

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

1

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

2

FARMACI USATI NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE

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

3



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

4

Alcuni dati sul consumo di FANS



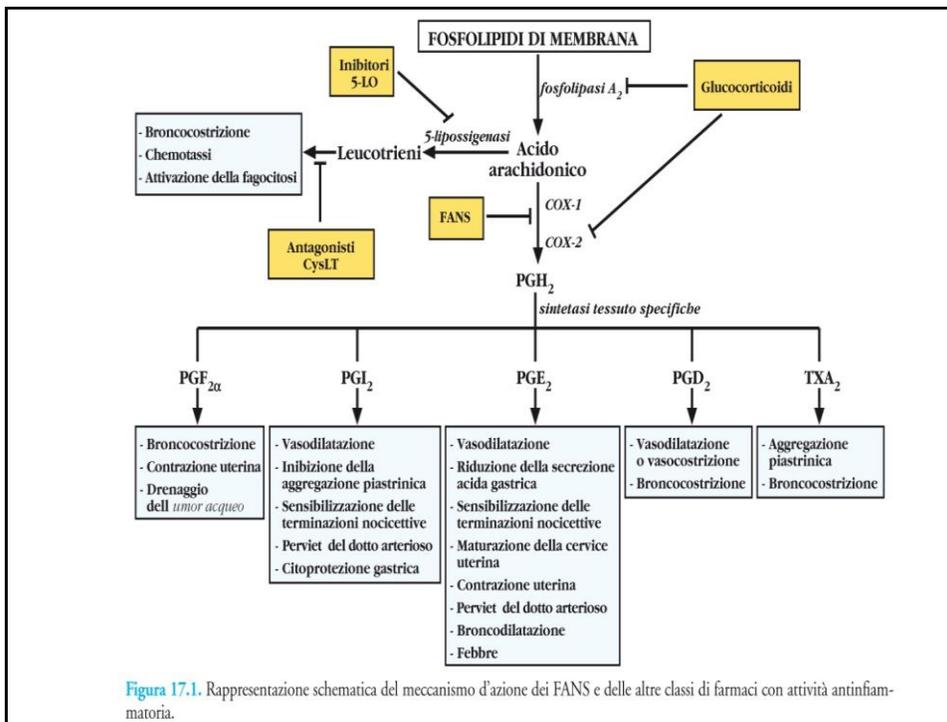
- Ogni giorno nel mondo più di 30 milioni di persone assumono un FANS [Friedewald VE et al. Am J Cardiol 2010;106:873–84]. 10-40% di persone >65 anni assume giornalmente un FANS [Conaghan PG. Rheumatol Int 2011 DOI 10.1007/s00296-011-2263-6]
- Il consumo di FANS nel mondo è notevolmente salito negli 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]

5

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.

6



7

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.

8

Ruolo fisiologico delle prostaglandine

- Acido Arachidonico



Cicloossigenasi

- Prostaglandine



- Protezione renale
- Protezione gastrointestinale
- Dolore e infiammazione

9

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 principalmente 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).

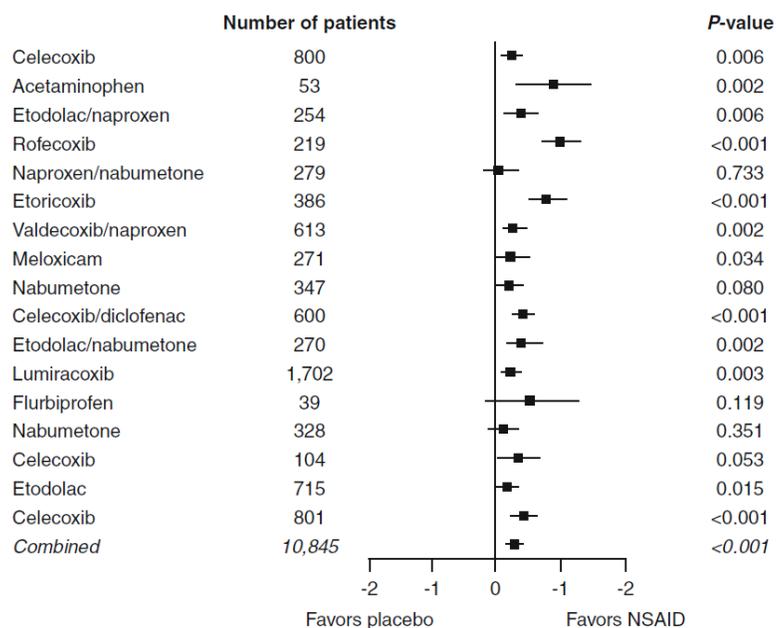
10

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.

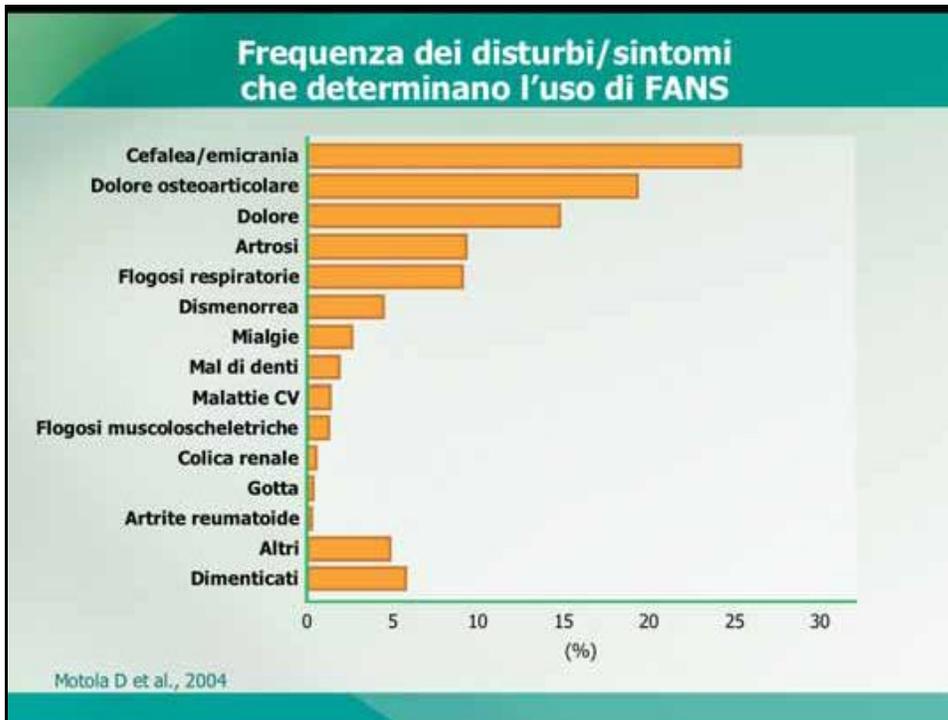
11

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

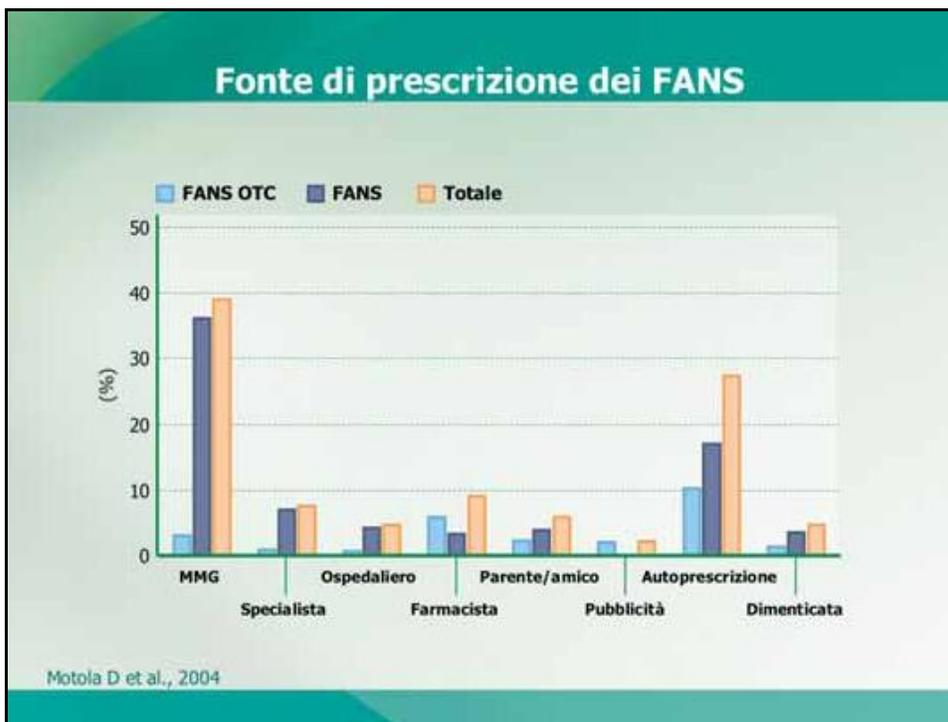


[Conaghan PG. Rheumatol Int 2011. DOI 10.1007]

12



13



14



15

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

16

Capitolo 17	Tabella 17.1 CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANTINFIAMMATORI, ANTIPIRETTICI 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 ANTIPIRETTICI	
	1. Derivati del para-aminofenolo (Paracetamolo)	
	2. Pirazolonici (Metamizolo, Propifenazone ass.)	

17

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*[®], *Taigalor*[®])
 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*[®])

18

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*[®])

19

FANS topici (M02AA) in commercio in Italia

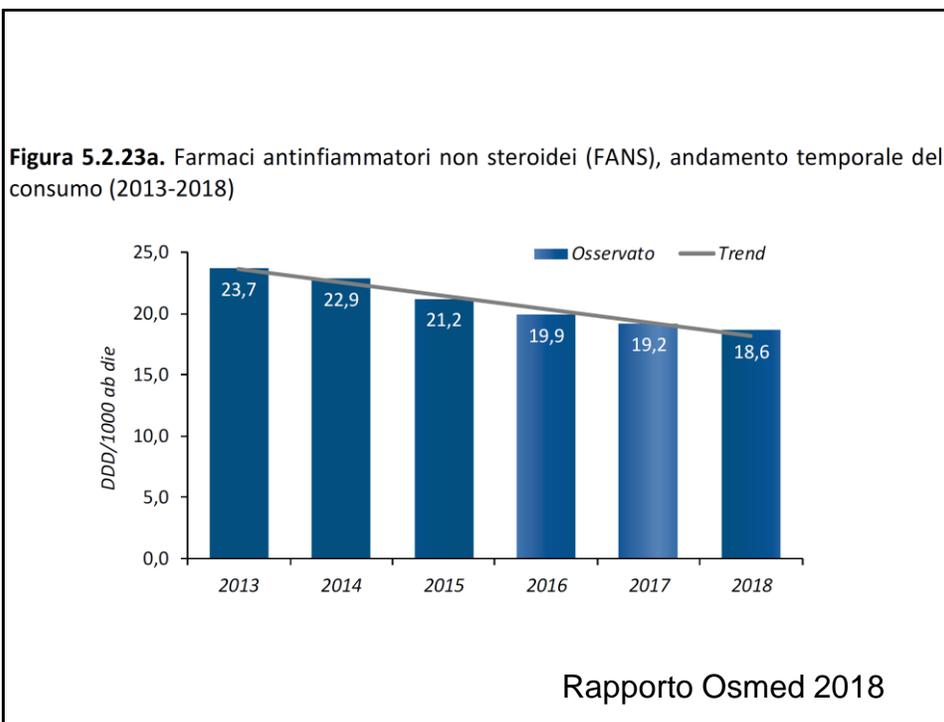
(più di 15 principi attivi)



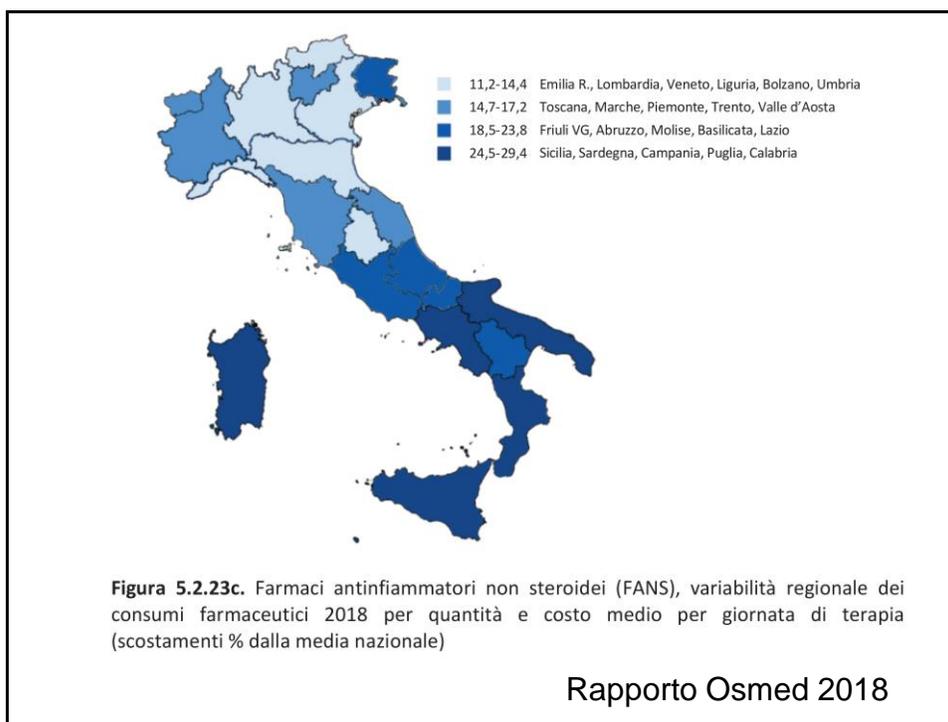
Fenilbutazone (*Kadol pomata*[®]), benzidamina (*Tantum gel*[®]), etofenamato (*Gemadol gel*[®]), piroxicam (generico, *Feldene cremadol*[®], ...), felbinac (*Dolinac gel*[®]), ketoprofene (generico, *Fastum gel*[®], *Lasonil[®] Orudis*[®], ...) ibuprofene (*Dolofast*[®], ...) naproxene (*Naprosyn gel*[®], ...), flurbiprofene (*Transact Lat cerotto*[®]), benzadac (*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.

20

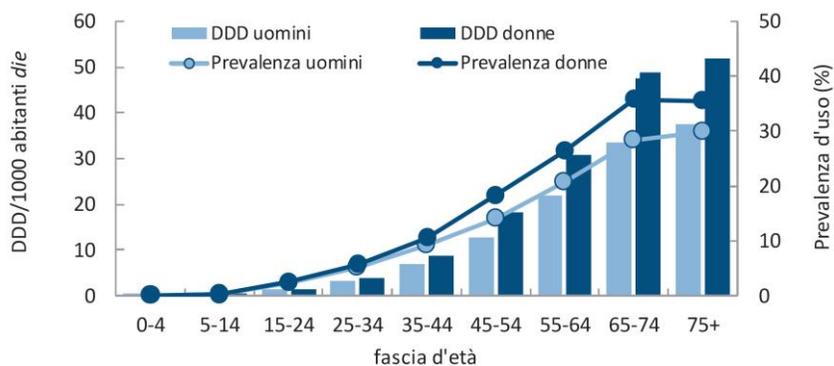


21



22

Figura 5.2.23e. Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo 2018 di FANS in regime di assistenza convenzionata



Rapporto Osmed 2018

23

Tabella 5.2.23a. Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2013-2018

Sottogruppi e sostanze	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Δ % 18-17
FANS tradizionali	15,0	14,6	13,7	13,0	12,7	12,2	-3,7
Coxib	4,9	4,7	4,4	4,1	3,8	3,8	0,0
Nimesulide	3,1	2,9	2,6	2,3	2,2	2,1	-6,5
Ketorolac	0,7	0,7	0,6	0,6	0,6	0,6	2,8
FANS	23,7	22,9	21,2	19,9	19,2	18,6	-3,1
diclofenac	4,3	4,2	4,0	4,0	4,1	4,0	-1,8
etoricoxib	3,7	3,8	3,5	3,2	3,0	3,1	3,3
ketoprofene	4,4	4,3	4,0	3,7	3,5	3,3	-4,9
ibuprofene	2,2	2,2	2,2	2,1	2,0	2,1	1,4
nimesulide	3,1	2,9	2,6	2,3	2,2	2,1	-6,5
celecoxib	1,2	1,0	0,9	0,9	0,8	0,7	-11,7
ketorolac	0,7	0,7	0,6	0,6	0,6	0,6	2,8
aceclofenac	0,8	0,8	0,6	0,6	0,5	0,5	-7,7
piroxicam	0,7	0,7	0,6	0,5	0,5	0,5	-8,8
dexibuprofene	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	-4,1

Rapporto Osmed 2018

24

Tabella 3.2.23c. Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2017

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 17-16	DDD/1000 ab die	Δ % 17-16
FANS tradizionali	1,67	-4,0	12,6	-2,6
Coxib	0,94	-21,4	3,8	-7,0
Nimesulide	0,17	-5,3	2,2	-5,1
Ketorolac	0,11	0,1	0,6	2,2
FANS	2,89	-10,4	19,2	-3,7
etoricoxib	0,79	-23,1	3,0	-6,4
diclofenac	0,58	1,4	4,1	3,3
ketoprofene	0,36	-5,9	3,5	-4,5
ibuprofene	0,29	-3,9	2,0	-1,7
nimesulide	0,17	-5,3	2,2	-5,1
celecoxib	0,14	-10,6	0,8	-9,1
ketorolac	0,11	0,1	0,6	2,2
aceclofenac	0,10	-10,1	0,5	-9,1
piroxicam	0,08	-6,6	0,5	-6,8
dexibuprofene	0,07	-8,9	0,4	-8,7

Rapporto Osmed 2017

25

Tabella 5.4.3. Primi venti principi attivi di automedicazione (SOP e OTC) a maggiore spesa nel 2018

ATC	Principio attivo	DDD/1000 ab die	Spesa (milioni)	%*	Δ % 18-17	% SOP	% OTC
M	diclofenac	13,7	191,1	7,5	11,2	4,9	95,1
M	ibuprofene	7,0	169,7	6,7	20,7	17,7	82,3
G	probiotico	3,0	148,5	5,9	21,2	8,2	91,8
N	paracetamolo	2,9	122,1	4,8	16,1	91,5	8,5
M	flurbiprofene	3,9	103,8	4,1	21,4	-	100,0
C	diosmina	2,2	60,3	2,4	12,6	100,0	0,0
M	ketoprofene	1,6	58,0	2,3	19,1	-	100,0
S	nafazolina	12,9	57,7	2,3	25,7	-	100,0
A	glicerolo	6,1	52,9	2,1	32,9	1,6	98,4
N	acido acetilsalicilico/acido ascorbico	1,2	46,9	1,8	7,2	-	100,0
R	ambroxolo	0,7	46,0	1,8	-7,1	68,3	31,7
R	carbocisteina	2,3	38,2	1,5	8,6	12,1	87,9
A	loperamide	0,4	37,5	1,5	27,3	19,7	80,3
G	clotrimazolo	1,0	31,4	1,2	10,3	6,5	93,5
N	paracetamolo/acido ascorbico/fenilefrina	0,6	31,0	1,2	17,2	-	100,0
A	alluminio idrossido/magnesio idrossido	0,4	30,1	1,2	193,5	-	100,0
S	ossimetazolina	2,5	25,7	1,0	54,6	-	100,0
M	benzidamina	0,7	24,3	1,0	8,8	0,3	99,7
R	bromexina	0,8	22,3	0,9	29,0	-	100,0
M	naproxene	1,1	22,2	0,9	22,6	8,3	91,7

* calcolata sul totale della spesa

Rapporto Osmed 2018

26

Tabella 5.4.5. Primi venti principi attivi di classe A acquistati privatamente dal cittadino in ordine decrescente di spesa nel 2018

ATC I	Principio attivo	DDD/1000 ab die	Spesa (milioni)	%*	% acquisto privato**
M	ketoprofene	7,5	44,1	3,2	68,2
J	amoxicillina/acido clavulanico	1,3	41,2	3,0	18,6
A	pantoprazolo	3,2	36,8	2,7	11,7
A	omeprazolo	2,8	25,9	1,9	14,3
A	lansoprazolo	2,4	25,8	1,9	13,6
A	esomeprazolo	2,2	24,5	1,8	14,5
B	rivaroxaban	0,3	23,9	1,8	15,4
B	apixaban	0,2	22,9	1,7	12,4
M	ibuprofene	2,3	21,5	1,6	54,2
N	acido acetilsalicilico	11,8	19,7	1,5	93,5
M	diclofenac	2,0	18,7	1,4	34,5
A	insulina glargine	0,4	18,5	1,4	14,7
B	dabigatran	0,2	17,2	1,3	16,0
C	rosuvastatina	2,7	16,0	1,2	17,1
H	betametazone	1,7	15,6	1,2	42,6
R	cetirizina	2,2	14,5	1,1	48,1
C	omega 3	0,6	14,4	1,1	11,3
H	levotiroxina	5,9	13,4	1,0	18,7
M	nimesulide	2,5	13,3	1,0	57,4

* calcolata sul totale della spesa dei farmaci di classe A acquistati privatamente dal cittadino

** calcolata sul totale della spesa (convenzionata, acquisto privato e acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche) del principio attivo

Rapporto Osmed 2018

27

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
Oxaprozina	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.

28

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



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. Rilevante il fenomeno della fotosensibilità da ketoprofene topico.

29

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.

30



Effetti avversi

TRATTO GASTROINTESTINALE

Anche se in misura diversa tra di loro i FANS sono tutti gastrolesivi

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

31



Effetti avversi

TRATTO GASTROINTESTINALE

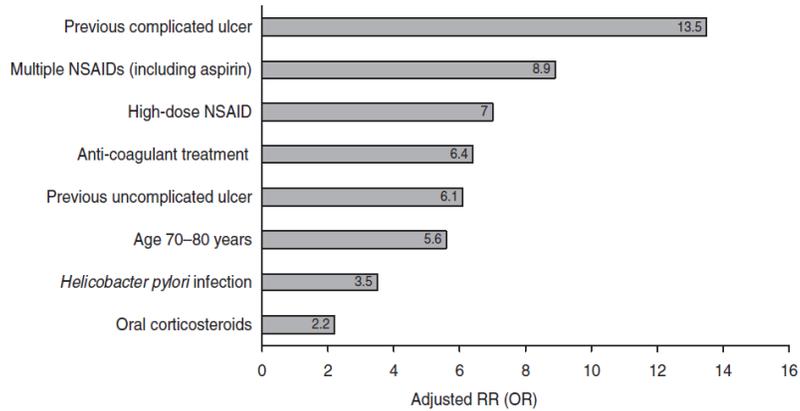
Gli effetti sono:

- sono i più frequenti e vanno da manifestazioni non gravi come la dispepsia a effetti seri come l'ulcera o l'emorragia gastrointestinale
- non sempre c'è una correlazione tra quadro clinico e lesioni endoscopiche e la maggior parte dei pazienti è asintomatico nonostante evidenti lesioni
- Gli effetti sono dose dipendenti;
- Gli effetti sono osservabili anche dopo somministrazione parenterale (o rettale)
- Il rischio NON è uguale per tutti i principi attivi
- Gli effetti possono essere limitati dalla concomitante somministrazione di un gastroprotettore

32

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].



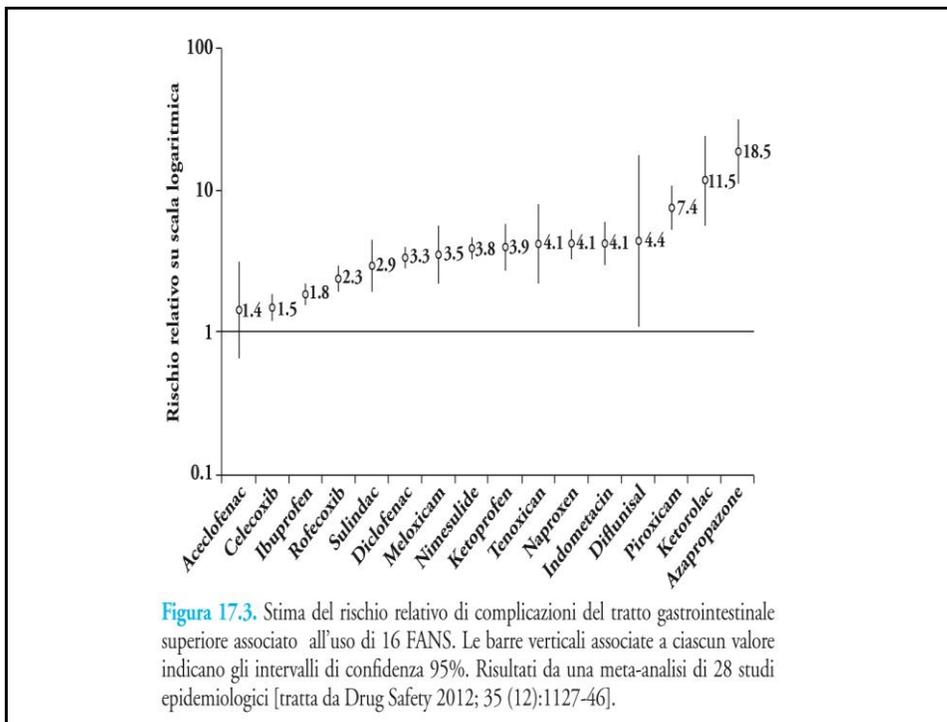
Lanas A. Rheumatology 2010; 49:ii3-ii10

33

Pazienti più a rischio per danno GI da FANS

- Pazienti molto anziani
- Pazienti che hanno precedenti di ulcera
- Pazienti che assumono più di un FANS (es aspirina come antiaggregante)
- Pazienti che prendono corticosteroidi
- Pazienti portatori di *H. pylori*
- Pazienti che assumono alte dosi di FANS

34



35

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

36

Meccanismo d'azione dei Fans

- Acido Arachidonico



Cicloossigenasi

- Prostaglandine

37

Meccanismo d'azione dei Fans

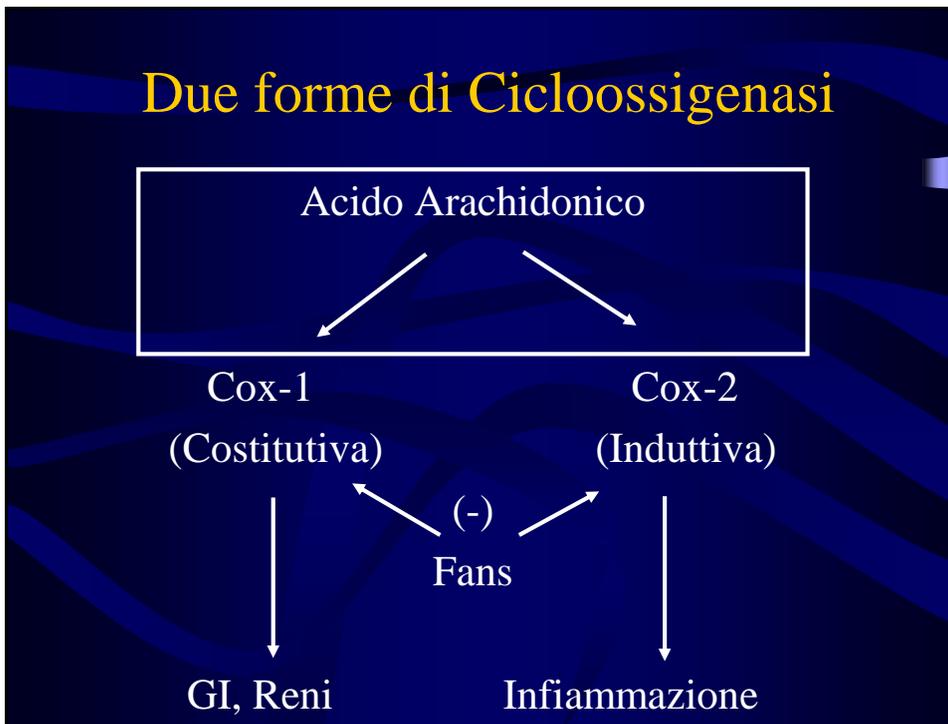
Prostaglandine



Protezione renale
Protezione gastrointestinale
Dolore e infiammazione

38

Due forme di Cicloossigenasi



39



I COX-2 inibitori



- I COX-2 inibitori (-coxib) sono stati scoperti nel 1992
- Il primo COX-2 inibitore (celecoxib) è stato approvato nel 1998 dalla FDA e nel 1999 negli altri paesi
- Sono subito stati usati molto perché si presumeva avessero uguale efficacia dei FANS tradizionali ma meno reazioni avverse gastrointestinali

40

**Gli inibitori selettivi della COX-2
 sono la soluzione al problema della
 gastrolesività dei FANS?
 Serve ancora con loro la
 gastroprotezione?**

41

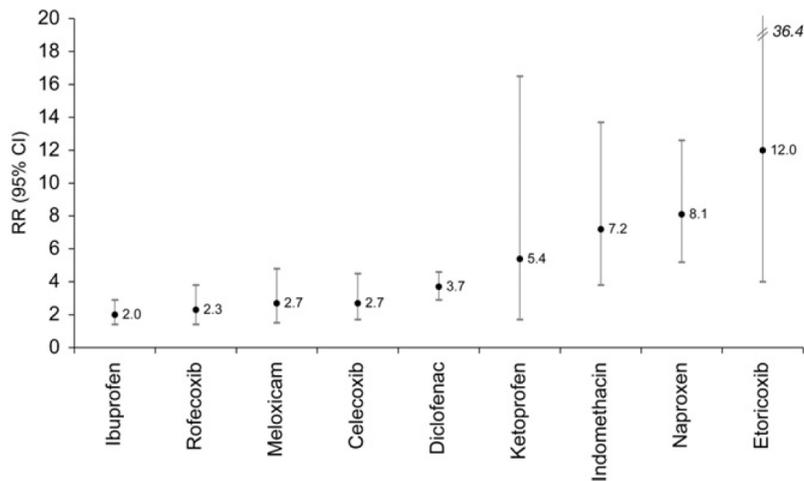
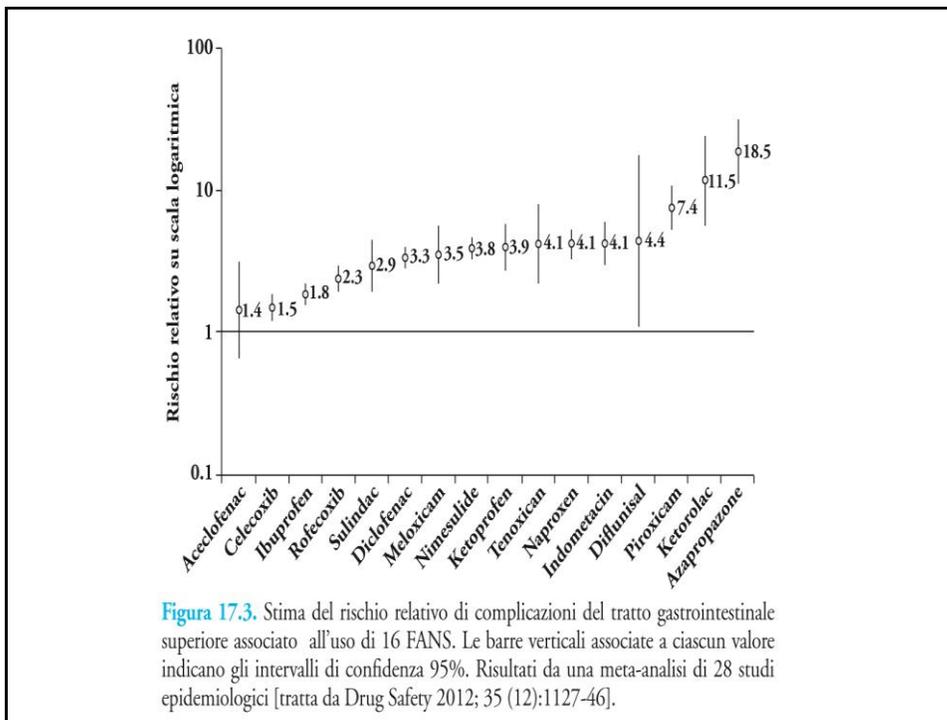


Figure 1. RR and 95% CI of UGIC according to individual tNSAIDs and COXIBs compared with non-use, adjusted for age, gender, calendar year, GP visits, smoking, alcohol consumption, history of peptic ulcer disease, and NA-NSAIDs, aspirin, steroids, and anticoagulant use.

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

42



43

Danno GI: COXIBI vs FANS classici

- 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 aspirina 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]

44



I COX-2 inibitori una rivoluzione annunciata ampiamente fallita!



- **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)

45

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). La gastroprotezione va valutata in ogni singolo paziente in funzione del tipo di farmaci assunti e dei fattori di rischio del paziente

46

Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2019 Nov 19
Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulation and non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with atrial fibrillation: a nationwide study.

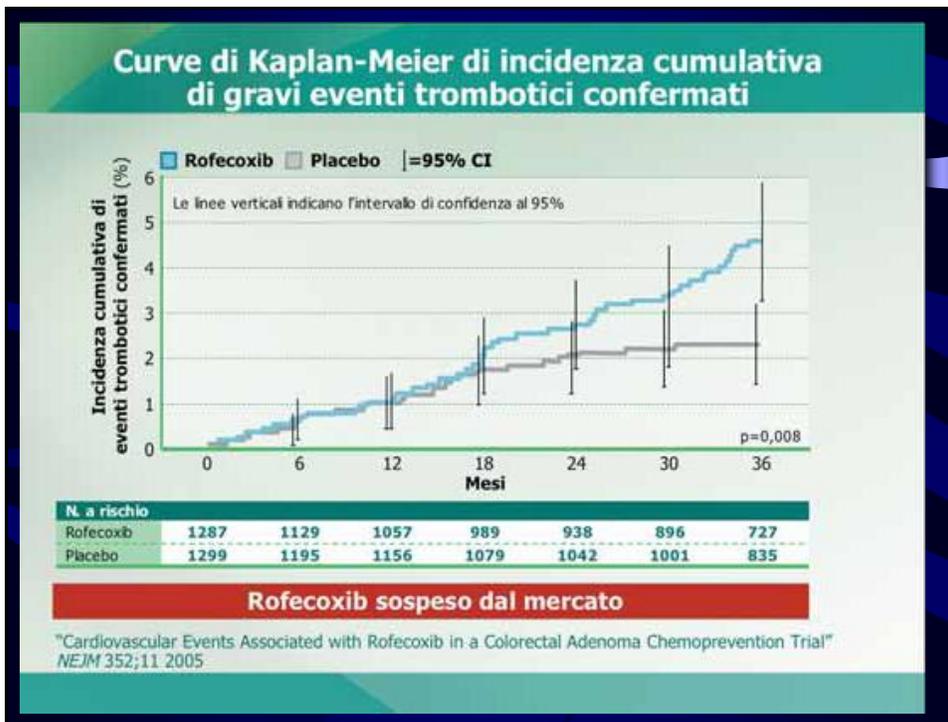
- ✓ Studio danese su 41.783 pazienti con età media di 70 anni sull'uso concomitante di anticoagulanti e FANS (prescrizioni)
- ✓ Circa il 20% dei pazienti dei pazienti con anticoagulanti aveva una prescrizione di FANS
- ✓ Il rischio di sanguinamento gastrointestinale raddoppiava nei pazienti che assumevano FANS rispetto a quelli che non li assumevano

47

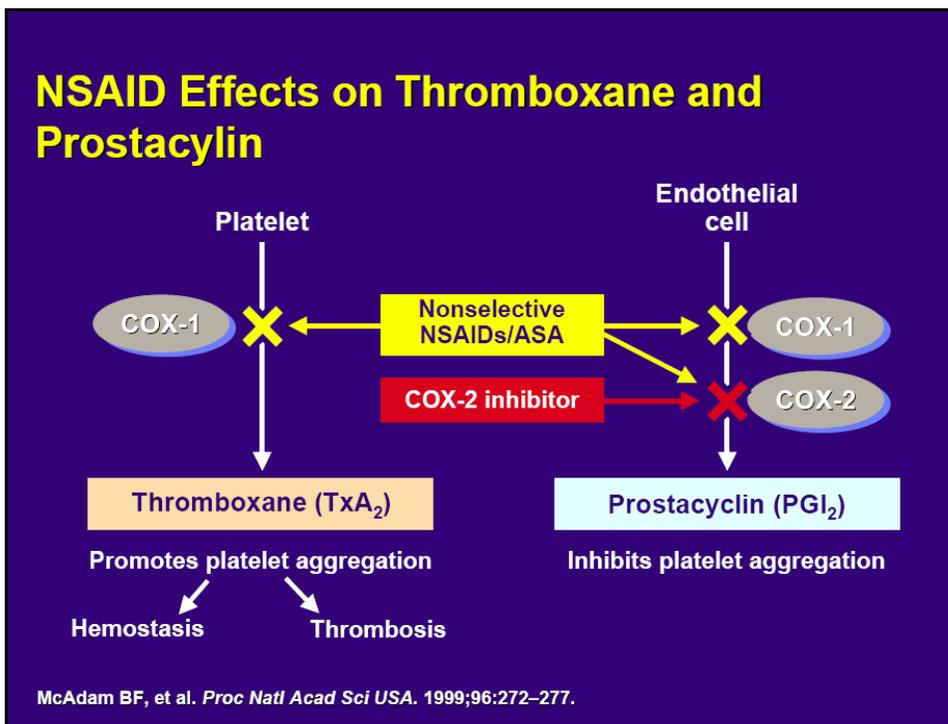
FANS e rischio cardiovascolare

- 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

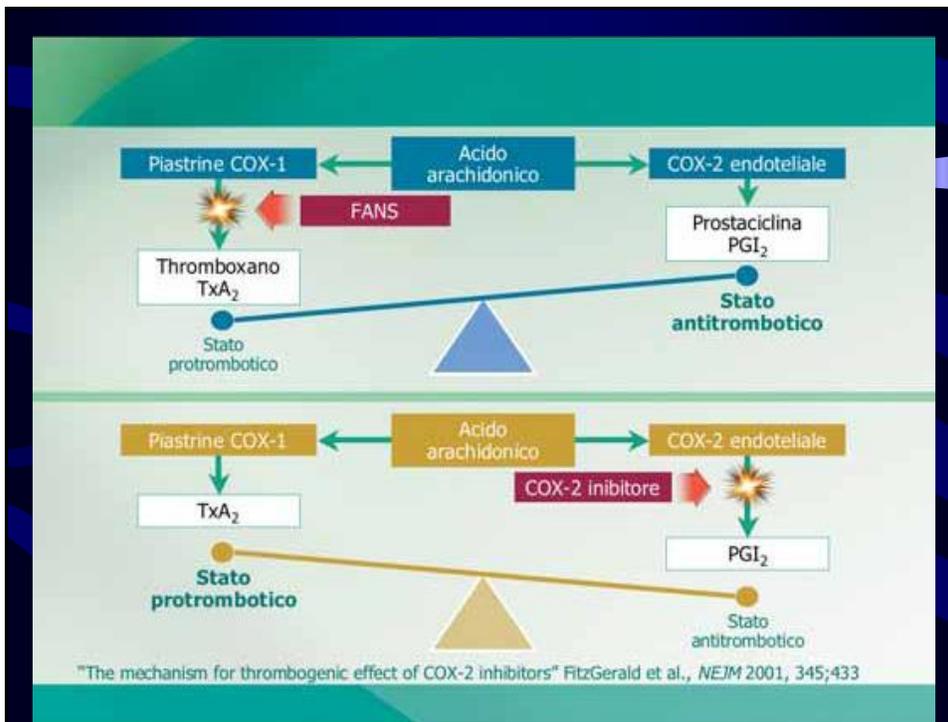
48



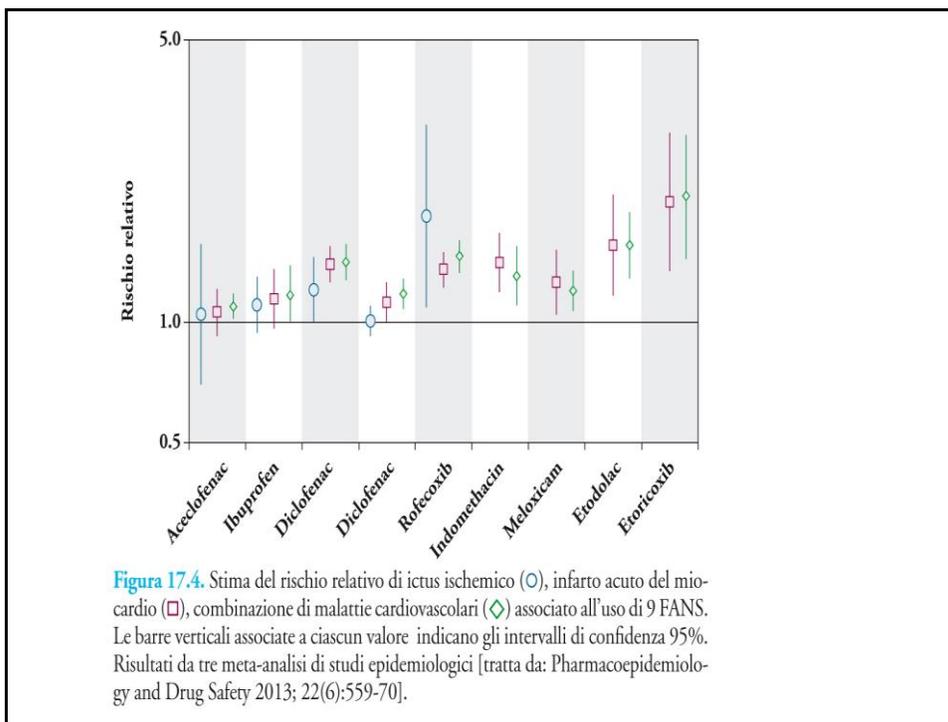
49



50



51



52

Danno renale da FANS



- 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. insuff. cardiaca congestizia, cirrosi epatica, ipertensione, sepsi, diabete, insufficienza renale cronica, ecc) 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)
- tutti i FANS possono dare danno renale e sono da evitare nei pazienti con malattia renale attiva

53



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

54

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)

55



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

56

Analgesici (non oppioidi) senza azione antinfiammatoria

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

57

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

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*[®], *Zerino1*[®],...), 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. 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.

58

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**

59

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

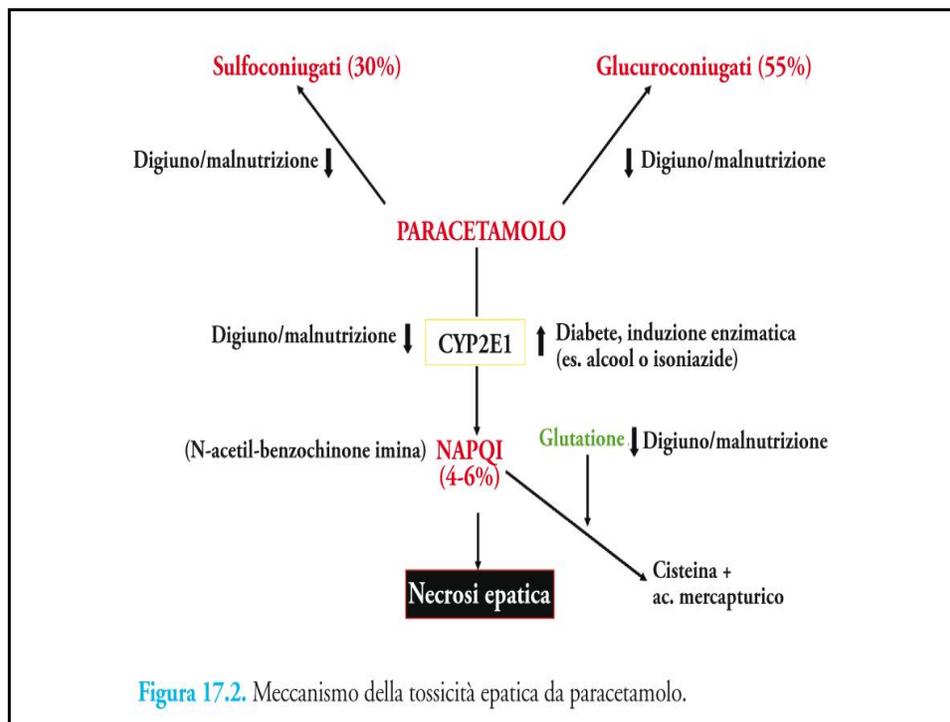
Età	Peso (Kg)	Dose unit. (mg)	Dose/die (mg)
0-3 mesi	2-5,4	40	200
4-11 mesi	5,5-7,9	80	400
12-23 mesi	8-10,9	120	600
2-3 anni	11-15,9	160	800
4-5 anni	16-21,9	240	1.200
6-8 anni	22-26,9	320	1.600
9-10 anni	27-31,9	400	2.000
11 anni	32-43,9	480	2.400

60

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

61



62

RESEARCH ARTICLE

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

Thomas Kötter^{1,2*}, Bruno R. da Costa^{3*}, 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

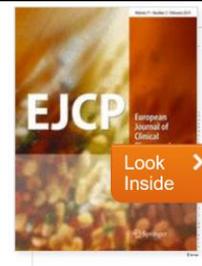
63

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 Bronder, 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

64