

Inflammation

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'inflammation 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 cicloossigenasi e conseguentemente della sintesi dei prostanoidei. Il loro meccanismo d'azione è alla base degli effetti terapeutici antinfiammatori, analgesici, antipiretici e antiplastrinici (aspirina) così come degli eventi avversi gastrointestinali, cardiovascolari e renali

Alcuni dati sul consumo di FANS



- Ogni giorno nel mondo più di 30 milioni di persone assumono un FANS [Friedewald VE et al. Am J Cardiol 2010;106:873–84]. 10-40% di persone >65 anni assume giornalmente un FANS [Conaghan PG. Rheumatol Int 2011 DOI 10.1007/s00296-011-2263-6]
- Il consumo di FANS nel mondo è notevolmente salito negli ultimi decenni del XX secolo per: aumento specialità senza ricetta; uso aspirina come antiaggregante; invecchiamento della popolazione
- Prevalenza d'uso settimanale in Italia intorno al 25%, uso cronico maggiore nella fascia d'età >65 anni [Motola D et al. Eur J Clin Pharmacol 2004; 60:731–8]
- In Umbria circa 19% della popolazione riceve una prescrizione annuale di FANS che sale al 40% nei soggetti di età >65 anni [Da Cas R et al. Rapporti ISTISAN 11/36]

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.

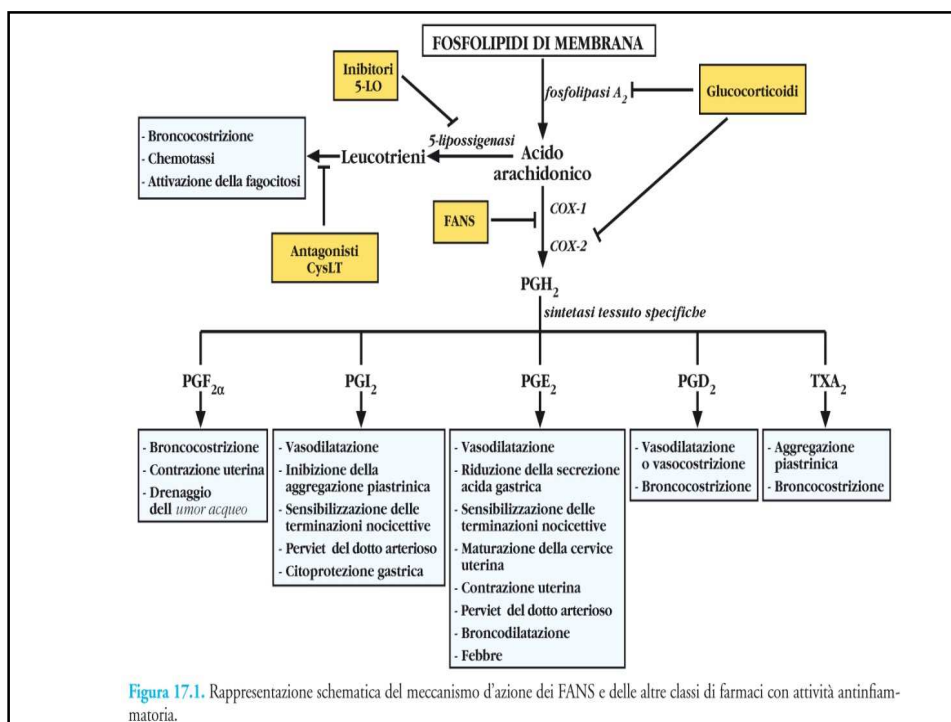


Tabella 36-1. Alcuni dei mediatori della risposta infiammatoria acuta con i loro effetti

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 alpha.

³ Platelet-derived growth factor.

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.

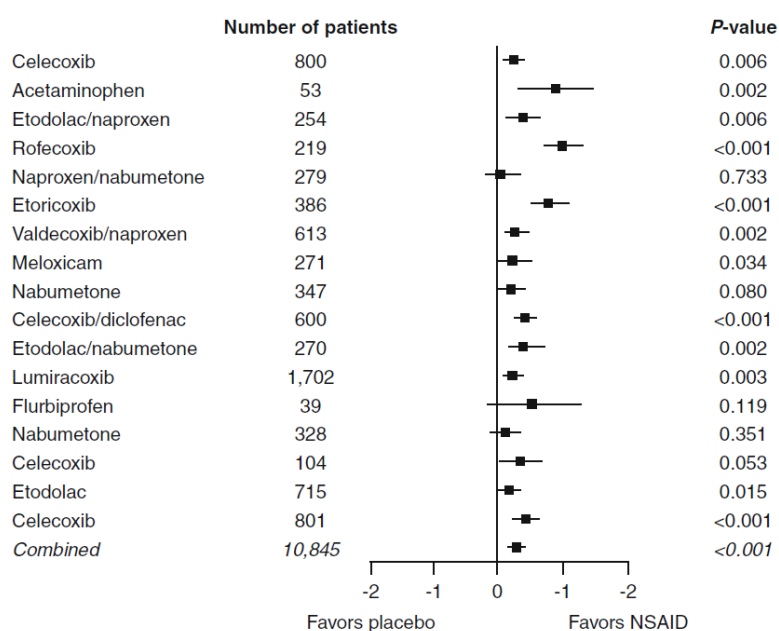
ANTIPIRETICO - a) Centrale. E' il più significativo, riconducibile alla inibizione della cicloossigenasi a livello ipotalamico (centro incaricato della termoregolazione).

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

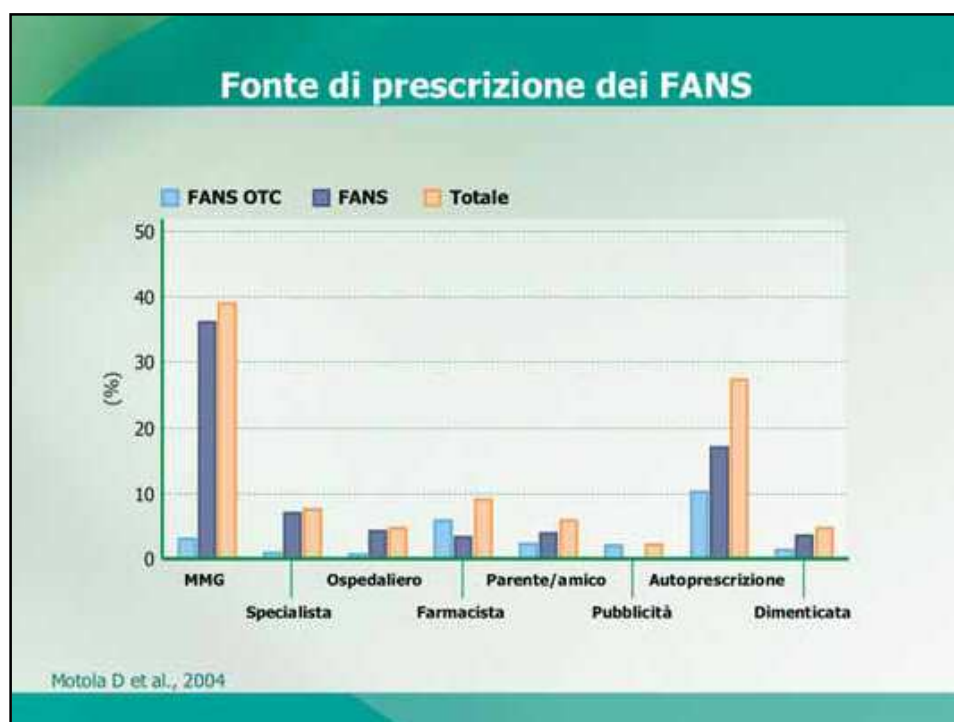
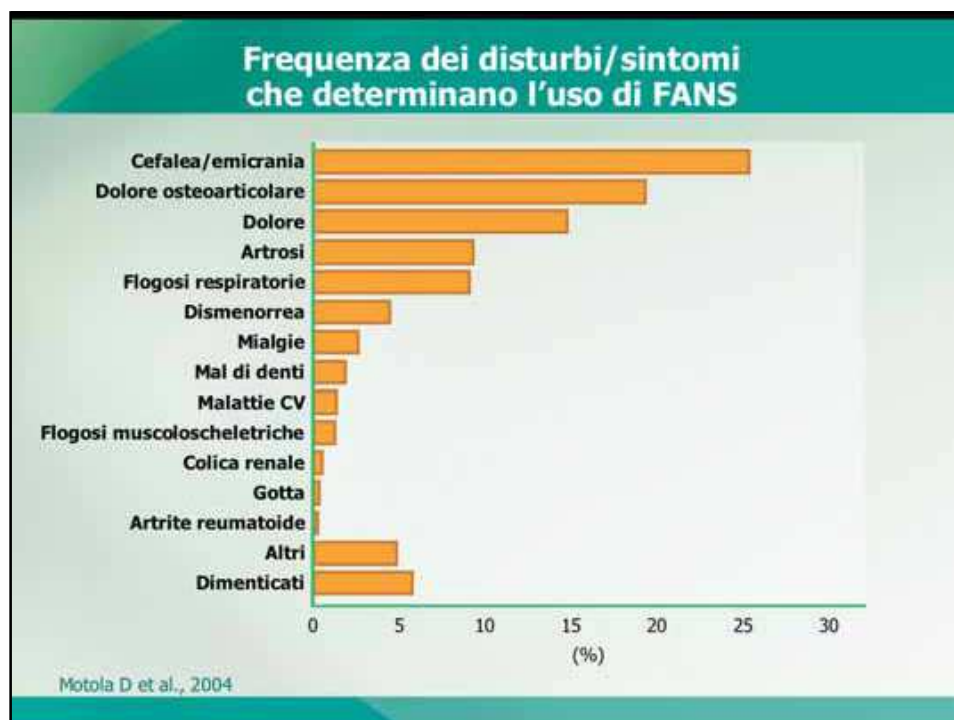
Indicazioni terapeutiche ed efficacia dei FANS

- 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.

Efficacy of NSAIDs compared with placebo for treatment of OA of the knee



[Conaghan PG. Rheumatol Int 2011. DOI 10.1007]





Topical NSAIDs for acute pain in adults (Review)

Massey T, Derry S, Moore RA, McQuay HJ



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

“Topical NSAIDs can provide good levels of pain relief, without the systemic adverse events associated with oral NSAIDs, when used to treat acute musculoskeletal conditions.”

The Cochrane Library 2010, Issue 6

Capitolo 17

Tabella 17.1

CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANTINFIAMMATORI, ANTIPIRETICI E ANALGESICI (FANS)	
1. Derivati dell'acido salicilico	(Acido acetilsalicilico, Lisina acetilsalicilato)
2. Derivati dell'acido acetico	(Indometacina, Ketorolac, Diclofenac, Aceclofenac)
3. Derivati dell'acido propionico	(Ibuprofene, Naproxene, Ketoprofene, Flurbiprofene, Dexibuprofene, Dexketoprofene)
4. Oxicam-derivati	(Piroxicam, Meloxicam, Tenoxicam)
5. Fenamati	(Acido mefenamico)
6. Coxib	(Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib)
7. Altri	(Nimesulide, Acido niflumico/morniflumato, Nabumetone)
CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANALGESICI E ANTIPIRETICI	
1. Derivati del para-aminofenolo	(Paracetamolo)
2. Pirazolonici	(Metamizolo, Propifenazone ass.)

FANS sistemici (M01A) in commercio in Italia

(30 principi attivi, circa 500 diverse confezioni)

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

aceclofenac (*Airtal*[®], *Gladio*[®], ...)
 diclofenac (generico, *Voltaren*[®], ...) anche in ass. con misoprostol (*Artrotec*[®], ...)
 ketorolac (generico, *Tora-Dol*[®], *Lixidol*[®], ...)
 indometacina (*Indoxen*[®], *Liometacen*[®])
 proglumetacina (*Proxil*[®])

Oxicam-derivati (M01AC)

piroxicam (generico, *Feldene*[®], *Roxiden*[®], ..)
 tenoxicam (*Bart*[®], *Dolmen*[®], *Ticotil*[®])
 lornoxicam (*Noxon*[®], *Taigalar*[®])
 meloxicam (generico, *Mobic*[®], ...)

Derivati dell'acido propionico (M01AE):

ibuprofene (generico, *Cibalgina Due*[®], *Brufen*[®], *Moment*[®], ...)
 naproxene (generico, *Naprosyn*[®], *Momendol*[®], ...) anche con esomeprazolo
 ketoprofene (generico, *Oki*[®], *Orudis*[®], ..) anche in associazione con
 omeprazolo (*Axorid*[®]) o sucralfato (*Ketodol*[®])
 dexketoprofene (*Enantyum*[®], ...); flurbiprofene (*Froben*[®]); acido tiaprofenico
 (*Surgamyl*[®]); dexibuprofene (*Fenextra*[®], *Seractil*[®]); oxaprozina (*Walix*[®])

FANS sistemici (M01A) in commercio in Italia

(30 principi attivi, circa 500 diverse confezioni)



Fenamati (M01AG):

acido mefenamico (*Lysalgo*[®])

Coxib (M01AH)

celecoxib (*Celebrex*[®], ...)

parecoxib (*Dynastat*[®])

etoricoxib (*Algix*[®], *Arcoxia*[®], ...)

Altri Fans (M01AX):

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

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

nabumetone (*Artaxan*[®], ...)

glucosamina (generico, *Dona*[®], ...)

diacereina (*Fisiodar*[®])

amtolmetina guacile (*Artromed*[®], ...)

Derivati acido salicilico (N02BA):

ac. acetilsalicilico (generico, *Aspirina*[®], *Aspro*[®], *Vivin C*[®], ...)

lisina acetilsalicilato (*Flectadol*[®]); imidazolo salicilato (*Selezen*[®])

FANS topici (M02AA) in commercio in Italia

(più di 15 principi attivi)



Fenilbutazone (*Kadol pomata*[®]), benzidamina (*Tantum gel*[®]), etofenamato (*Gemadol gel*[®]), piroxicam (generico, *Feldene cremadol*[®], ...), felbinac (*Dolinac gel*[®]), ketoprofene (generico, *Fastum gel*[®], *Lasonil*[®] *Orudis*[®], ...) ibuprofene (*Dolofast*[®], ...) naproxene (*Naprosyn gel*[®], ...), flurbiprofene (*Transact Lat cerotto*[®]), benzydac (*Versus*[®]), diclofenac (generico, *Voltaren Emulgel*[®]...), aceclofenac (*Airtal*[®], *Gladio crema*[®]), nimesulide (*Aulin gel*[®], *Erreflog*[®]), ac. flufenamico (*Mobilisin crema*)

Derivati acido salicilico (M02AC): dietilamina salicilato, metile salicilato, ecc.

Tabella 7.2.9a. Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2007-2015

Sottogruppi e sostanze	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Altri fans per via sistemica	21,7	22,0	21,8	20,9	20,5	18,5	18,0	17,3	16,1	-7,0
Anti-cox2	4,1	4,4	4,1	4,4	4,6	4,6	4,9	4,7	4,4	-6,6
Ketorolac	0,3	0,3	0,3	0,3	0,8	0,7	0,7	0,7	0,6	-14,7
FANS	26,1	26,7	26,2	25,7	25,8	23,9	23,6	22,8	21,1	-7,1
etoricoxib	2,6	2,7	2,7	3,1	3,3	3,4	3,7	3,8	3,5	-6,2
diclofenac	4,1	4,4	4,4	4,7	4,5	4,3	4,3	4,2	4,0	-5,1
ketoprofene	3,2	3,7	4,1	4,3	4,4	4,3	4,4	4,3	3,9	-7,6
celecoxib	1,5	1,6	1,5	1,3	1,4	1,3	1,2	1,0	0,9	-8,1
nimesulide	6,0	5,8	5,6	4,7	4,8	3,6	3,1	2,9	2,6	-10,4
ibuprofene	1,4	1,9	2,0	2,0	2,3	2,3	2,2	2,2	2,2	-3,2
aceclofenac	1,0	1,1	1,0	1,0	0,9	0,9	0,8	0,8	0,6	-15,6
ketorolac	0,3	0,3	0,3	0,3	0,8	0,7	0,7	0,7	0,6	-14,7
pirossicam	1,1	0,8	0,7	0,7	0,8	0,8	0,7	0,7	0,6	-11,2
naprossene	1,0	1,0	1,0	0,9	0,9	0,8	0,8	0,8	0,8	-7,1

* Interruzione di serie storica

Rapporto Osmed 2015

Tabella 7.4.3. Primi trenta principi attivi di Automedicazione (SOP e OTC) a maggiore spesa nel 2015

ATC	Principio attivo	DDD/1000 ab die	Spesa (milioni)	%*	Δ % 15-14	% SOP	% OTC
M	Diclofenac	8,9	149,5	6,2	6,1	4,4	95,6
M	Ibuprofene	2,3	128,4	5,3	1,1	21,7	78,3
N	Paracetamolo	2,7	116,8	4,8	7,3	95,6	4,4
A	Microorganismi antidiarroici	2,0	93,5	3,9	9,1	-	100,0
A	Vari	3,9	79,8	3,3	4,4	0,8	99,2
C	Diosmina	3,0	62,3	2,6	3,3	100,0	-
N	Paracetamolo, associazioni escl. psicolettici	1,9	61,1	2,5	7,0	2,8	97,2
R	Ambroxolo	0,9	58,0	2,4	4,7	72,9	27,1
N	Acido acetilsalicilico, ass. escl. psicolettici	0,7	51,7	2,1	7,9	0,1	99,9

Rapporto Osmed 2015

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 ¹	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 ³
Meclofenamato	3	2-4%	100 mg quattro volte al giorno
Nabumetone ⁴	26	1%	1.000-2.000 mg una volta al giorno ⁵
Naproxene	14	< 1%	375 mg due volte al giorno
Oxaprozin	58	1-4%	1.200-1.800 mg una volta al giorno ⁵
Piroxicam	57	4-10%	20 mg una volta al giorno ⁵
Sulindac	8	7%	200 mg due volte al giorno
Tolmetina	1	7%	400 mg quattro volte al giorno

¹ Principale metabolita dell'aspirina ad azione antinfiammatoria.

² Il salicilato viene normalmente somministrato sotto forma di aspirina.

³ Consigliato solamente per la terapia del dolore acuto (ad esempio chirurgico).

⁴ Il nabumetone è un pro-farmaco; l'emivita e l'escrezione urinaria si riferiscono al suo metabolita attivo.

⁵ Una singola somministrazione al giorno è sufficiente per via della lunga emivita.

Principali organi bersaglio dei 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



Apparato cardiovascolare: ipertensione arteriosa, insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, eventi vascolari



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. Rilevante il fenomeno della fotosensibilità da ketoprofene topico.

Effetto avverso (ma anche terapeutico)

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. Questo è il motivo per cui l'aspirina è l'unico dei FANS utilizzato come antiaggregante nelle malattie tromboemboliche.

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).

Reazioni gastrointestinali da FANS - 1 -

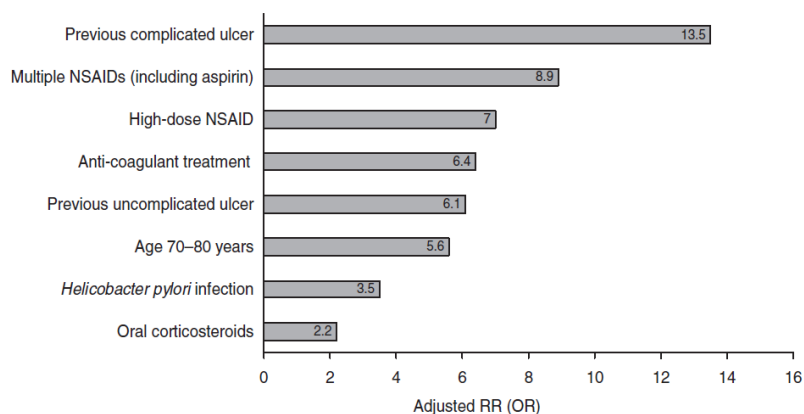
- Più del 60% degli utilizzatori di FANS hanno eventi avversi gastrointestinali [Singh G et al. Arch Intern Med 1996; 156:1530-6. Silverstein FE et al. Ann Intern Med 1995;123:241-9].
- Lo spettro sintomatologico è ampio con variabile severità, gli eventi più frequenti sono dispepsia e bruciori [Konturek SJ et al. Gut 1986;27:1450-6. Tseng C, Wolfe M. Med Clin North Am 2000;84:1329-44]
- Studi endoscopici indicano che 20-30% degli utilizzatori regolari di FANS sviluppano ulcere [Laine L. Gastrointest Endosc Clin N Am 1996; 6:489-504. Simon LS et al. JAMA 1999;282:1921-8. Laine L et al. Gastroenterology 1999;117:776-83. Hawkey C et al. Arthritis Rheum 2000;43:370-7]
- Associazione tra FANS e reflusso gastroesofageo: RR 2,11, OR 2,0 [Kotzan J et al. Pharm Res 2001;18:1367-72. Voutilanen M et al. Digest 2000; 61:6-13. Harvey R et al. Gut 2003; 52(suppl. 6):A15]

Reazioni gastrointestinali da FANS - 2 -

- Non sempre c'è una correlazione tra quadro clinico e lesioni endoscopiche e la maggior parte dei pazienti è asintomatico nonostante evidenti lesioni
- Incidenza annuale di ulcere correlate ad uso di FANS 2,5-4,5% [Larkai EN et al. Am J Gastroenterol 1987; 82:1153-8. Silverstein F et al. JAMA. 2000; 284:1247-55]
- Incidenza annuale di perforazioni/emorragie/ostruzioni FANS correlate 1-1,5% [Singh G, Triadafilopoulos G. J Rheumatol 1999; 26(Suppl 26):18-24. Lazzaroni M, Bianchi Porro G. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20(Suppl 2):48-58]
- 80% delle morti da ulcera peptica avvengono in utilizzatori di FANS [Singh G. Am J Med 1998; 105(1B):31S-38S]
- Il rischio è dose-dipendente e non è uguale per tutti i principi attivi

Fattori di rischio per danno GI

Fig. 2 Risk factors for upper GI bleeding associated with NSAID use [13–15]. Adapted from Pérez Gutthann *et al.* [13], Huang *et al.* [14] and Lanas *et al.* [15].



Lanas A. Rheumatology 2010; 49:ii3-ii10

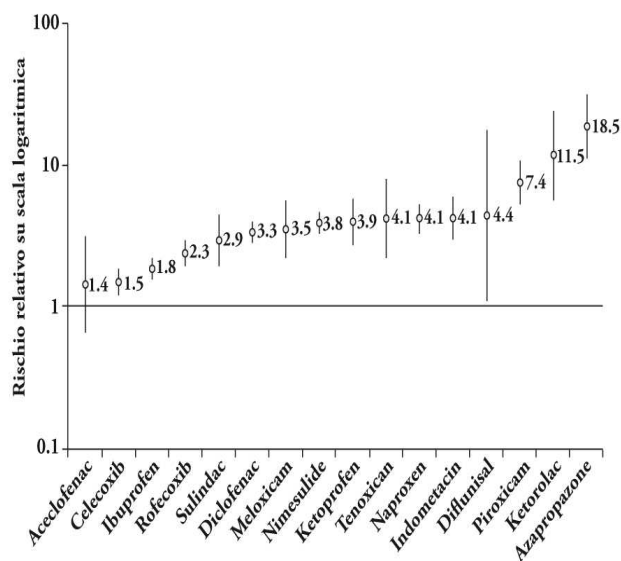


Figura 17.3. Stima del rischio relativo di complicazioni del tratto gastrointestinale superiore associato all'uso di 16 FANS. Le barre verticali associate a ciascun valore indicano gli intervalli di confidenza 95%. Risultati da una meta-analisi di 28 studi epidemiologici [tratta da Drug Safety 2012; 35 (12):1127-46].

Ketorolac

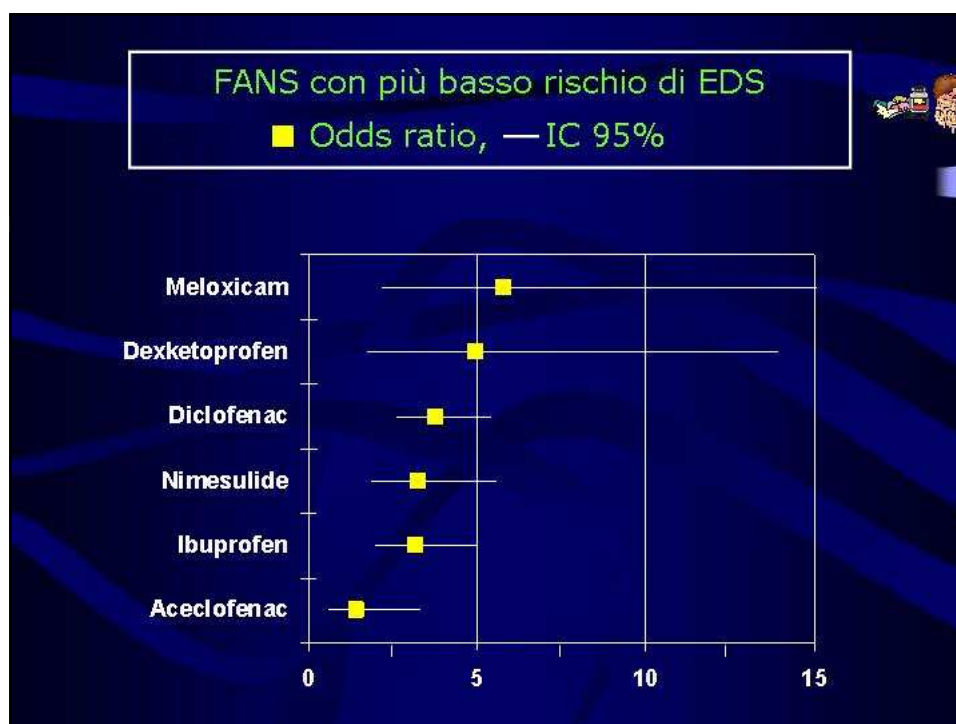
- Particolarmente efficace come analgesico
- Per il suo elevato rischio gastrointestinale non va utilizzato come antiinfiammatorio ma solo come analgesico per brevi periodi di tempo:
 - Non più di 2 gg per via parenterale (bolo ev, im) e 1 gg (in caso di infusione continua)
 - Non più di 5 gg complessivi per via orale o mista
- L'uso va limitato alle seguenti indicazioni terapeutiche:
 - Dolore post-operatorio grado moderato-severo
 - Coliche renali



I COX-2 inibitori una rivoluzione annunciata ampiamente fallita!



- I COX-2 inibitori (spesso citati come FANS-selettivi) sono stati scoperti nel 1992
- Il primo COX-2 inibitore (celecoxib) è stato approvato nel 1998 dalla FDA e nel 1999 negli altri paesi
- **Rofecoxib** ritirato nel 2004 per eventi CV
Valdecoxib ritirato nel 2005 sempre per eventi CV
Lumiracoxib nel 2007 per tossicità epatica
Parecoxib ed Etoricoxib non approvati dalla FDA per profilo rischio/beneficio sfavorevoli (eventi CV)



Meccanismo d'azione dei Fans

- Acido Arachidonico

Cicloossigenasi



- Prostaglandine

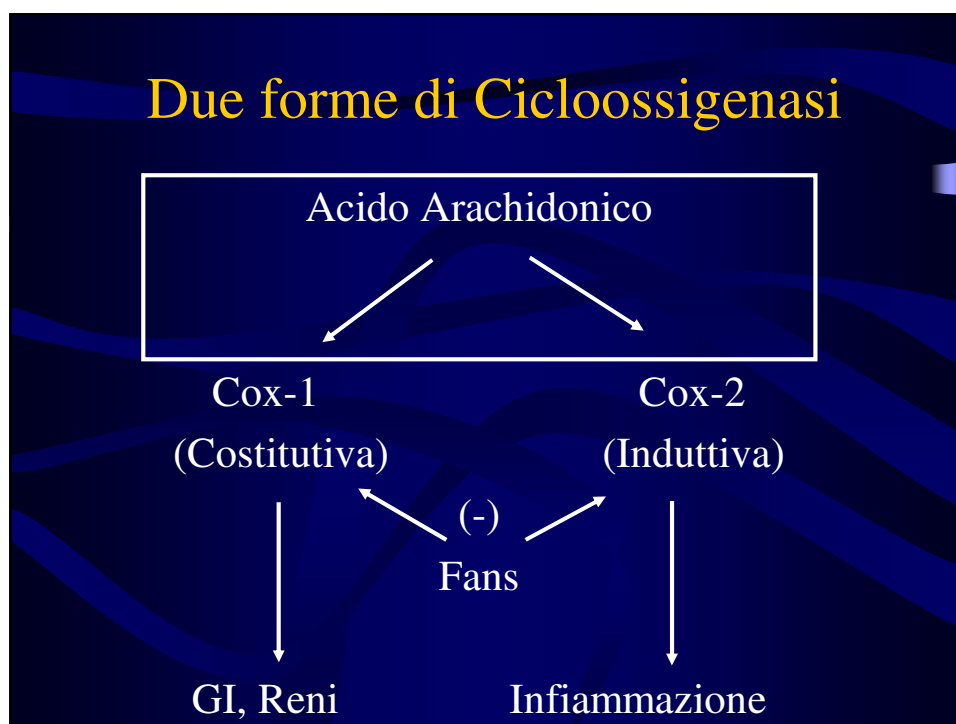
Meccanismo d'azione dei Fans

Prostaglandine



Protezione renale
Protezione gastrointestinale
Dolore e infiammazione

Due forme di Cicloossigenasi



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

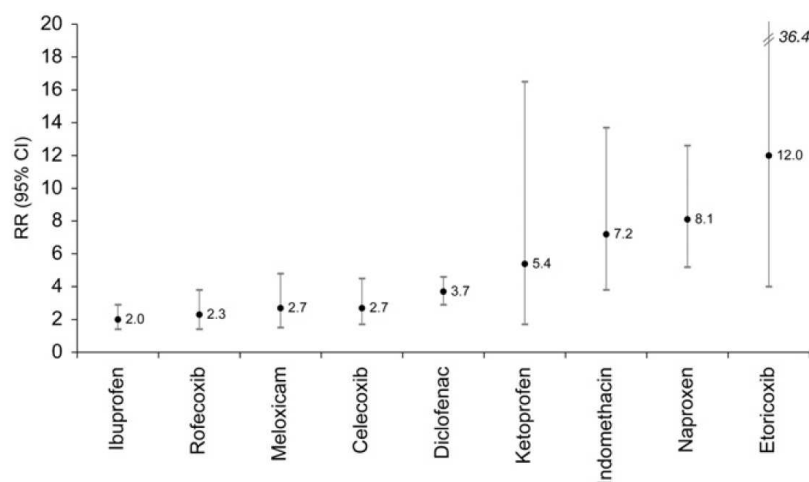


Figure 1. RR and 95% CI of UGIC according to individual tNSAIDs and COXIBs compared with non-use, adjusted for age, gender, calendar year, GP visits, smoking, alcohol consumption, history of peptic ulcer disease, and NA-NSAIDs, aspirin, steroids, and anticoagulant use.

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

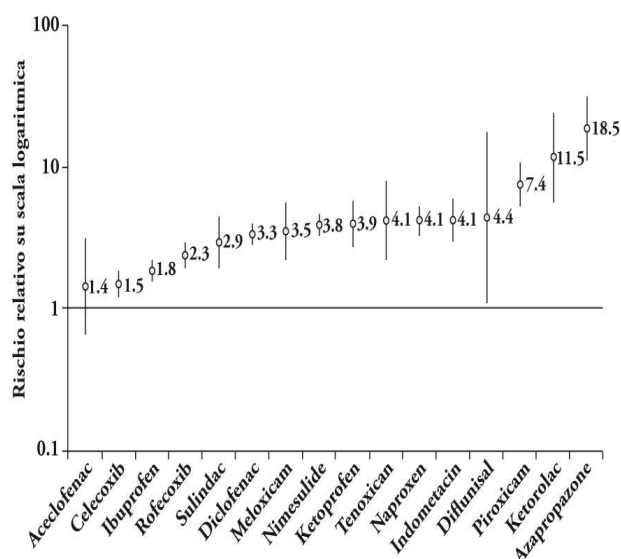


Figura 17.3. Stima del rischio relativo di complicazioni del tratto gastrointestinale superiore associato all'uso di 16 FANS. Le barre verticali associate a ciascun valore indicano gli intervalli di confidenza 95%. Risultati da una meta-analisi di 28 studi epidemiologici [tratta da Drug Safety 2012; 35 (12):1127-46].

Danno GI: COXIBI vs FANS classici

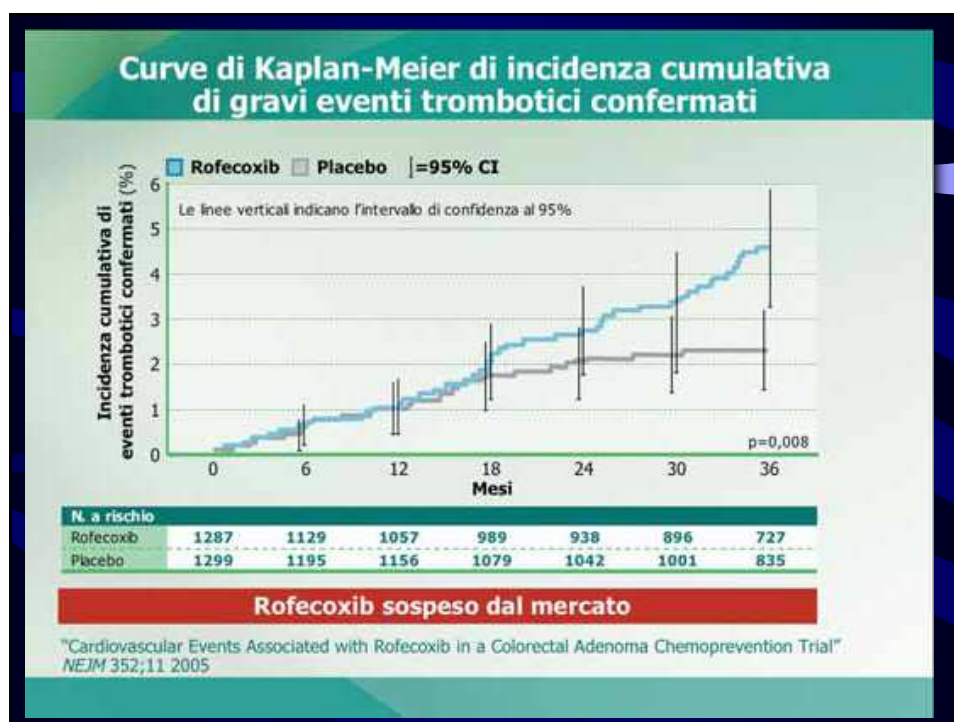
Conclusioni

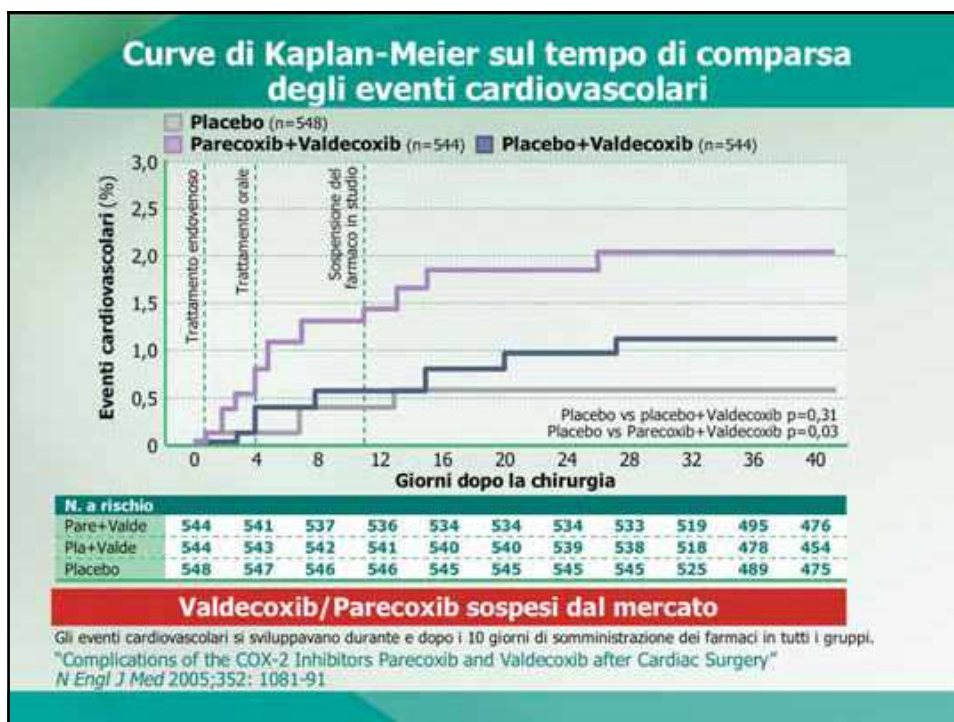
- L'incidenza dei sintomi nei pazienti con ulcera è comunque superiore al 25% sia con i FANS non selettivi che con i selettivi (COX-2 inibitori)
- Incidenza sintomi nei pazienti senza ulcera sovrapponibile
- L'assunzione contemporanea di ASA e COX-2 inibitori aumenta comunque il rischio di ulcera
- Il prolungamento del tempo di somministrazione fa perdere i vantaggi dei COX-2 inibitori sul danno GI
- La qualità della vita di pazienti che utilizzano FANS è scadente indipendentemente dal tipo di FANS
[Hawkey C. et al. Am J Gastroenterol 2005; 100:1028-36]

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)!

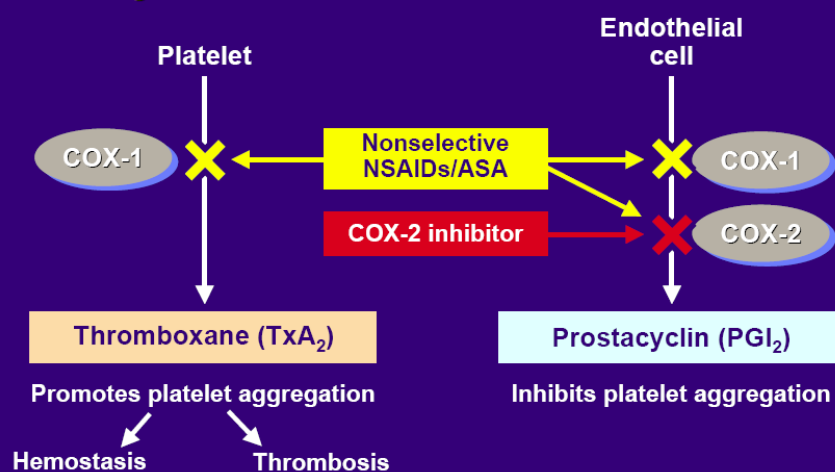
FANS e rischio cardiovascolare

- Che i FANS aumentino la pressione arteriosa con conseguente possibilità di determinare insufficienza cardiaca o IM è noto da oltre vent'anni [Pope JE, et al. Arch Intern Med 1993; 153:477-84. Johnson AG et al. Ann Intern Med 1994; 121:289-300]
- Il ritiro del rofecoxib nel settembre 2004 per eventi CV ha spinto FDA ed EMA a rivedere il profilo beneficio/rischio dei FANS selettivi e non selettivi. Le conclusioni non sono state del tutto coincidenti anche se entrambe le agenzie hanno concordato che il rischio per tutti i FANS aumenta con alte dosi e terapie a lungo termine
- L'EMA ha comunicato (21 ottobre 2011) l'intenzione di rivedere il rapporto del 2006 alla luce dei nuovi studi





NSAID Effects on Thromboxane and Prostacyclin



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

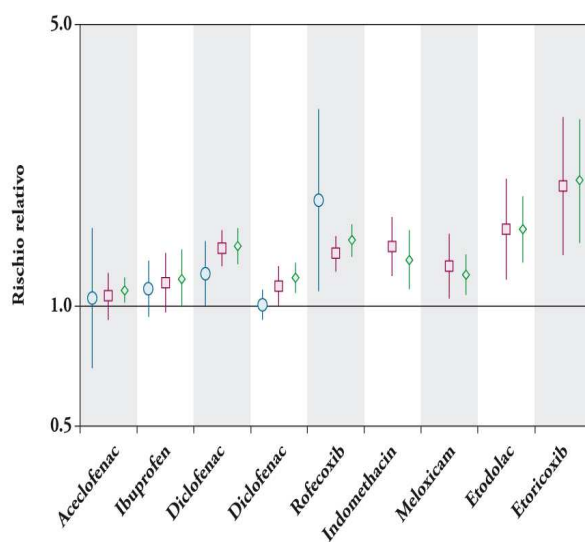
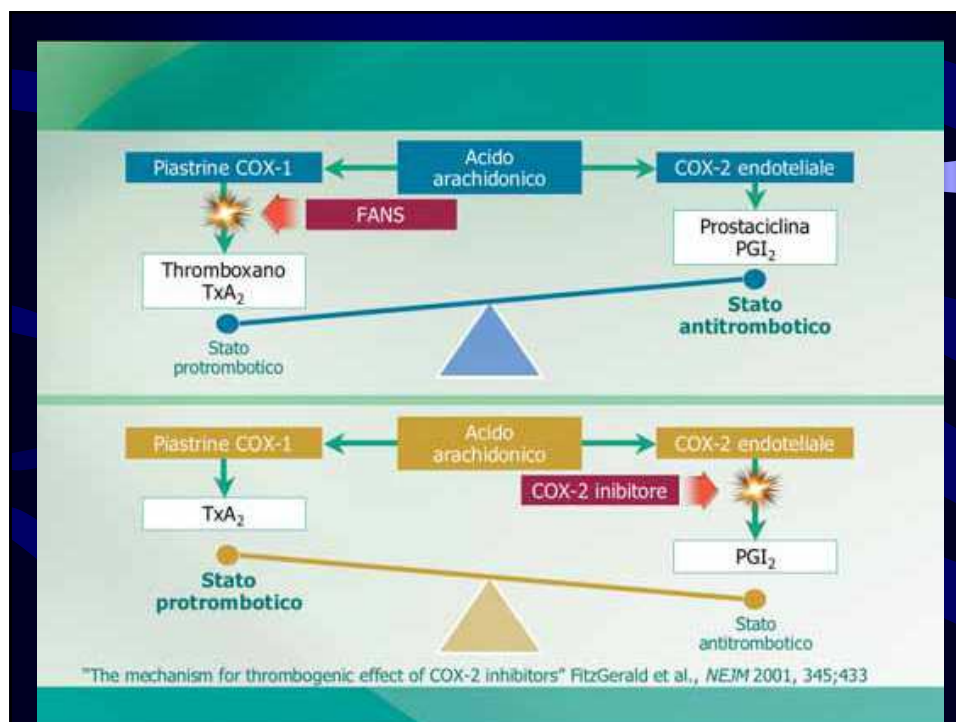


Figura 17.4. Stima del rischio relativo di ictus ischemico (○), infarto acuto del miocardio (□), combinazione di malattie cardiovascolari (◇) associato all'uso di 9 FANS. Le barre verticali associate a ciascun valore indicano gli intervalli di confidenza 95%. Risultati da tre meta-analisi di studi epidemiologici [tratta da: Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2013; 22(6):559-70].

Cardiovascular Risk with NSAIDs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies

[McGettigan P, Henry D. PLoS Med 2011; 8(9):e1001098]

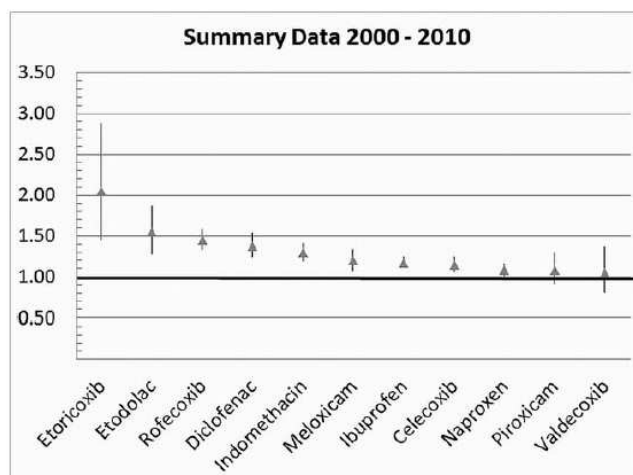


Figure 2. Summary analyses for individual drugs. Vertical axis indicates pooled RR.

Danno renale 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). Rischio ancora maggiore in anziani in terapia con ACE-inibitori e diuretici [Juhlin T et al. Eur J Heart Fail. 2005; 7:1049-56]

Danno renale da FANS - 2 -



- Più rare sono reazioni quali sindrome nefrotica con nefrite interstiziale(<0,1%) o la necrosi papillare (incidenza?)
- 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 [Griffin MR et al. Am J Epidemiol 2000;151:488-96]
- 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.



Danno epatico da FANS

- 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.
- Reazioni epatotossiche: 1-10 per 100.000 p/y, sia citotossiche che colestatiche [Garcia Rodriguez 1995, Sgro 2003, Teoh 2003, Velayudham 2003, Triantafyllou K et al. Best Pract & Res Clin Gastroenterol 2010; 24:203-15].
- I FANS con maggiore rischio di epatotossicità sono il diclofenac e la nimesulide [Triantafyllou K et al. Best Pract & Res Clin Gastroenterol 2010; 24:203-15. Traversa G et al. BMJ 2003; 327:18-22]. Il rischio è comunque basso e l'eccesso di rischio meno rilevante rispetto alle problematiche GI e CV

Incidenza delle altre ADR da FANS

- Reazioni cutanee: frequenti, ma spesso non gravi
- Anafilassi: 1:1.000.000 (van Puijenbroek 2002)
- Reazioni ematologiche: 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
- Sindrome di Reye da aspirina : molto rara (motivo della controindicazione nei bambini/adolescenti)



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.

Analgesici (non oppioidi) senza azione antinfiammatoria

- Metamizolo o dipirone (*Novalgina*[®],...)
- Propifenazone + oxolamina (*Uniplus*[®])
- Propifenazone+butabital+caffeina (*Optalidon*[®])
- Viminolo (*Dividol*[®])
- Flupirtina (*Efiret*[®])
- Nefopam (*Nefam*[®], *Oxadol*[®])
- Ziconotide (*Prialt*[®])
- **Paracetamolo**

PARACETAMOLO (generico, *Tachipirina*[®], *Effergal*[®]...)

È un efficace analgesico e antipiretico ma ha solo un debole effetto antinfiammatorio. Il meccanismo d'azione non è del tutto chiaro: agisce sulla COX ma debolmente o solo a livello del SNC (COX-3?), agisce sui canali del sodio come gli anestetici locali, più di recente si è ipotizzata azione sui recettori dei cannabinoidi.

In commercio anche in associazione con FANS (Algopirina[®], ...), antistaminici (Triaminic[®], Zerinol[®],...), vitamina C (Tachiflu[®], ...), codeina (Co-effergal[®], Tachidol[®],...) altri analgesici (Veramon[®], Saridon[®],...). È 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.

PARACETAMOLO

Posologia

Via orale: la dose singola per via orale è 60-80 mg/Kg/die da suddividere in 4-6 somministrazioni, cioè:

- **15 mg/kg ogni 6 ore**
- 10 mg/kg ogni 4 ore

← **4 g. die**

L'intervallo tra due somministrazioni non deve essere inferiore alle quattro ore.

1000 mg = dose analgesica ottimale nell'adulto

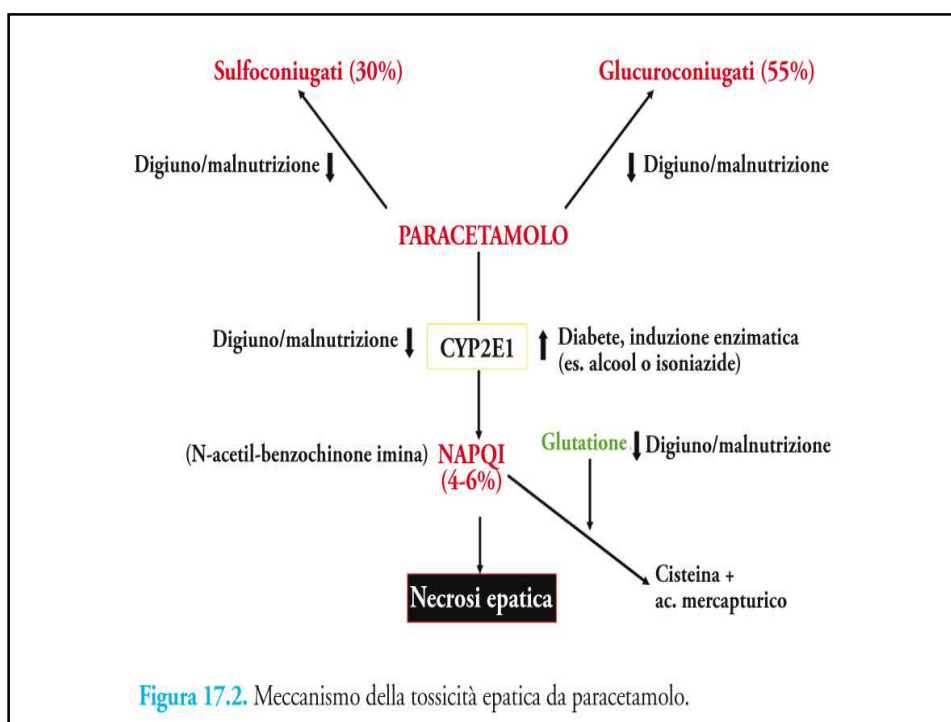
- ◆ **Bambino (2-12 aa): dose max. 90-100 mg/Kg die**
dose start 20mg/kg poi 15 mg/kg ogni 6 h
- ◆ **Infante (2mesi-2 aa): dose max. 75 mg/Kg die**

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

Epatotossicità da paracetamolo

- ♦ Overdose è causa maggior parte chiamate ai centri antiveleni USA (più di qualsiasi altra overdose da farmaci)
- ♦ GB-USA causa principale insuff. epatica acuta (ALF)
- ♦ GB-USA epatotossicità iatrogena è la causa principale di insuff. epatica acuta fra pazienti che necessitano di trapianto fegato (farmaco più spesso implicato è paracetamolo)
- ♦ Recentemente aumento incidenza epatotossicità da overdose involontaria (**30-57% di tutti i casi di ALF da paracetamolo**)
- ♦ USA: tossicità involontaria ha determinato
> 13000 visite emergenza, > 2000 ricoveri,
> 1000 e 2000 casi ALF, >100 decessi / y



RESEARCH ARTICLE

Metamizole-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis

Thomas Kötter^{1,2*}, Bruno R. da Costa^{3,4}, Margrit Fässler^{4,5}, Eva Blozik², Klaus Linde⁴,
Peter Jüni³, Stephan Reichenbach^{6,7*}, Martin Scherer²

PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0122918 April 13, 2015

- ✓ Metamizolo (Novalgina): lanciato come analgesico e antipiretico nel 1922
- ✓ Molto usato in alcuni Paesi Europei (es. Germania)
- ✓ Ritirato dal mercato in USA, Svezia e recentemente India per il rischio di agranulocitosi
- ✓ Tra le reazioni comuni ipotensione

European Journal of Clinical Pharmacology
February 2015, Volume 71, Issue 2, pp 219-227

Date: 08 Nov 2014

Metamizole-induced agranulocytosis revisited: results from the prospective Berlin Case–Control Surveillance Study

Matthias Huber, Frank Andersohn, Giselle Sarganas, Elisabeth Brönder, Andreas Klimpel, Michael Thomae, Christine Konzen, Reinhold Kreutz, Edeltraut Garbe



- ✓ Sorveglianza su 51 ospedali di Berlino nel periodo 2000-2010
- ✓ 88 casi di agranulocitosi di cui 26 associati al metamizolo
- ✓ Incidenza 0.96 (95 % CI 0.95-0.97) casi per milione per anno