

## 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'infiemmazione 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

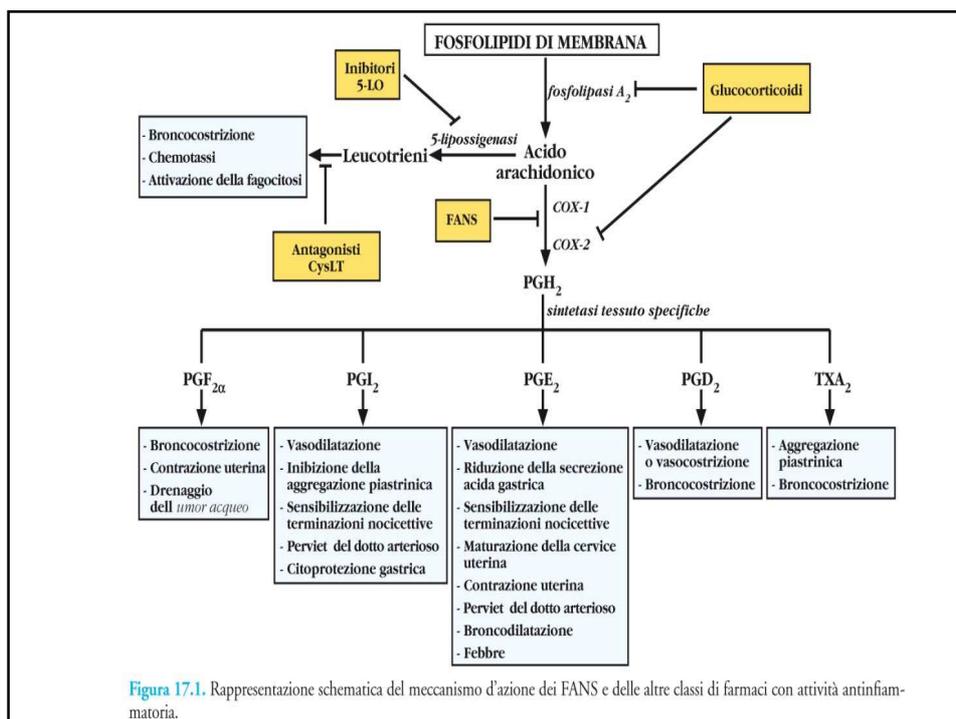
## Alcuni dati sul consumo di FANS



- 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 <sup>1</sup>	T linfociti, cellule endoteliali, fibroblasti	Attivazione macrofagica e leucocitaria
TNF-α <sup>2</sup>	Macrofagi	Produzione di prostaglandine
Interferoni	Macrofagi, cellule endoteliali, T linfociti	Multipli
PDGF <sup>3</sup>	Macrofagi, cellule endoteliali, fibroblasti, piastrine	Proliferazione fibroblastica, chemiotassi

<sup>1</sup> Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.  
<sup>2</sup> Tumor necrosis factor alpha.  
<sup>3</sup> Platelet-derived growth factor.

## Ruolo fisiologico delle prostaglandine

- Acido Arachidonic

↓  
Cicloossigenasi

- Prostaglandine

↓

- Protezione renale
- Protezione gastrointestinale
- Dolore e infiammazione

## EFFETTI TERAPEUTICI



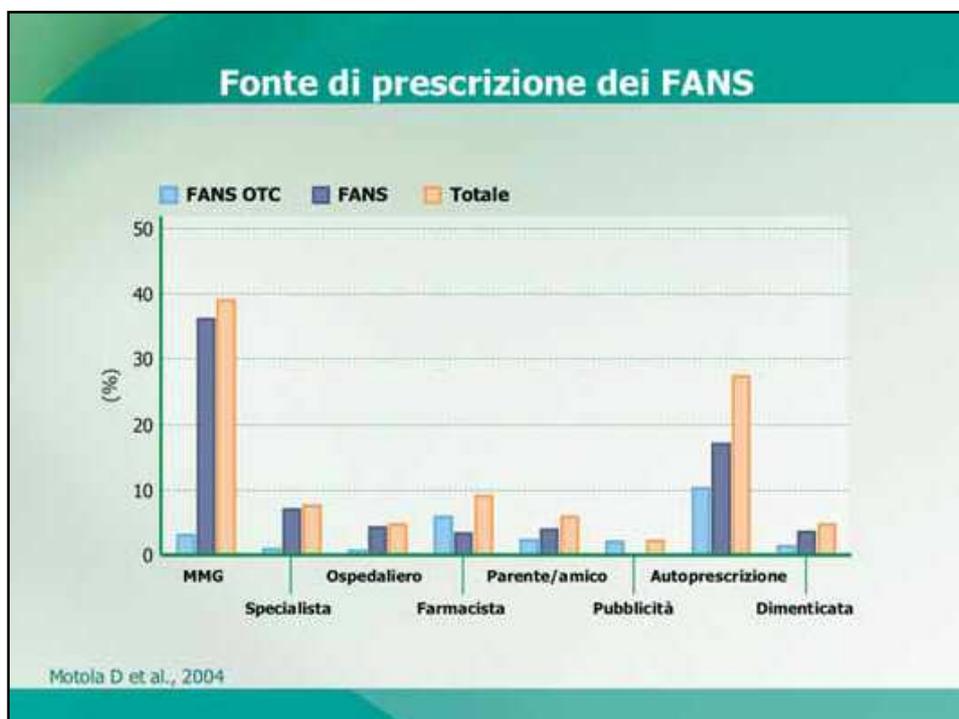
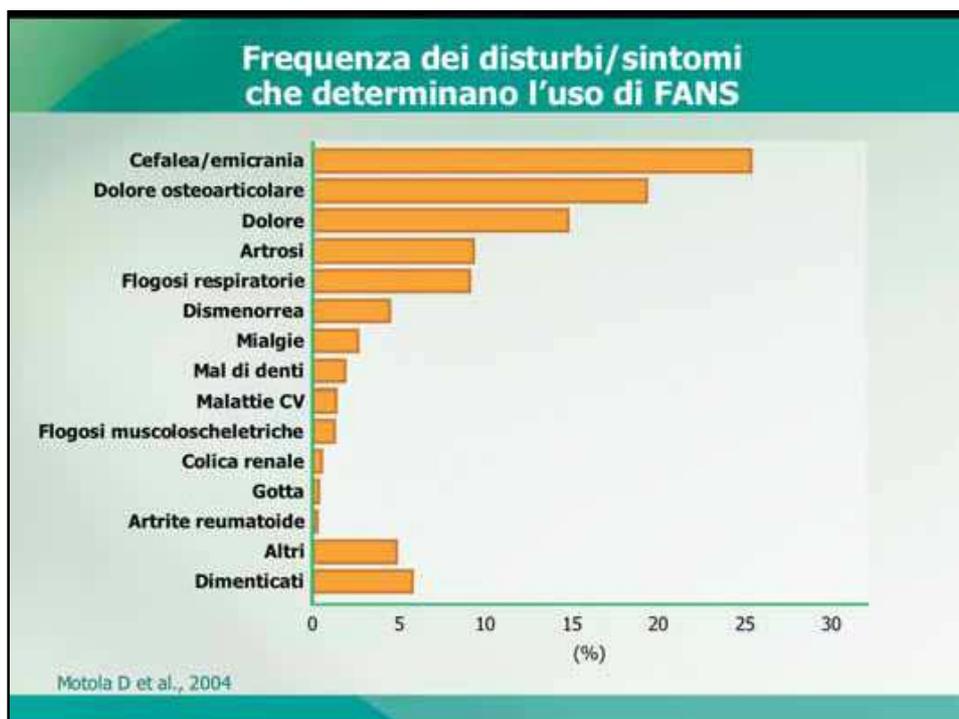
**ANTIINFIAMMATORIO** - L'inibizione della sintesi delle prostaglandine interferisce con il processo infiammatorio ACUTO e, in minor misura, con quello cronico. L'effetto antinfiammatorio clinicamente si evidenzia più tardi rispetto a quello analgesico.

**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).







## 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)
	<b>1. Derivati dell'acido salicilico</b> (Acido acetilsalicilico, Lisina acetilsalicilato)
	<b>2. Derivati dell'acido acetico</b> (Indometacina, Ketorolac, Diclofenac, Aceclofenac)
	<b>3. Derivati dell'acido propionico</b> (Ibuprofene, Naproxene, Ketoprofene, Flurbiprofene, Dexibuprofene, Dexketoprofene)
	<b>4. Oxicam-derivati</b> (Piroxicam, Meloxicam, Tenoxicam)
	<b>5. Fenamati</b> (Acido mefenamico)
	<b>6. Coxib</b> (Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib)
	<b>7. Altri</b> (Nimesulide, Acido niflumico/morniflumato, Nabumetone)
	CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANALGESICI E ANTIPIRETICI
	<b>1. Derivati del para-aminofenolo</b> (Paracetamolo)
	<b>2. Pirazolonic</b> (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*<sup>®</sup>, *Gladio*<sup>®</sup>, ...)  
 diclofenac (generico, *Voltaren*<sup>®</sup> ...) anche in ass. con misoprostol (*Artrotec*<sup>®</sup>, ...)  
 ketorolac (generico, *Tora-Dol*<sup>®</sup>, *Lixidol*<sup>®</sup>, ...)  
 indometacina (*Indoxen*<sup>®</sup>, *Liometacen*<sup>®</sup>)  
 proglumetacina (*Proxil*<sup>®</sup>)

### Oxicam-derivati (M01AC)

piroxicam (generico, *Feldene*<sup>®</sup>, *Roxiden*<sup>®</sup>, ..)  
 tenoxicam (*Bart*<sup>®</sup>, *Dolmen*<sup>®</sup>, *Ticotil*<sup>®</sup>)  
 lornoxicam (*Noxon*<sup>®</sup>, *Taigalor*<sup>®</sup>)  
 meloxicam (generico, *Mobic*<sup>®</sup>, ...)

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

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

## FANS sistemici (M01A) in commercio in Italia

(30 principi attivi, circa 500 diverse confezioni)



### Fenamati (M01AG):

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

### Coxib (M01AH)

celecoxib (*Celebrex*<sup>®</sup>, ...)

parecoxib (*Dynastat*<sup>®</sup>)

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

### Altri Fans (M01AX):

nimesulide (generico, *Aulin*<sup>®</sup>, *Mesulid*<sup>®</sup>, ...)

morniflumato/acido niflumico (*Morniflu*<sup>®</sup>, *Niflam*<sup>®</sup>, ...)

nabumetone (*Artaxan*<sup>®</sup>, ...)

glucosamina (generico, *Dona*<sup>®</sup>, ...)

diacereina (*Fisiodar*<sup>®</sup>)

amtolmetina guacile (*Artromed*<sup>®</sup>, ...)

### Derivati acido salicilico (N02BA):

ac. acetilsalicilico (generico, *Aspirina*<sup>®</sup>, *Aspro*<sup>®</sup>, *Vivin C*<sup>®</sup>, ...)

lisina acetilsalicilato (*Flectadol*<sup>®</sup>); imidazolo salicilato (*Selezen*<sup>®</sup>)

## FANS topici (M02AA) in commercio in Italia

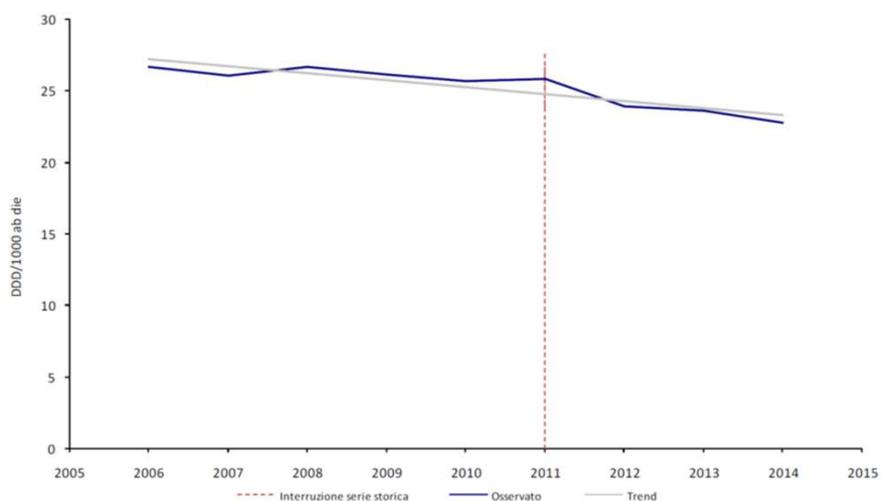
(più di 15 principi attivi)



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

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

**Figura 7.2.9a.** Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), andamento temporale del consumo (2006-2014)



Rapporto Osmed 2014

**Tabella 7.2.9a.** Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2006-2014

Sottogruppi e sostanze	2006	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	Δ % 14-13
Altri fans per via sistemica	22,5	21,7	22,0	21,8	20,9	20,5	18,6	18,0	17,3	-3,6
Anti-cox2	3,8	4,1	4,4	4,1	4,4	4,6	4,6	4,9	4,7	-2,7
Ketorolac	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,8	0,7	0,7	0,7	-6,1
<b>FANS</b>	<b>26,7</b>	<b>26,1</b>	<b>26,7</b>	<b>26,2</b>	<b>25,7</b>	<b>25,8</b>	<b>24,0</b>	<b>23,6</b>	<b>22,8</b>	<b>-3,5</b>
etoricoxib	2,3	2,6	2,7	2,7	3,1	3,3	3,4	3,7	3,8	1,6
diclofenac	3,9	4,1	4,4	4,4	4,7	4,5	4,3	4,3	4,2	-2,0
ketoprofene	2,9	3,2	3,7	4,1	4,3	4,4	4,3	4,4	4,3	-2,3
celecoxib	1,5	1,5	1,6	1,5	1,3	1,4	1,3	1,2	1,0	-16,3
nimesulide	7,2	6,0	5,8	5,6	4,7	4,8	3,6	3,1	2,9	-8,5
ibuprofene	1,2	1,4	1,9	2,0	2,0	2,3	2,3	2,2	2,2	-0,1
aceclofenac	1,1	1,0	1,1	1,0	1,0	0,9	0,9	0,8	0,8	-7,7
ketorolac	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,8	0,7	0,7	0,7	-6,1
pirossicam	1,2	1,1	0,8	0,7	0,7	0,8	0,8	0,7	0,7	-8,2
naprossene	1,0	1,0	1,0	1,0	0,9	0,9	0,9	0,8	0,8	-0,8

\* Interruzione di serie storica

Rapporto Osmed 2014

**Tabella 7.2.9b. Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2006-2014**

	2006	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	Δ % 14-13
Piemonte	18,7	18,9	19,9	19,9	19,8	20,4	19,3	18,9	18,0	-4,9
Valle d'Aosta	23,1	23,1	22,4	22,2	22,5	23,3	22,0	22,7	22,2	-2,0
Lombardia	16,1	15,2	15,2	14,3	13,8	14,8	13,9	13,6	13,4	-1,6
P.A. Bolzano	18,8	18,3	18,4	16,6	16,4	18,8	17,3	16,9	16,3	-4,1
P.A. Trento	15,4	16,0	16,1	15,8	15,9	17,3	17,0	16,8	16,7	-0,2
Veneto	17,8	18,2	18,6	18,1	17,8	18,6	17,6	17,0	15,9	-6,3
Friuli VG	21,9	22,2	21,5	21,1	21,0	22,2	21,3	21,2	20,5	-3,2
Liguria	22,3	22,3	22,1	21,0	20,2	20,0	17,3	16,6	15,3	-7,5
E. Romagna	17,1	17,4	17,5	17,3	16,9	17,4	15,6	14,6	13,7	-5,8
Toscana	20,5	20,7	21,5	21,1	21,0	21,2	19,5	18,7	17,8	-4,7
Umbria	20,6	19,7	19,8	19,5	19,1	19,3	18,3	18,1	16,6	-8,3
Marche	18,7	18,7	19,2	18,5	18,4	19,4	18,2	18,4	18,0	-2,0
Lazio	36,5	35,1	34,3	33,2	32,4	33,9	31,5	31,3	29,3	-6,4
Abruzzo	26,0	25,3	27,1	26,4	26,6	26,7	23,9	23,1	22,7	-1,9
Molise	30,9	30,1	30,9	31,4	31,7	32,2	28,2	28,0	27,7	-1,1
Campania	39,0	35,6	38,1	39,1	36,6	35,5	33,6	33,8	33,8	0,1
Puglia	42,7	42,5	44,5	46,0	46,0	43,2	40,0	40,4	39,6	-2,2
Basilicata	35,7	34,7	35,4	36,2	34,4	33,9	29,9	29,0	27,8	-3,9
Calabria	44,0	44,1	45,8	40,1	37,8	37,9	36,9	37,0	36,5	-1,4
Sicilia	38,2	37,4	37,3	37,2	37,2	37,1	33,0	32,3	30,5	-5,6
Sardegna	37,2	37,9	38,3	38,7	38,7	39,6	36,9	36,0	35,5	-1,5
<b>Italia</b>	<b>26,7</b>	<b>26,1</b>	<b>26,7</b>	<b>26,2</b>	<b>25,7</b>	<b>25,8</b>	<b>24,0</b>	<b>23,6</b>	<b>22,8</b>	<b>-3,5</b>

\* Interruzione di serie storica

**Tabella 7.4.3. Primi trenta principi attivi di Automedicazione (SOP e OTC) a maggiore spesa nel 2014**

ATC	Principio attivo	DDD/1000 ab die	Spesa (milioni)	%*	Δ % 14-13	% SOP	% OTC
M	Diclofenac	8,5	140,8	6,1	13,4	5,1	94,9
M	Ibuprofene	2,4	127,0	5,5	8,3	19,4	80,6
N	Paracetamolo	2,6	108,9	4,7	-3,2	95,9	4,1
A	Microorganismi antidiarroidici	2,0	85,7	3,7	9,8	-	100,0
A	Vari	3,8	76,3	3,3	-3,5	4,1	95,9
C	Diosmina	2,9	60,3	2,6	-0,4	100,0	-
N	Paracetamolo, associazioni escl. psicoletici	1,9	57,1	2,5	6,7	3,2	96,8
R	Ambroxolo	0,9	55,4	2,4	-9,0	70,3	29,7
N	Acido acetilsalicilico, ass. escl. psicoletici	0,7	47,9	2,1	-6,5	0,1	99,9
R	Carbocisteina	1,9	35,0	1,5	7,8	15,6	84,4
R	Pseudoefedrina, associazioni	0,6	32,6	1,4	10,9	-	100,0
A	Glicerolo (clisteri)	1,4	32,5	1,4	1,3	-	100,0
D	Altri cicatrizzanti	1,3	30,5	1,3	-3,5	100,0	-
A	Loperamide	0,5	28,3	1,2	0,2	27,3	72,7
R	Nafazolina	5,5	26,9	1,2	5,3	-	100,0
A	Polivitaminici e altri minerali, incl. associazioni	2,5	26,6	1,1	-0,9	1,7	98,3
A	Glicerolo (altri farmaci per la costipazione)	4,4	23,2	1,0	-3,0	4,3	95,7
M	Ketoprofene	0,5	22,4	1,0	51,8	-	100,0
R	Antisettici vari	0,7	22,0	0,9	-10,0	-	100,0
R	Ossimetazolina	2,5	21,5	0,9	24,1	-	100,0
B	Elettroliti	0,6	21,3	0,9	-0,7	100,0	-
A	Lattulosio	2,4	20,5	0,9	-3,5	65,0	35,0
D	Altri dermatologici	0,5	19,6	0,8	3,1	12,9	87,1
S	Nafazolina	5,8	19,1	0,8	5,1	-	100,0
A	Magnesio pidolato	0,5	18,3	0,8	18,5	-	100,0
A	Bisacodile	1,5	18,2	0,8	-6,2	0,1	99,9
R	Bromexina	0,8	18,2	0,8	-19,7	-	100,0
A	Benzidamina	0,7	17,5	0,8	-10,6	-	100,0
D	Tioconazolo	0,4	17,4	0,8	9,6	-	100,0
A	Senna glicosidi	2,2	17,0	0,7	-4,3	-	100,0
	Altri		72,6	1.068,2	46,1	-1,7	
	<b>Totale</b>	<b>135,2</b>	<b>2.316,3</b>	<b>100,0</b>	<b>0,6</b>		

\*La percentuale è calcolata sul totale della spesa lorda

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
Diflunisal	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.

## 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 broncoostrizione 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 -

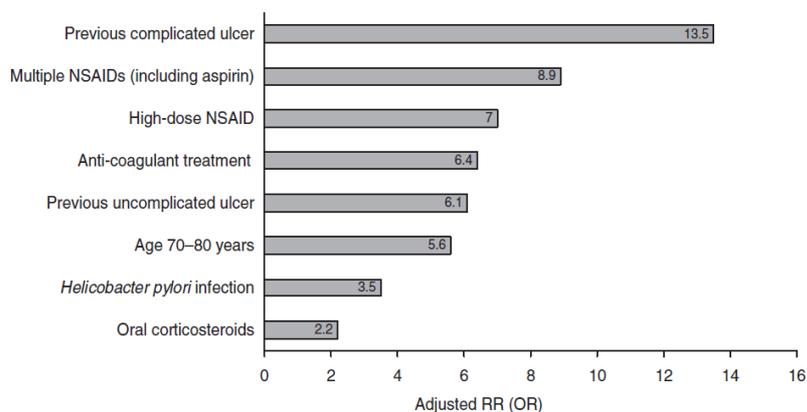
- Più del 60% degli utilizzatori di FANS hanno eventi avversi gastrointestinali [Singh G et al. Arch Intern Med 1996; 156:1530-6. Silverstein FE et al. Ann Intern Med 1995;123:241-9].
- Lo spettro sintomatologico è ampio con variabile severità, gli eventi più frequenti sono dispepsia e bruciori [Konturek 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 -

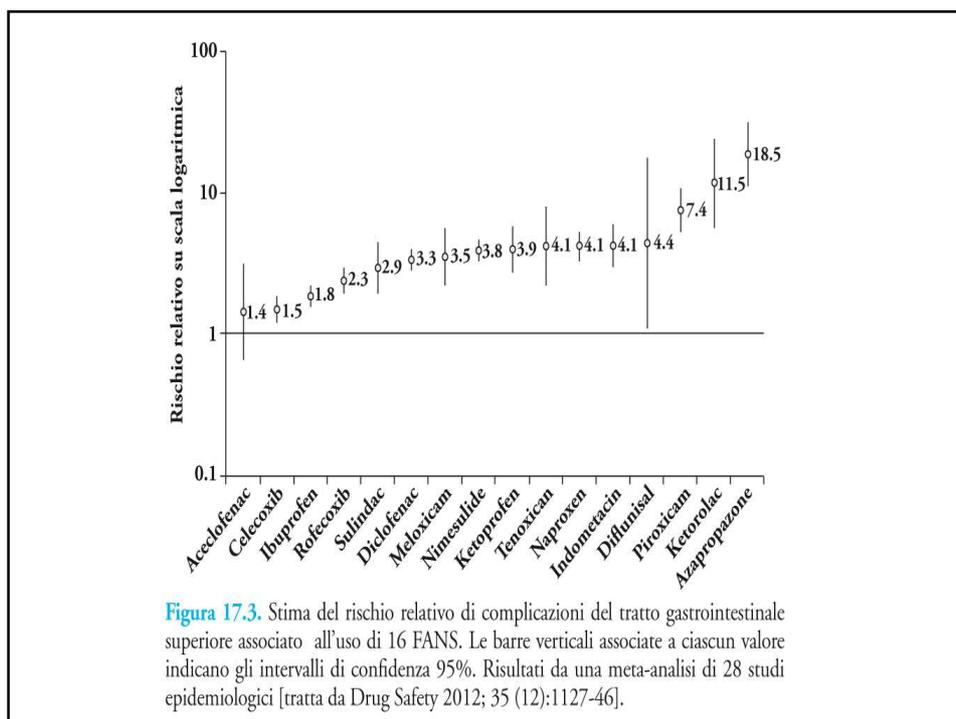
- Non sempre c'è una correlazione tra quadro clinico e lesioni endoscopiche e la maggior parte dei pazienti è asintomatico nonostante evidenti lesioni
- Incidenza annuale di ulcere correlate ad uso di FANS 2,5-4,5% [Larkai EN et al. Am J Gastroenterol 1987; 82:1153-8. Silverstein F et al. JAMA. 2000; 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



## Ketorolac

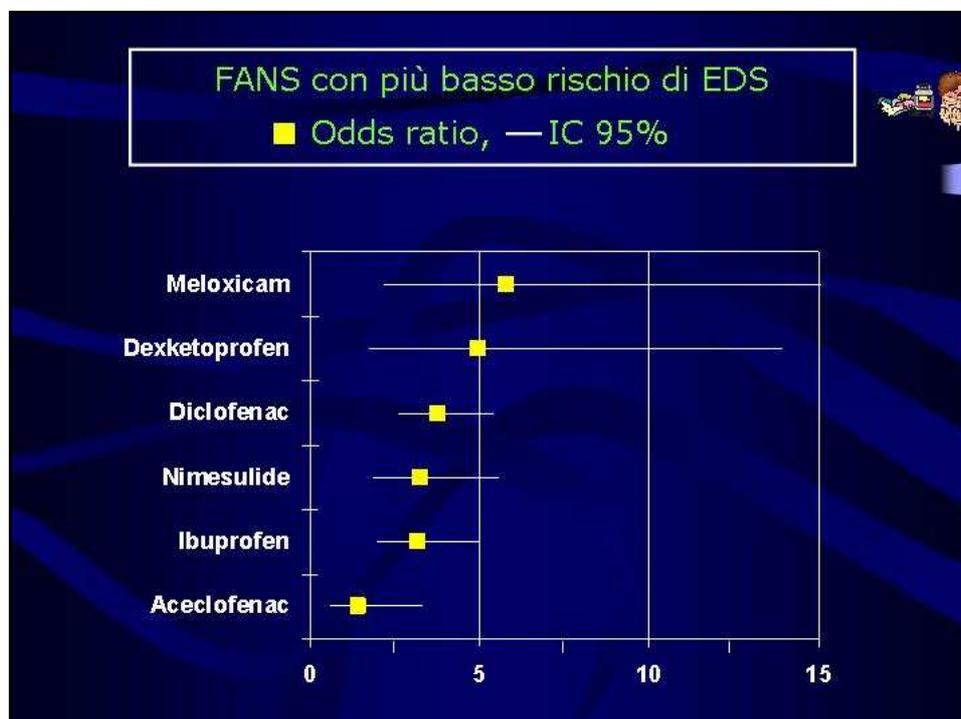
- Particolarmente efficace come analgesico
- Per il suo elevato rischio gastrointestinale non va utilizzato come antiinfiammatorio ma solo come analgesico per brevi periodi di tempo:
  - Non più di 2 gg per via parenterale (bolo ev, im) e 1 gg (in caso di infusione continua)
  - Non più di 5 gg complessivi 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

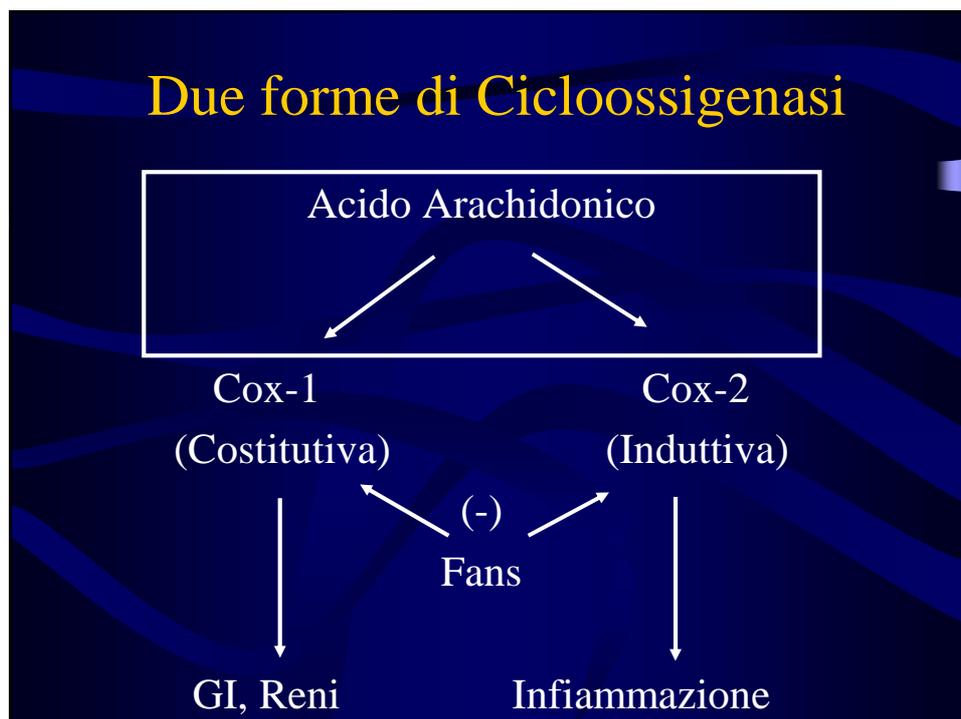
## Meccanismo d'azione dei Fans

Prostaglandine

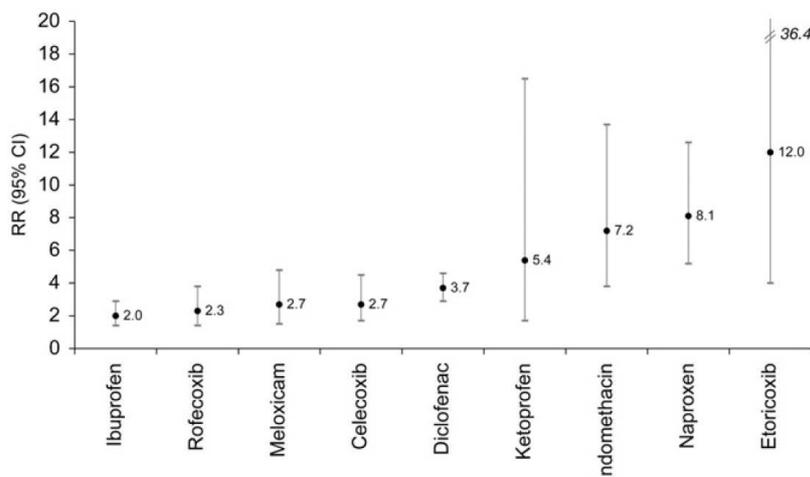


Protezione renale  
Protezione gastrointestinale  
Dolore e infiammazione

## Due forme di Cicloossigenasi

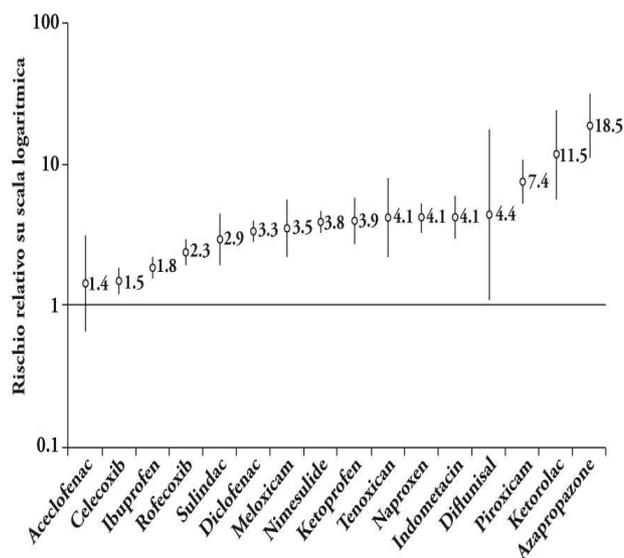


Gli inibitori selettivi della COX-2 sono la soluzione al problema della gastrolesività dei FANS?



**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**

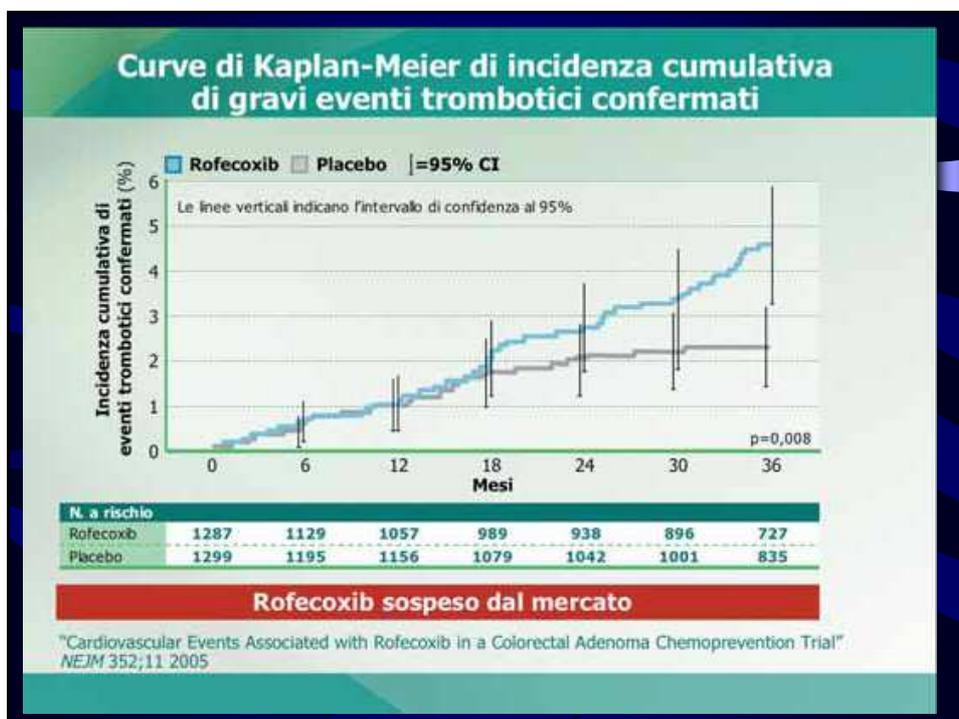
### **Conclusioni**

- 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]

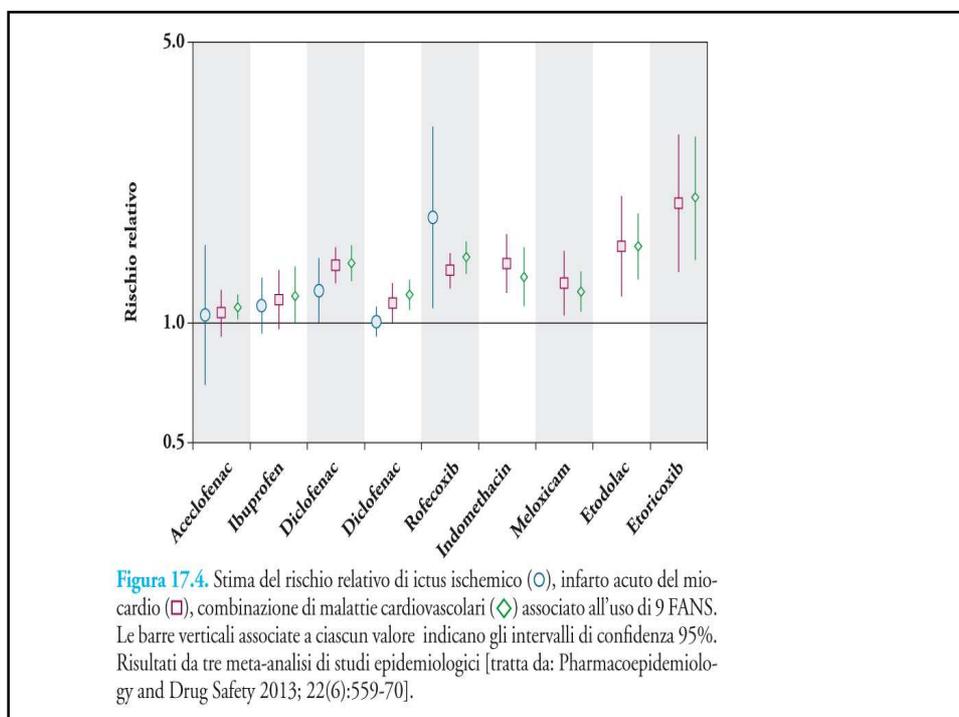
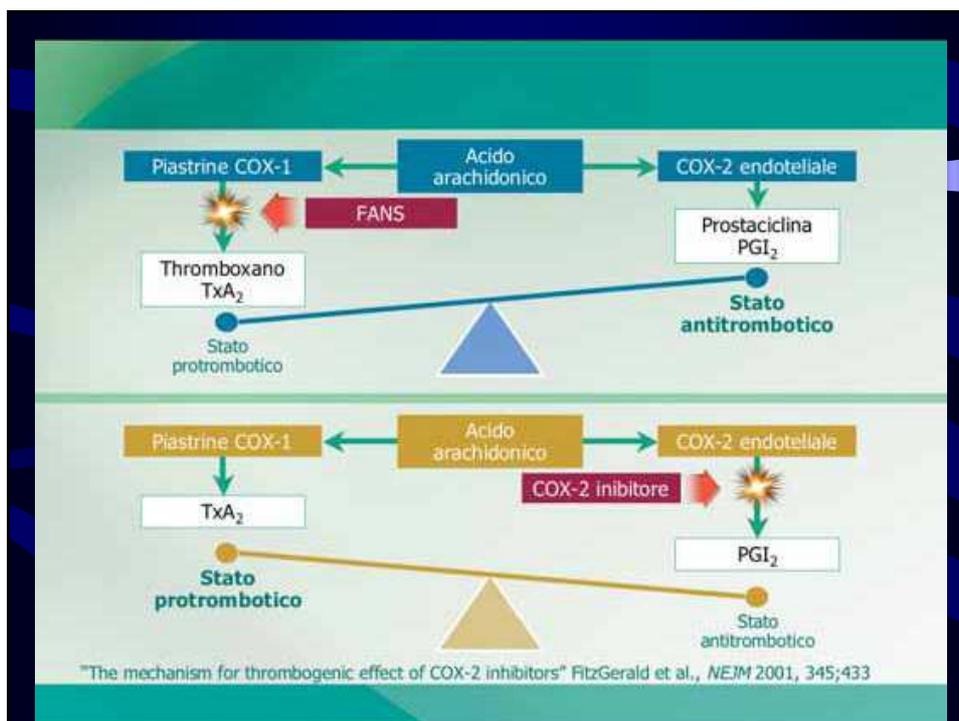
L'inibizione dell'acidità gastrica, in particolare con l'uso di inibitori della pompa protonica, è attualmente la migliore soluzione terapeutica applicabile per ridurre il rischio di emorragie gastrointestinali da FANS assieme ad un uso più attento (dosi e durata d'uso)!

## 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

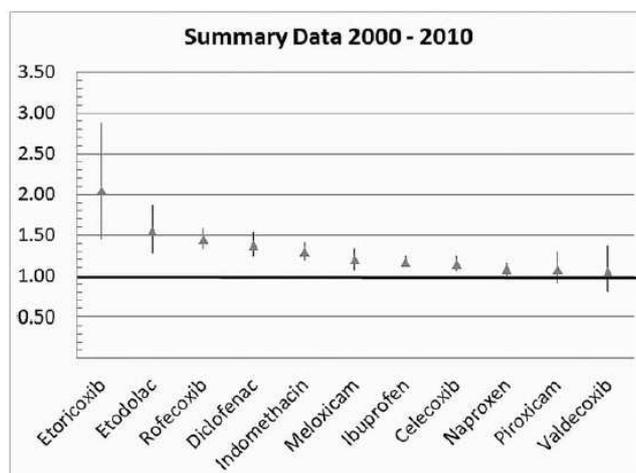






## Cardiovascular Risk with NSAIDs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies

[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;51:488-96 ]
- 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-medieazioni 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*<sup>®</sup>,...)
- Propifenazone + oxolamina (*Uniplus*<sup>®</sup>)
- Propifenazone+butabital+caffaina (*Optalidon*<sup>®</sup>)
- Viminolo (*Dividol*<sup>®</sup>)
- Flupirtina (*Efiret*<sup>®</sup>)
- Nefopam (*Nefam*<sup>®</sup>, *Oxadol*<sup>®</sup>)
- Ziconotide (*Prialt*<sup>®</sup>)
- **Paracetamolo**

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

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*<sup>®</sup>, ...), antistaminici (*Triaminic*<sup>®</sup>, *Zerinol*<sup>®</sup>,...), vitamina C (*Tachiflu*<sup>®</sup>, ...), codeina (*Co-efferalgan*<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.

## 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**

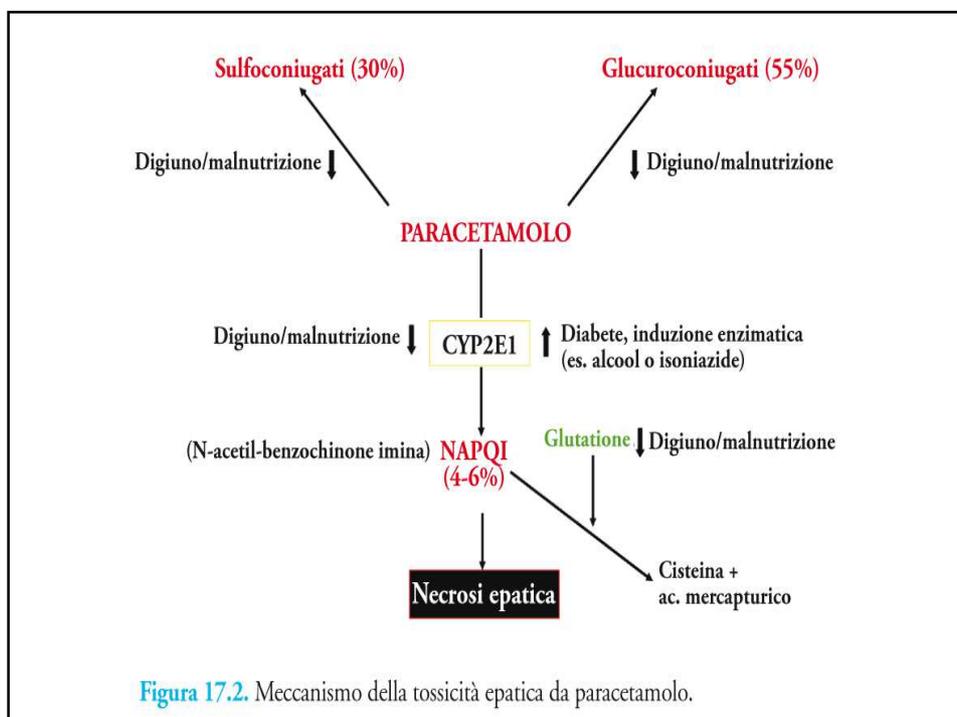
- ◆ **Bambino (2-12 aa): dose max. 90-100 mg/Kg die  
dose start 20mg/kg poi 15 mg/kg ogni 6 h**
- ◆ **Infante (2mesi-2 aa): dose max. 75 mg/Kg die**

**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<sup>1,2\*</sup>, Bruno R. da Costa<sup>3\*</sup>, Margrit Fässler<sup>4,5</sup>, Eva Blozik<sup>2</sup>, Klaus Linde<sup>4</sup>,  
Peter Jüni<sup>3</sup>, Stephan Reichenbach<sup>6,7\*</sup>, Martin Scherer<sup>2</sup>

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 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