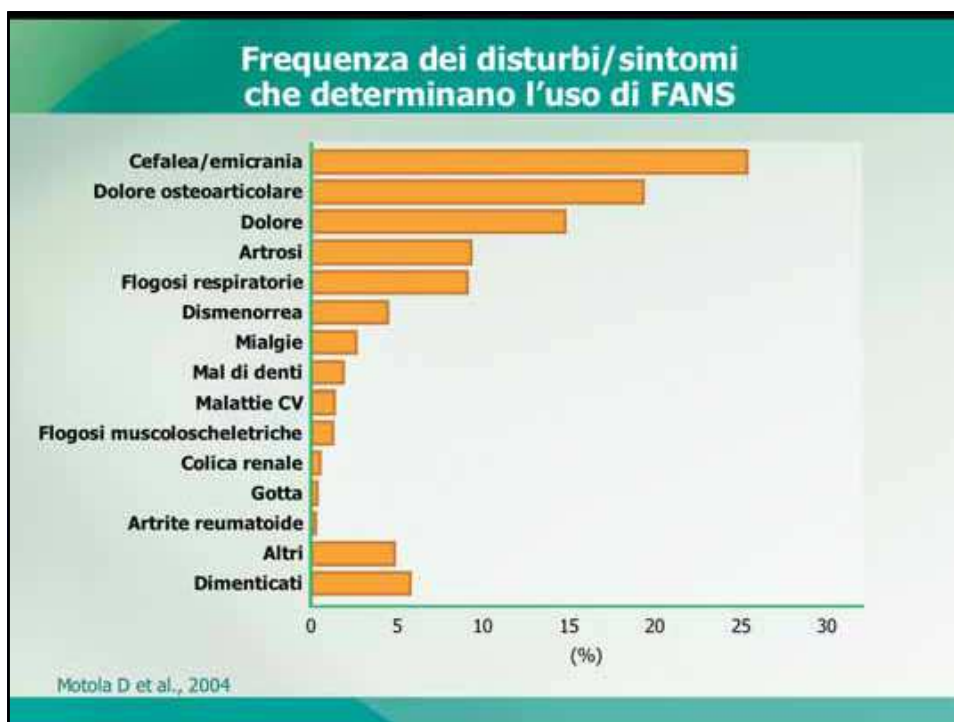
**ANALGESICO** - Si tratta di un effetto periferico riconducibile alla inibizione locale della cicloossigenasi (le PGs producono iperalgesia sensibilizzando i recettori del dolore all'azione algogena di bradichinina e istamina). Sono attivi sul dolore di bassa o media intensità, purchè non a carico dei visceri cavi. I FANS non danno assuefazione.

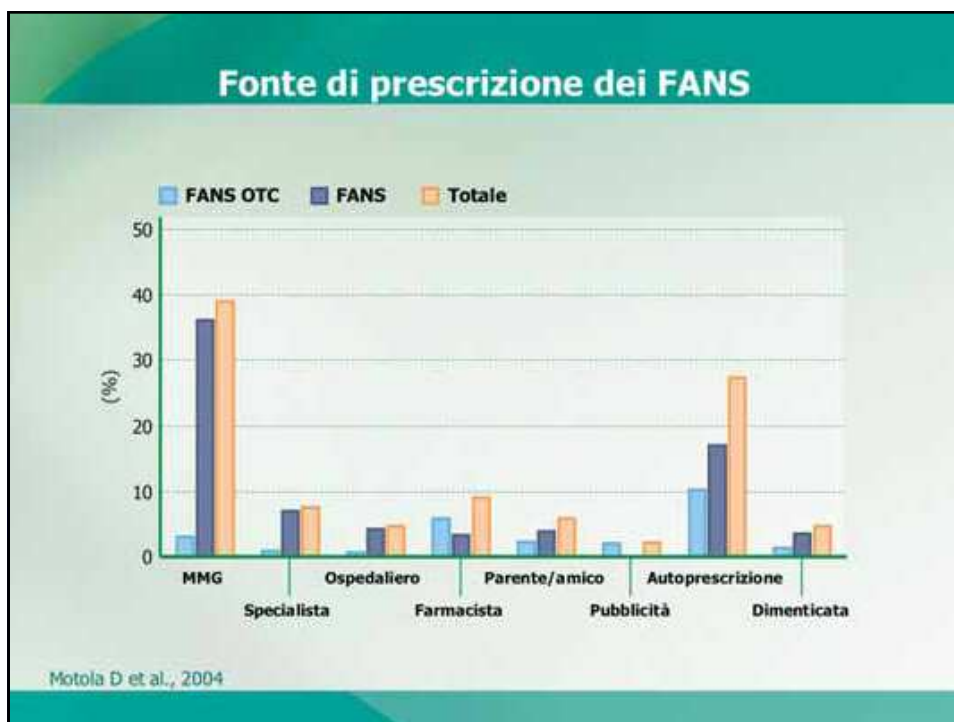
**ANTIPIRETICO** - a) Centrale. E' il più significativo, riconducibile alla inibizione della cicloossigenasi a livello ipotalamico (centro incaricato della termoregolazione).

b) Periferico - I derivati salicilici inducono un aumento della dispersione di calore (aumento del flusso sanguigno a livello della cute; aumento della sudorazione).

## 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.





## FANS sistemici (M01A) in commercio in Italia

(oltre 200 specialità medicinali)



### Derivati acido salicilico (N02BA):

ac. acetilsalicilico (*Aspirina*<sup>®</sup>, *Aspro*<sup>®</sup>, *Cemirit*<sup>®</sup>, ...)

lisina acetilsalicilato (*Aspegic*<sup>®</sup>, *Flectadol*<sup>®</sup>)

### Derivati dell'acido acetico e sostanze correlate (M01AB)

aceclofenac (*Airtal*<sup>®</sup>, *Gladio*<sup>®</sup>)

acemetacina (*Acemix*<sup>®</sup>)

diclofenac (*Novapirina*<sup>®</sup>, *Voltaren*<sup>®</sup>...) anche in ass. con misoprostol (*Atrotec*<sup>®</sup>)

sulindac (*Algogetil*<sup>®</sup>)

fentiazac (*Oflam*<sup>®</sup>)

ketorolac (*Toradol*<sup>®</sup>, *Lixidol*<sup>®</sup>)

indometacina (*Indoxen*<sup>®</sup>, *Metacen*<sup>®</sup>)

proglumetacina (*Afloxan*<sup>®</sup>,...)

### Ossicam-derivati (M01AC)

piroxicam (*Feldene*<sup>®</sup>, *Roxiden*<sup>®</sup>, ..)

tenoxicam (*Dolmen*<sup>®</sup>, *Rexalgan*<sup>®</sup>,...)

lornoxicam (*Noxon*<sup>®</sup>)

meloxicam (*Mobic*<sup>®</sup>)

## FANS sistemici (M01A) in commercio in Italia

(oltre 200 specialità medicinali)



### Derivati dell'acido propionico (M01AE):

ibuprofene (*Cibalgina Due*<sup>®</sup>, *Brufen*<sup>®</sup>, *Moment*<sup>®</sup>, ...)

naproxene (*Naprosyn*<sup>®</sup>, *Floginax*<sup>®</sup>, *Synflex*<sup>®</sup>)

ketoprofene (*Artrosilene*<sup>®</sup>, *Ibifen*<sup>®</sup>, *Oki*<sup>®</sup>, *Orudis*<sup>®</sup>, ..)

dexketoprofene (*Desketo*<sup>®</sup>)

flurbiprofene (*Froben*<sup>®</sup>)

acido tiaprofenico (*Surgamyl*<sup>®</sup>)

### Fenamati (M01AG):

acido mefenamico (*Lysalgo*<sup>®</sup>)

### Coxib (M01AH)

celecoxib (*Celebrex*<sup>®</sup>)

parecoxib (*Dynastat*<sup>®</sup>)

etoricoxib (*Tauxib*<sup>®</sup>, *Algix*<sup>®</sup>, *Arcoxia*<sup>®</sup>)

- ritirato nel 2004 il rofecoxib (*Vioxx*<sup>®</sup>)

## FANS sistemici (M01A) in commercio in Italia

(oltre 200 specialità medicinali)



### Altri Fans (M01AX):

nimesulide (Aulin<sup>®</sup>, Mesulid<sup>®</sup>, Nimesulene<sup>®</sup>, ...)  
 morniflumato/acido niflumico (Morniflu<sup>®</sup>, Niflam<sup>®</sup>)  
 nabumetone (Artaxan<sup>®</sup>)  
 glucosamina (Dona<sup>®</sup>)  
 benzidamina (Tantum<sup>®</sup>)  
 diacereina (Fisiodar<sup>®</sup>)  
 amtolmetina guacile (Artromed<sup>®</sup>)

### Associazioni con ac. acetilsalicilico (N02BA):

ac. acetil. + glicina (Aulin<sup>®</sup>, Mesulid<sup>®</sup>, Nimesulene<sup>®</sup>, ...)  
 ac. acetil. + magnesio idrossido + alluminio glicinato (Aspirina 03<sup>®</sup>)  
 ac. acetil. + sodio bicarbonato + acido citrico anidro (Alkaseltzer<sup>®</sup>)  
 ac. acetil. + acido ascorbico (Aspirina C<sup>®</sup>, Vivin C<sup>®</sup>, Aspro C<sup>®</sup>, ..)  
 ac. acetil. + caffeina + alluminio ossido idrato (Viamal<sup>®</sup>)  
 ac. acetil. + paracetamolo (Algopirina<sup>®</sup>, ..)  
 ac. acetil. + paracetamolo + caffeina (Neocibalgina<sup>®</sup>, Neonisidina<sup>®</sup>, ..)

## FANS topici (M02AA) in commercio

in Italia (più di 20 principi attivi)



**Derivati acido salicilico:** metile salicilato + canfora (Vegetallumina<sup>®</sup>, ....), ecc.

**Derivati dell'acido propionico:** ibuprofene (Brufen crema<sup>®</sup>, ...), ketoprofene (Artrosilene gel<sup>®</sup>, Orudis ung.<sup>®</sup>, Fastum gel<sup>®</sup>, Lasonil CM<sup>®</sup>, ....), naproxene (Naprosyn gel<sup>®</sup>, ...), flurbiprofene (Transact Lat cerotto<sup>®</sup>)

### Derivati dell'acido acetico e sostanze correlate

diclofenac (Voltaren Emulgel<sup>®</sup>...), felbinac (Traxam ung.<sup>®</sup>,...) bufexamac (Viafen ung.<sup>®</sup>), indometacina (Indocil gel<sup>®</sup>), proglumetacina (Proxil pomata<sup>®</sup>...), bendazac (Versus crema<sup>®</sup>)

**Pirazolonici:** fenilbutazone (Kadol pomata<sup>®</sup>), feprazone (Zepelin crema<sup>®</sup>),

**Oxicami:** cinnoxicam (Sinartrol crema<sup>®</sup>, Zelis crema<sup>®</sup>), piroxicam (Feldene cremadol<sup>®</sup>, Reucam crema<sup>®</sup>,...)

**Fenamati:** etofenamato (Bayro gel<sup>®</sup>)

**Altri:** nimesulide (Aulin gel<sup>®</sup>, ...), ac. niflumico (Niflam crema<sup>®</sup>), benzidamina (Tantum gel<sup>®</sup>), associazioni varie (Mobilisin pom.<sup>®</sup>, Algolisina ung.<sup>®</sup>, ...)

**Tavola C.7a**

*Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), (DDD/1000 ab die)  
per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2001-2009*

| Sottogruppi e sostanze       | 2001        | 2002        | 2003        | 2004        | 2005        | 2006        | 2007        | 2008        | 2009        | Δ %<br>09-00* |
|------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------------|
| Altri FANS per via sistemica | 23,6        | 22,0        | 20,4        | 20,6        | 21,8        | 22,3        | 21,4        | 21,7        | 21,5        | -0,1          |
| Anti-cox2                    | 7,3         | 7,8         | 8,3         | 10,3        | 4,0         | 3,8         | 4,1         | 4,4         | 4,1         | 6,7           |
| Ketorolac                    | 0,7         | 0,6         | 0,4         | 0,4         | 0,4         | 0,4         | 0,3         | 0,3         | 0,3         | -7,0          |
| <b>FANS</b>                  | <b>31,7</b> | <b>30,4</b> | <b>29,1</b> | <b>31,3</b> | <b>26,3</b> | <b>26,5</b> | <b>25,8</b> | <b>26,4</b> | <b>25,9</b> | <b>0,6</b>    |
| etoricoxib                   | -           | -           | -           | 3,0         | 2,1         | 2,3         | 2,6         | 2,7         | 2,7         | 5,0           |
| diclofenac                   | 3,3         | 3,3         | 3,3         | 3,4         | 3,7         | 3,9         | 4,1         | 4,4         | 4,4         | 3,9           |
| ketoprofene                  | 2,4         | 2,4         | 2,3         | 2,4         | 2,8         | 2,9         | 3,2         | 3,7         | 4,1         | 6,4           |
| nimesulide                   | 9,3         | 8,4         | 7,8         | 7,7         | 7,2         | 7,2         | 6,0         | 5,8         | 5,6         | -3,0          |
| celecoxib                    | 4,6         | 4,7         | 4,5         | 3,8         | 1,6         | 1,5         | 1,5         | 1,6         | 1,5         | 3,1           |
| ibuprofene                   | 0,6         | 0,7         | 0,7         | 0,8         | 1,2         | 1,2         | 1,4         | 1,9         | 2,0         | 13,3          |
| aceclofenac                  | -           | 0,1         | 0,6         | 0,8         | 1,1         | 1,1         | 1,0         | 1,1         | 1,0         | 7,4           |
| ketorolac                    | 0,7         | 0,6         | 0,4         | 0,4         | 0,4         | 0,4         | 0,3         | 0,3         | 0,3         | -7,0          |
| meloxicam                    | 0,9         | 1,0         | 0,9         | 1,0         | 1,4         | 1,3         | 1,2         | 1,1         | 0,9         | -1,3          |
| piroxicam                    | 2,0         | 1,8         | 1,6         | 1,5         | 1,4         | 1,2         | 1,1         | 0,8         | 0,7         | -9,6          |

\* Indice medio di variazione annua (CAGR)

Rapporto Osmed 2009

### Consumo dei FANS in Italia dal 2000 al 2008

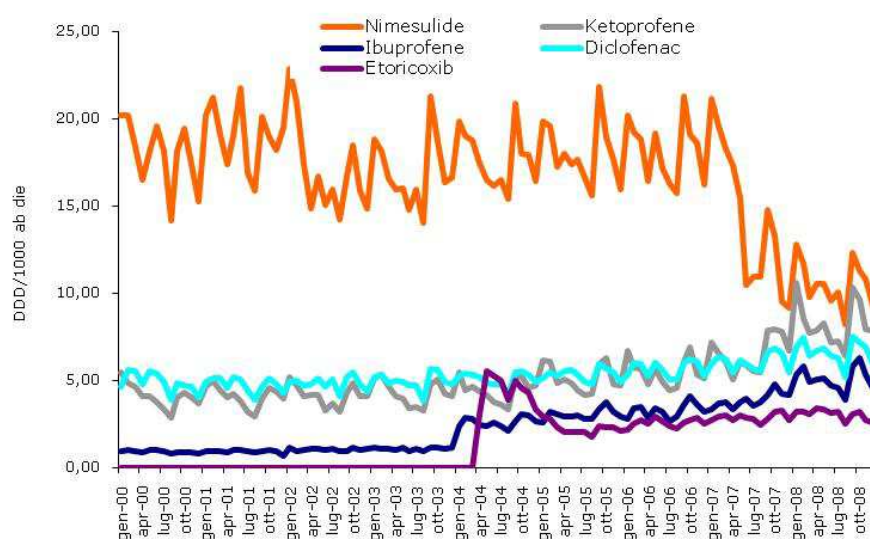


Tabella 36-3. Proprietà dell'aspirina e di alcuni recenti farmaci antinfiammatori non steroidei

| Farmaco                 | Emivita (ore) | Escrezione urinaria del farmaco non metabolizzato | Dose antinfiammatoria consigliata               |
|-------------------------|---------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Aspirina                | 0,25          | < 2%                                              | 1.200-1.500 mg tre volte al giorno              |
| Salicilato <sup>1</sup> | 2-19          | 2-30%                                             | Si veda nota 2                                  |
| Apazone                 | 15            | 62%                                               | 600 mg due volte al giorno                      |
| Diclofenac              | 1,1           | < 1%                                              | 50-75 mg quattro volte al giorno                |
| Diffunisal              | 13            | 3-9%                                              | 500 mg due volte al giorno                      |
| Etodolac                | 6,5           | < 1%                                              | 200-300 mg quattro volte al giorno              |
| Fenoprofene             | 2,5           | 30%                                               | 600 mg quattro volte al giorno                  |
| Flurbiprofene           | 3,8           | < 1%                                              | 300 mg tre volte al giorno                      |
| Ibuprofene              | 2             | < 1%                                              | 600 mg quattro volte al giorno                  |
| Indometacina            | 4-5           | 16%                                               | 50-70 mg tre volte al giorno                    |
| Ketoprofene (DC. It.)   | 1,8           | < 1%                                              | 70 mg tre volte al giorno                       |
| Ketorolac (DC. It.)     | 4-10          | 58%                                               | 10 mg quattro volte al giorno <sup>3</sup>      |
| Meclofenamato           | 3             | 2-4%                                              | 100 mg quattro volte al giorno                  |
| Nabumetone <sup>4</sup> | 26            | 1%                                                | 1.000-2.000 mg una volta al giorno <sup>5</sup> |
| Naproxene               | 14            | < 1%                                              | 375 mg due volte al giorno                      |
| Oxaprozin               | 58            | 1-4%                                              | 1.200-1.800 mg una volta al giorno <sup>5</sup> |
| Piroxicam               | 57            | 4-10%                                             | 20 mg una volta al giorno <sup>5</sup>          |
| Sulindac                | 8             | 7%                                                | 200 mg due volte al giorno                      |
| Tolmetina               | 1             | 7%                                                | 400 mg quattro volte al giorno                  |

<sup>1</sup> Principale metabolita dell'aspirina ad azione antinfiammatoria.<sup>2</sup> Il salicilato viene normalmente somministrato sotto forma di aspirina.<sup>3</sup> Consigliato solamente per la terapia del dolore acuto (ad esempio chirurgico).<sup>4</sup> Il nabumetone è un pro-farmaco; l'emivita e l'escrezione urinaria si riferiscono al suo metabolita attivo.<sup>5</sup> Una singola somministrazione al giorno è sufficiente per via della lunga emivita.

## 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



**Reni:** 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

## 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



### TRATTO GASTROINTESTINALE

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

- danno diretto sulla parete dello stomaco
- danno indiretto (diminuzione della sintesi di prostaglandine che hanno un effetto protettivo sullo stomaco)

## Effetti avversi

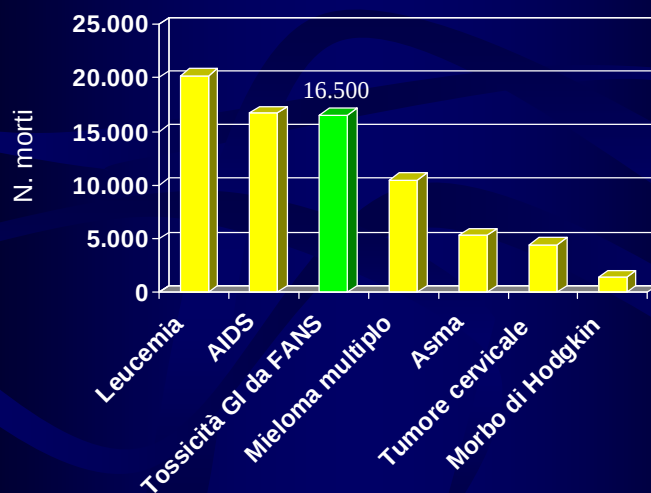


### TRATTO GASTROINTESTINALE

Gli effetti sono:

- sono i più frequenti e vanno da manifestazioni non gravi come la dispepsia a effetti seri come l'ulcera o l'emorragia gastrointestinale
- sono dose dipendenti;
- osservabili anche dopo somministrazione parenterale (o rettale).

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)



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

#### Fattori di rischio ben definiti

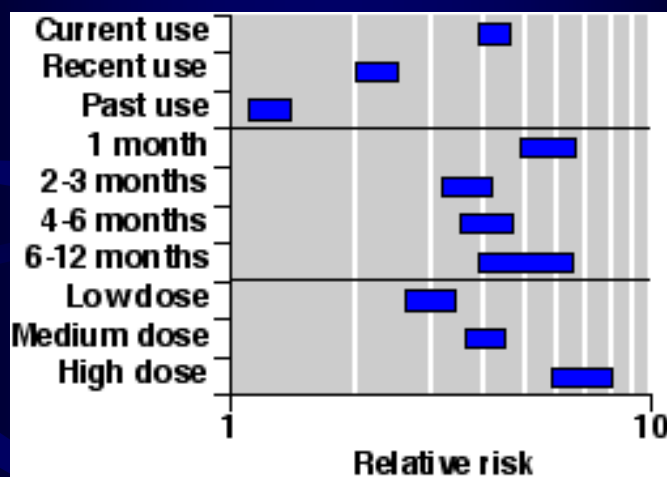
- Età avanzata
- Precedenti di ulcera
- Alte dosi, incluso l'uso di più di un FANS
- Concomitante uso di anticoagulanti
- Concomitante uso di corticosteroidi
- Gravi patologie sistemiche

#### Possibili fattori di rischio

- *Helicobacter pylori*
- Consumo di alcol
- Fumo

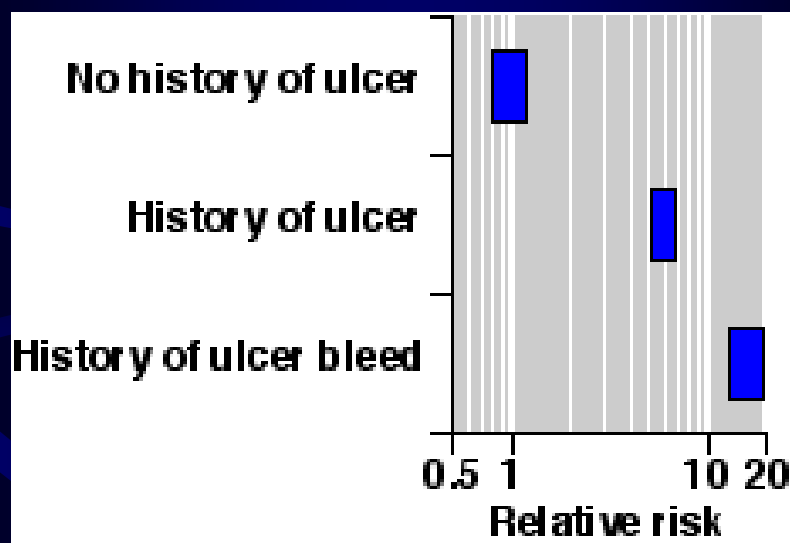


## Rischio di emorragia GI superiore da FANS (utilizzatori vs non utilizzatori)



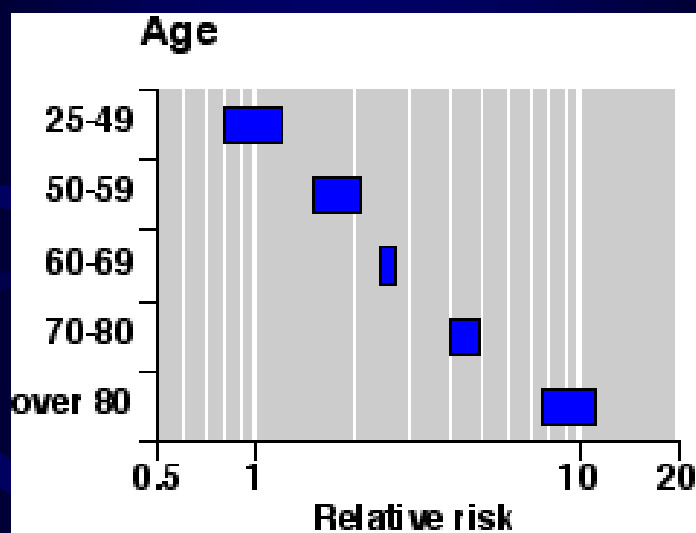
Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Archives of Internal Medicine 2000 160: 2093-9

## Rischio di emorragia GI superiore da FANS in relazione storia di ulcera



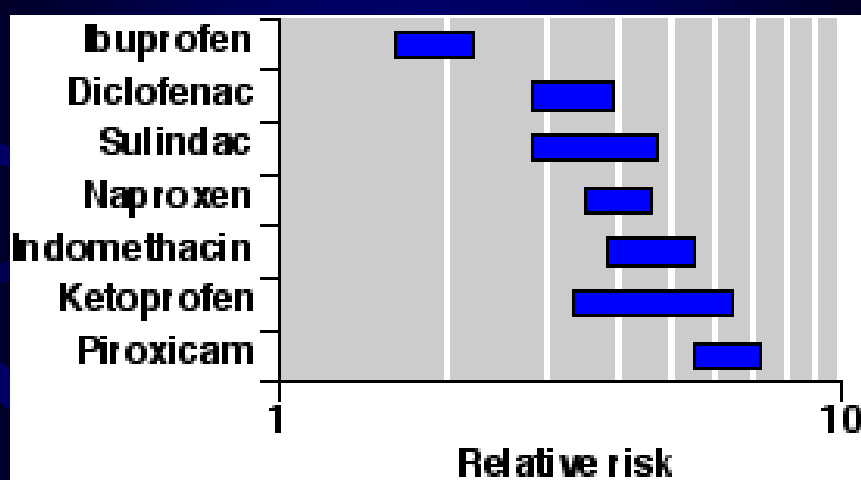
Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Archives of Internal Medicine 2000 160: 2093-9

## Rischio di emorragia GI superiore da FANS in relazione all'età

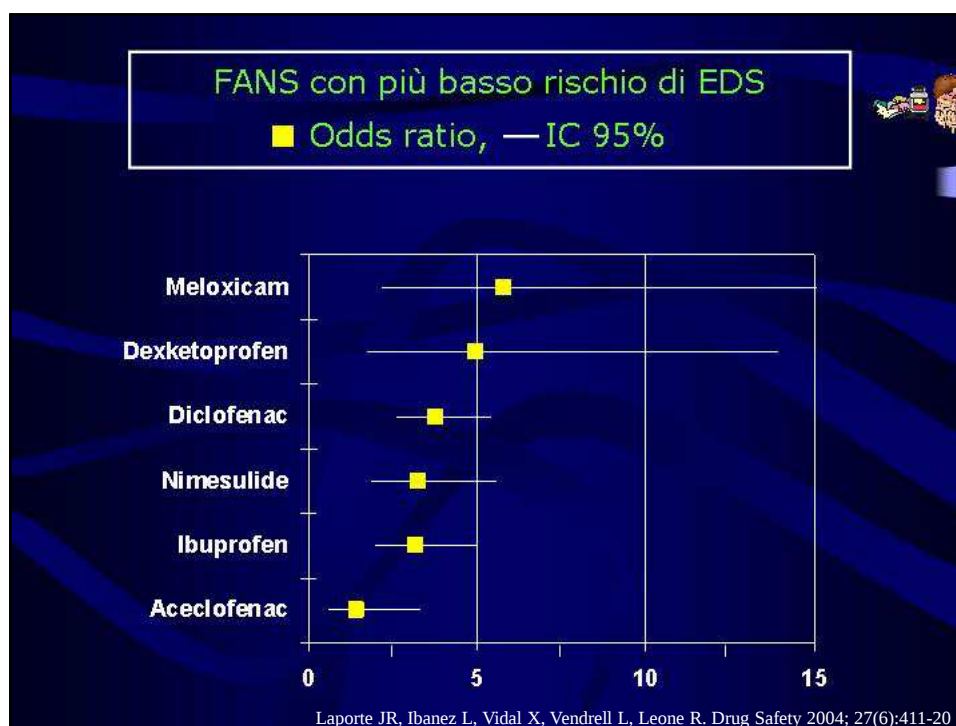
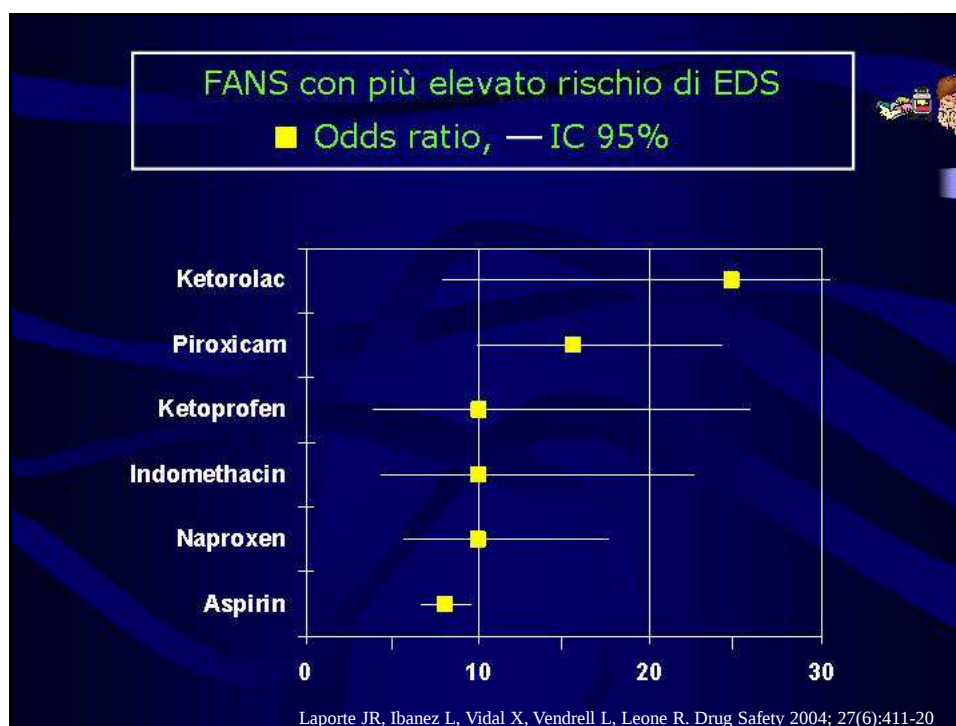


Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Archives of Internal Medicine 2000 160: 2093-9

## Rischio di emorragia GI superiore da in relazione al FANS utilizzato

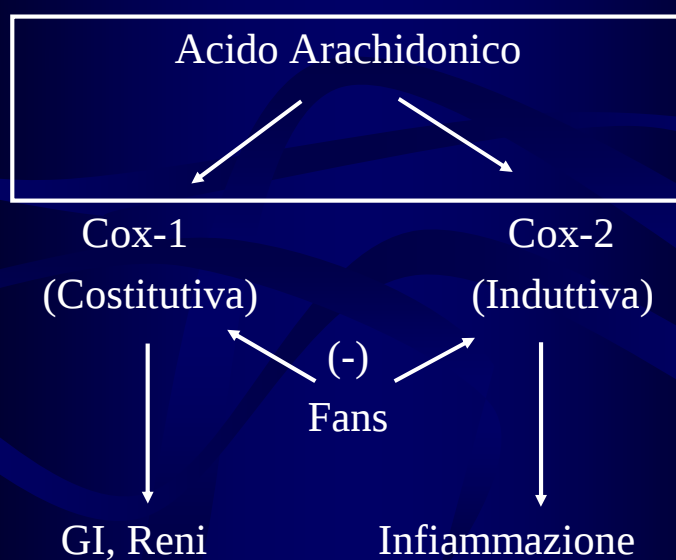


Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Archives of Internal Medicine 2000 160: 2093-9



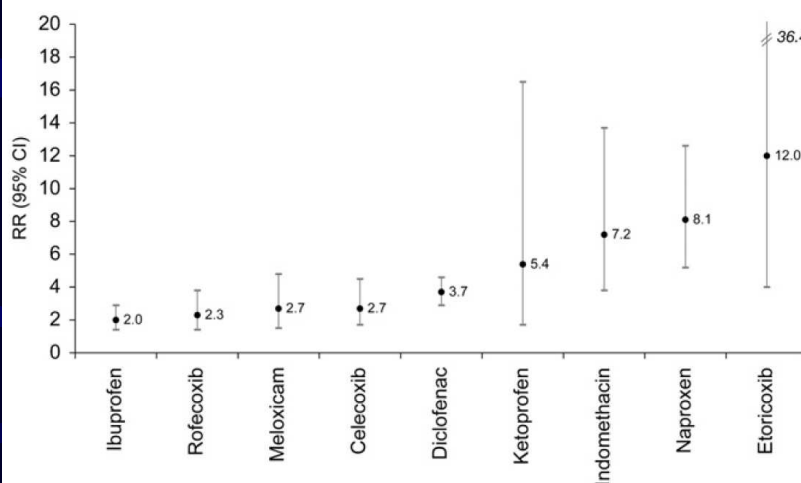
Gli inibitori selettivi della COX-2  
sono la soluzione al problema della  
gastrolesività dei FANS?

## Due forme di Cicloossigenasi



## Coxib vs FANS : quali vantaggi ?

- L'incidenza dei sintomi nei pazienti con Ulcera Peptica è comunque superiore al 25% sia con i FANS che con i Coxib
- L'incidenza dei sintomi nei pazienti senza ulcera è del tutto sovrapponibile sia con i FANS che con i Coxib
- Nei pazienti con più fattori di rischio che assumono Coxib, la possibilità di complicanze cresce notevolmente
- Se si assumono contemporaneamente ASA e Coxib, il rischio di ulcera cresce significativamente
- Con il prolungarsi del tempo di somministrazione dei Coxib, si perdono i vantaggi di tali molecole rispetto ai FANS sulla profilassi delle complicanze
- La qualità di vita dei pazienti che utilizzano antiinfiammatori è scadente sia che assumano FANS o Coxib



**Figure 1.** RR and 95% CI of UGIC according to individual tNSAIDs and COXIBs compared with non-use, adjusted for age, gender, calendar year, GP visits, smoking, alcohol consumption, history of peptic ulcer disease, and NA-NSAIDs, aspirin, steroids, and anticoagulant use.

García Rodríguez LA, Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology*. 2007

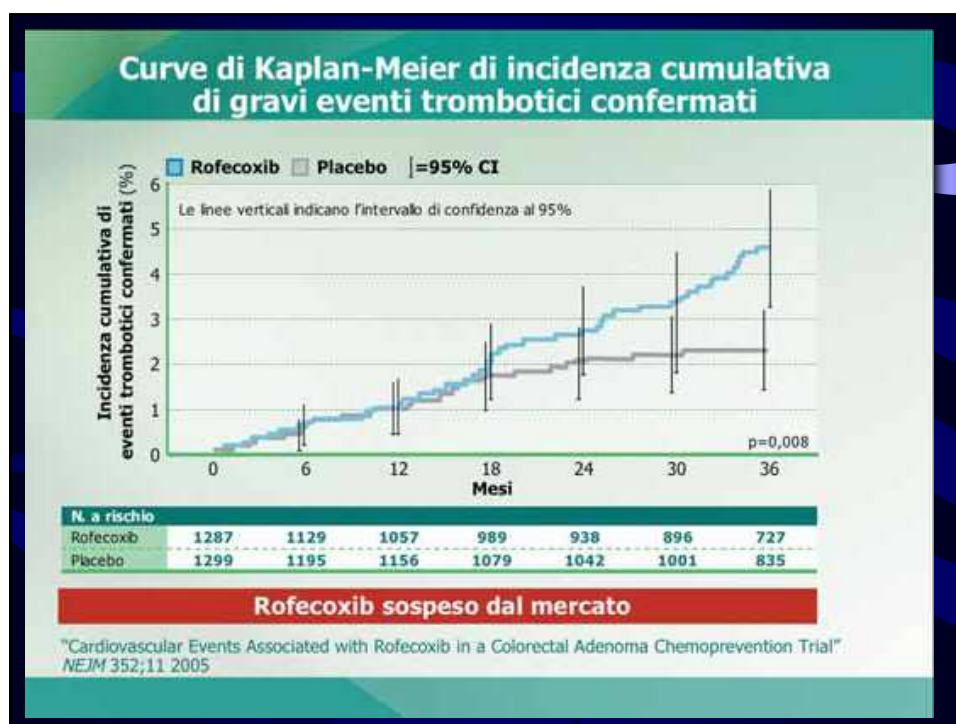
## Per diminuire il rischio di emorragie GI

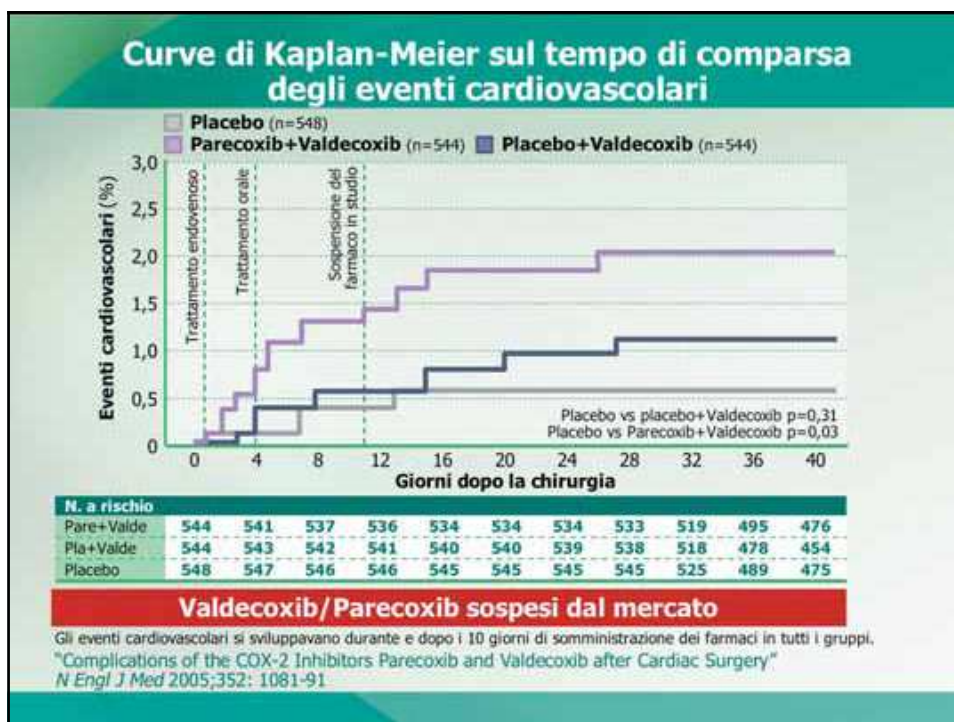
- ✓ La sostituzione dei FANS con quelli a basso rischio (es. ibuprofene) potrebbe diminuire la frequenza delle emorragie digestive e delle morti del 70%.
- ✓ L'uso di aspirina alla minima dose profilattica dovrebbe ridurre le emorragie digestive e le morti del 30%.
- ✓ In Inghilterra e nel Galles queste misure potrebbero ridurre i ricoveri per ADR da 4121 a 1072, e le morti da 523 a 123.

*Langman MJ, 2001*

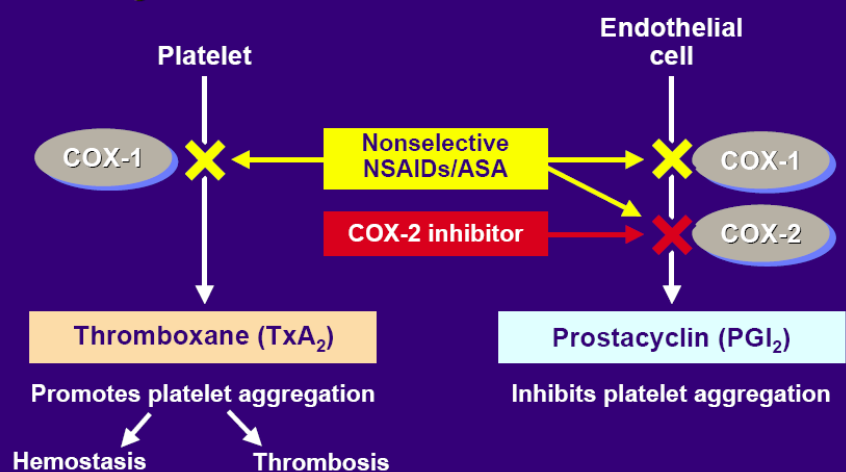
L'inibizione dell'acidità gastrica, in particolare con l'uso di inibitori della pompa protonica, è attualmente la migliore soluzione terapeutica applicabile per ridurre il rischio di emorragie gastrointestinali da FANS assieme ad un uso più attento (dosi e durata d'uso)!

## FANS e problematiche cardiovascolari

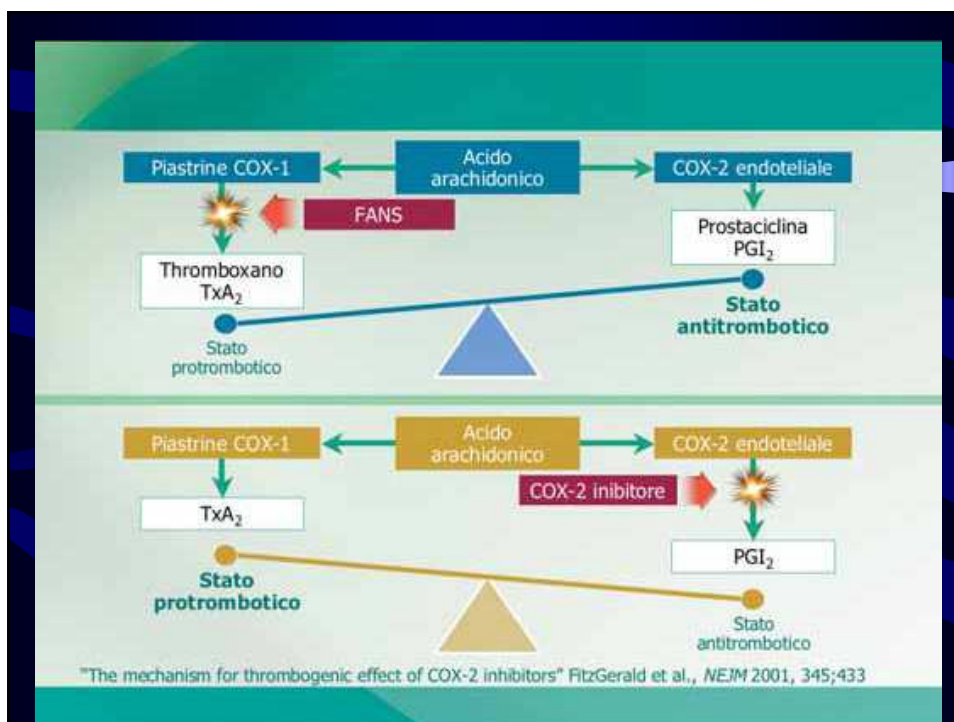




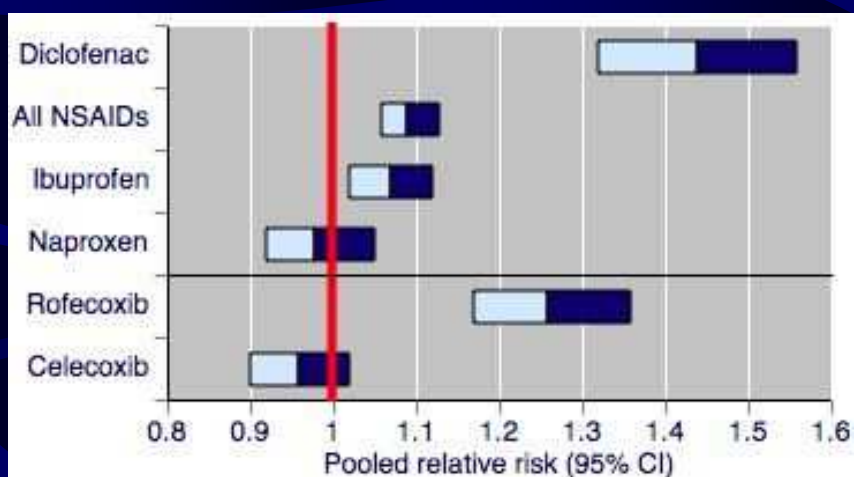
## NSAID Effects on Thromboxane and Prostacyclin



McAdam BF, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:272-277.



## Uso di FANS e rischio di Infarto del Miocardio Acuto



S Hernández-Díaz et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute myocardial infarction. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2006 98: 266-274

## 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.

## 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. Il FANS con il maggiore rischio di provocare epatotossicità grave è la NIMESULIDE. Per questo motivo la nimesulide deve essere prescritta su ricetta medica non ripetibile ed usato solo come analgesico per brevi periodi. In ogni caso il rischio di insufficienza epatica acuta da nimesulide è basso anche se superiore a quello degli altri FANS.

## 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

### 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-mediazioni pericolose (es. antiaggreganti, anticoagulanti, steroidi, ecc.), alcool e fumo;
  3. Valutare attentamente i fattori di rischio del paziente.

## Analgesici (non oppioidi) senza azione antinfiammatoria

- Imidazolo salicilato (*Selezen*<sup>®</sup>)
- Metamizolo o dipirone (*Novalgina*<sup>®</sup>)
- Propifenazone + caffeina (*Sedol*<sup>®</sup>)
- Propifenazone + oxolamina (*Uniplus*<sup>®</sup>)
- Propifenazone+butabital+caffeina (*Optalidon*<sup>®</sup>)
- Viminolo (*Dividol*<sup>®</sup>)
- Nefopam (*Nefam*<sup>®</sup>, *Oxadol*<sup>®</sup>)
- **Paracetamolo**

## PARACETAMOLO (*Tachipirina*<sup>®</sup>, *Effergal*<sup>®</sup>...)

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 (*Algopirina*<sup>®</sup>, ...), antistaminici (*Triaminic*<sup>®</sup>, *Zerinol*<sup>®</sup>, ...), vitamina C (*Tachiflu*<sup>®</sup>, ...), codeina (*Co-effergal*<sup>®</sup>, *Tachidol*<sup>®</sup>, ...) altri analgesici (*Veramon*<sup>®</sup>, *Saridon*<sup>®</sup>, ...). 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. Non si deve superare la dose massima giornaliera di 3 g per via orale e 4 g per via rettale**

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<br>(Kg) | Dose unit.<br>(mg) | Dose/die<br>(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            |

## **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 antiveleno, a 56.000 accessi a Pronto Soccorso, 26.000 ricoveri ospedalieri e 450 morti

BMJ 2002;325:678

