

FANS

Breve storia dei FANS

Tra i farmaci più utilizzati in terapia ritroviamo sicuramente i FANS, antiinfiammatori non steroidei.

Vengono frequentemente prescritti per dolori reumatici muscolo-scheletrici e vengono spesso assunti senza prescrizione medica per dolori di lieve entità.

La categoria dei FANS comprende una varietà di farmaci differenti appartenenti a classi chimiche diverse.

Agiscono mediante inibizione della ciclo-ossigenasi (COX) dell'acido arachidonico, inibendo così la produzione di prostaglandine (PG) e trombossani (TXA)

Ricordiamo che esistono due tipi di COX, tipo 1 e 2.

La COX-1 è un enzima *costitutivo* espresso nella maggior parte dei tessuti, piastrine ed è coinvolto nell'omeostasi tissutale.

La COX-2 è *inducibile*, ossia è indotta dall'attivazione delle cellule infiammatorie da citochine flogogene, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, TNF- γ .

L'azione antiinfiammatoria dei FANS è chiaramente legata alla loro inibizione della COX-2 ed è probabile che le ADR più comuni siano dovuti all'inibizione della COX-1.

<i>Prostanoide</i>	<i>Azione</i>
PGF₂	Aumento aggregazione piastrinica e vasocostrizione
PGE₂	Vasodilatazione, citoprotezione gastrica, secrezione gastrica, diminuzione della soglia del dolore, aumento della temperatura corporea, aumento della differenziazione linfocitaria
TXA₂	Aggregazione piastrinica, bronco e vaso-costrizione, diminuzione del flusso renale

Tab.1.1. Azione dei prostanoidei nell'organismo

Classificazioni

1. **Salicilati:** acido acetilsalicilico (ASA, Aspirina), diflunisal, fendosal, benorilato;
2. **Arilacetici:** ibufenac, fenclofen, diclofenac, indometacina, licofelone, sulindac, ketorolac, isofezolac, lumiracoxib, robenacoxib;
3. **Arilpropionici:** ibuprofene, naprossene, ketoprofene, fenoprofene, flurbiprofene, indoprofene, surprofene, carprofene, orphenoxin, oxatiaprim;
4. **Derivati fenamati:** acido mefenamico, acido meclofenamico, acido flufenamico, acido niflumico, acido clamidoxico, clonixina;
5. **Non-acidi:** metamizolo, fluquazone, tomoxipirolo (secondo alcuni anche il paracetamolo, o acetaminofene);
6. **Oxicams:** piroxicam, meloxicam, sudoxicam, tenoxicam, lornoxicam, cinnoxamicam;
7. **Arilsulfonammidi:** nimesulide, diflumidone, iguratimod;
8. **FANS COX-2 selettivi:** rofecoxib, celecoxib, valdecoxib, firocoxib, suflamizolo, tiflamizolo, etoricoxib e parecoxib;
9. **Enzimi proteolitici** ad attività antiinfiammatoria: bromelina, serratio-peptidasi, Seaprose S.

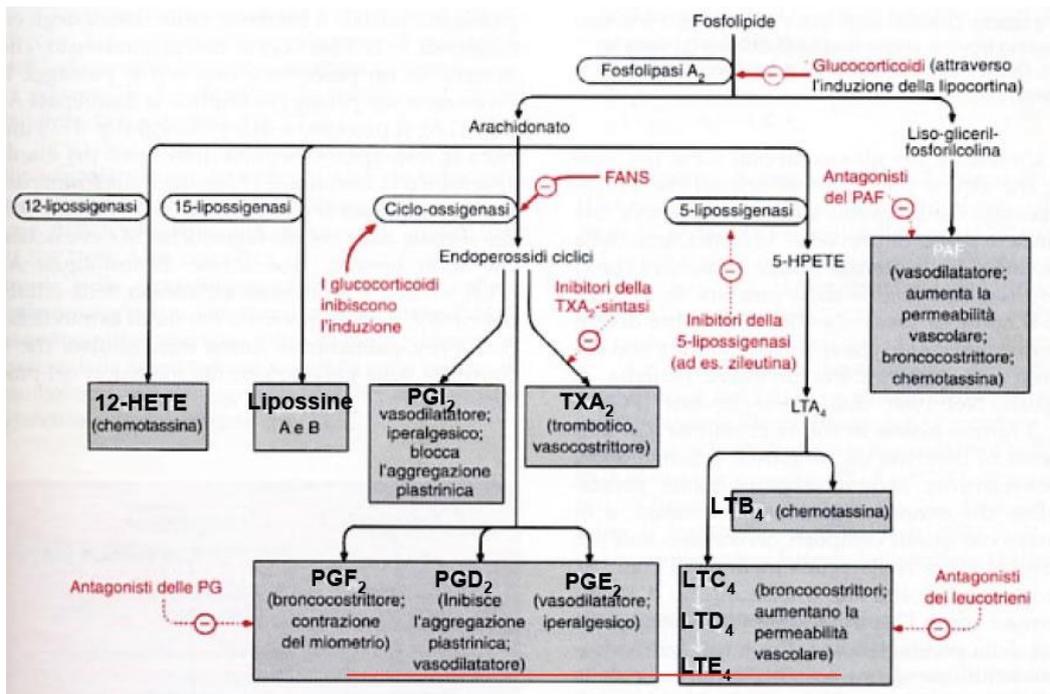


Fig.1.1. Azione dei prostanoidi

Come agiscono?

La COX lega il FANS su un residuo di arginina (ARG120) e da qui la parte inibitoria del farmaco ingombra il sito attivo dell'enzima; in realtà l'enzima è bifunzionale e ha due siti attivi, uno che trasforma l'acido in PGG₂ ed un altro che trasforma quest'ultimo in PGH₂, ma i FANS inibiscono il primo dei due siti.

Si tratta di una inibizione competitiva reversibile, ad eccezione dell'aspirina, che si lega invece alla Serina530 con un legame irreversibile. Il suo effetto, perciò, dura anche dopo l'eliminazione del farmaco dall'organismo, finché non si è sintetizzato nuovo enzima.

I vari FANS, attualmente, possono essere suddivisi sulla base della loro selettività alla COX.

COX selettiva	Farmaco
COX-1	Aspirina, piroxicam, ibuprofene
COX-1 E COX-2	Diclofenac, naprossene, paracetamolo
COX-2	Nimesulide, celecoxib, etoricoxib

Tab.1.2. Selettività verso la COX

Effetti farmacologici dei FANS

- ✓ Azione antipiretica: attraverso l'inibizione della sintesi e liberazione di PGE₂ nell'ipotalamo. Durante la reazione infiammatoria viene stimolato il rilascio di una citochina pirogena, IL-1. Essa stimola la produzione di PGE₂ che determina un aumento di della temperatura corporea.
- ✓ Azione antiinfiammatoria: attraverso l'inibizione dell'enzima ciclo-ossigenasi, e quindi di prostaglandine, prostacicline e trombossani abbiamo una diminuzione della vasodilatazione,

edema e dolore. L'effetto antinfiammatorio clinicamente si evidenzia più tardi rispetto a quello analgesico

- ✓ Azione analgesica: i FANS sono efficaci contro quei tipi di dolori nei quali le prostaglandine sensibilizzano i nocicettori ai mediatori dell'infiammazione, come la bradichinina. Hanno azione solo in quei dolori correlati ad infiammazioni, per intenderci non apportano benefici in caso di coliche.
- ✓ Azione antiaggregante: attraverso l'inibizione della sintesi di trombosano a livello piastrinico; l'azione antiaggregante è caratteristica particolare dell'aspirina.

Principali usi clinici

- ⇒ Antipiretico: il paracetamolo è il farmaco di prima scelta poiché non presenta gli effetti collaterali gastrointestinali e, diversamente dall'aspirina, non è correlato alla sindrome di Reye nei bambini.
- ⇒ Antiinfiammatorio: alcuni FANS sono usati in casi di infiammazioni croniche o acute (artrite reumatoide, gotta e malattie dei tessuti molli). Il dosaggio richiesto per il trattamento di malattie infiammatorie croniche è più alto di quello richiesto per una semplice algesia. Probabile, perciò, il rischio di sviluppare effetti collaterali se non si prendono le necessarie precauzioni. L'ibuprofene, tra i vari FANS, è quello che dà minori effetti collaterali.
- ⇒ Analgesico: cefalea, mialgia, artralgia, dismenorrea. Farmaci di prima scelta per un'algesia a breve termine sono l'aspirina, il paracetamolo, l'ibuprofene. Farmaci ad azione più potente e di maggiore durata e perciò utili nel dolore cronico sono il diflunisal, naprossene, piroxicam.
- ⇒ Applicazioni esterne: grazie all'azione cheratolitica, l'acido salicilico è usato topicamente per trattare calli, duroni, epidermofitosi (eruzione causata da funghi); il salicilato di metile (olio di gualteria, linimento) è usato esternamente nelle irritazioni cutanee.
- ⇒ Uso cardiovascolare: inibiscono l'aggregazione piastrinica. Si usano basse dosi di acido acetilsalicilico per ridurre l'incidenza di ischemie e di trombosi coronarica

	Antinfiammatorio	Antidolorifico	Antifebbre	Effetti collaterali
Aspirina	**	**	**	***
Celecoxib	**	**		****
Diclofenac	**	***		***
Ibuprofene	***	***		**
Indometacina	****	**		****
Ketoprofene	***	***	*	****
Naprossene	***	***	*	***
Nimesulide	***	****	*	*****
Paracetamolo	*	***	****	**
Piroxicam	***	***		****

Tab.1.3. Suddivisione dei FANS sulla base della loro azione farmacologica

Reazioni avverse da FANS

Apparato gastrointestinale.

I disturbi gastrointestinali sono gli effetti avversi (ADR) più comuni dei FANS. Troviamo manifestazioni non gravi come dispepsia, diarrea o costipazione, nausea e vomito. *Ma è stato stimato che circa 1/5 di persone che fanno uso cronico di FANS soffra di danno gastrico che può portare ad emorragia e perforazione della mucosa gastrica, ulcera.*

I pazienti che usano meloxicam o il piroxicam hanno il rischio più alto di sanguinamento gastrico; rischi minori per diclofenac e naprossene, più bassi per ibuprofene. Detto danno è associato all'inibizione della sintesi di PGE₂ gastrico che promuove la formazione di muco con azione protettiva sulla mucosa gastrica. Ecco perché è bene associare un gastroprotettore nei casi di terapia con FANS, specie se di lunga durata. Anche a basse dosi, i farmaci più frequentemente prescritti a cui è associato il più alto rischio di gastrolesività sono: **ketorolac, piroxicam, indometacina, ketoprofene, naprossene e acido acetilsalicilico.**

Apparato renale

In alcuni pazienti, il trattamento con FANS ha causato insufficienza renale acuta. Possiamo ritrovare ADR sia di tipo A (dose-dipendente, prevedibili, legati al meccanismo di azione del farmaco) che di tipo B (dose-indipendente, non prevedibili, non correlate con il meccanismo di azione del farmaco). Nel primo caso di ADR ciò è causato dalla inibizione della biosintesi di quei prostanoidi (PGE₂ e PGI₂) che sono implicati nel mantenimento del flusso ematico renale.

Tra i FANS che causano maggiormente questo danno renale ritroviamo la **fenacetina**, oggi ritirata dal commercio, ma anche il paracetamolo.

La fenacetina determinava la cosiddetta "nefropatia da analgesici", caratterizzata da nefrite cronica e necrosi papillare renale.

I FANS possono causare anche una *nefrite interstiziale di tipo allergico*, manifestazione rara, ma grave che si osserva dopo trattamenti prolungati. Essa è caratterizzata da insufficienza renale acuta, proteinuria. Il **fenoprofene** è il FANS maggiormente responsabile di questo tipo di danno renale.

Lo 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).

Fegato.

Importantissima l'epatotossicità, dose-dipendente, da **paracetamolo** (vedi in seguito). Si possono manifestare epatopatie dose-dipendenti e su base allergica anche indipendentemente dalla dose assunta. Documentata, anche se rara, la sindrome di Reye da aspirina, caratterizzata da epatopatia ed encefalopatia che può svilupparsi in seguito ad infezioni virali.

Cute

Comuni anche le reazioni avverse cutanee. Si verificano soprattutto con l'**acido mefenamico** e con il **sulindac**. I danni alla pelle vanno da irritazioni leggere ad orticaria a reazioni di fotosensibilità.

Cuore

Una recente metanalisi sull'efficacia e la sicurezza dei coxib confrontati con Fans tradizionali di riferimento (ibuprofene, diclofenac e naprossene) ha evidenziato che il **diclofenac** e l'**ibuprofene** aumentano il rischio di eventi avversi cardiovascolari, al pari dei Coxib, se assunti a dosi elevate e per periodi prolungati (superiori a un mese).

Il naprossene, invece, non risulta associato a questo tipo di rischio.

L'American Heart Association sulla base di questi risultati ha recentemente formulato la raccomandazione di evitare l'uso di questi antinfiammatori nei pazienti con aumentato rischio cardiovascolare assoluto (recente intervento di by pass, infarto, angina instabile, presenza di fattori di alto rischio di ischemia).

Blocco dell'aggregazione piastrinica

Tendenza alle emorragie soprattutto con l'aspirina.

Molecola	Specialità medicinale
<i>Derivati acido salicilico</i>	<i>ac. Acetilsalicilico</i>
<i>Derivati dell'acido propionico:</i>	<i>(Vivinc®), Aspirina®, Aspro®, Cardioaspirin®), ac. tiaprofenico (Tiaprofen®), dexketoprofene (Kettesse®), ibuprofene (Brufen®, Moment®, Buscofen®), ketoprofene (Artrosilene®, Orudis®), naproxene (Naprosyn®, Synflex®, Xenar®), flurbiprofene (Froben®)</i>
<i>Derivati dell'acido acetico e sostanze correlate</i>	<i>aceclofenac (Airtal®, Gladio®), acemetacina (Acemix®), amtolmetina Artromed®, Eufans), diclofenac (Novapirina®, Voltaren®), etodolac (Lodine®), fentiazac (Oflam®), ketorolac (Toradol®, Lixidol®), indometacina (Indoxen®, Metacen®), proglumetacina (Afloxan®), sulindac (Alcocetil®)</i>
<i>Oxicami:</i>	<i>meloxicam (Mobic®), piroxicam (Feldene®, Reucam®), tenoxicam (Dolmen®)</i>
<i>Coxib</i>	<i>celecoxib (Celebrex®), etoricoxib (Algix®), parecoxib (Xapit®), valdecoxib (Bextra®)</i>
<i>Altri</i>	<i>nimesulide (Aulin®, Mesulid®, Sulidamor®), nabumetone (Artaxan®),</i>

*ac. niflumico (Niflam®),
glucosamina (Dona®),
benzidamina(Tantum®)
diflunisal (Artrodol®, Dolobil®)*

Tab.1.4. Fans in commercio in Italia

DATI DI CONSUMO DEI FANS

Nei paesi sviluppati i FANS rappresentano una delle classi terapeutiche maggiormente utilizzate, si stima che il 20-30% delle persone anziane li consumano abitualmente.

In USA sono state riscontrate più di 100 milioni di prescrizioni nel 2000. La spesa annuale per OTC è di circa 3 miliardi di dollari con 15-20 milioni di consumatori abituali, la maggioranza anziani .

In Italia il FANS più prescritto risulta essere la nimesulide (8,4 DDD/1000 ab/die) seguita da celecoxib (4,7) e diclofenac (3,3).

Interazioni pericolose

Spesso l'utilizzo di un FANS, specie nei pazienti geriatrici, è concomitante all'assunzione di altri farmaci.

Vi sono diversi rischi associati ad interazioni farmacocinetiche in seguito all'assunzione contemporanea di due o più farmaci di cui uno è un FANS.

Intanto consideriamo che per interazione farmacocinetica casi in cui somministrando 2 farmaci, A e B, il farmaco A possa modificare la concentrazione plasmatica del farmaco B nel suo sito di azione. Ciò porta ad una modifica dell'effetto farmacologico, che può diminuire od aumentare con rischi non indifferenti.

Sono interazioni legate all'ADME del farmaco, ossia alle fasi di Assorbimento, Distribuzione, Metabolismo ed Eliminazione.

Distribuzione: la quasi totalità dei FANS si lega ad una proteina plasmatica, ossia l'albumina. Essa lega, però, un numero elevato di farmaci, tra cui Warfarin, benzodiazepine, sulfamidici etc.

Il legame tra albumina-FANS è molto forte, perciò può succedere che, nel caso in cui il soggetto assuma un farmaco legato alla proteina, il FANS lo spiazzati, aumentando la quota-farmaco libera ,che può superare la concentrazione massima tollerata e determinare così effetti tossici importanti.

Esempio: un paziente fa uso abituale dell'anticoagulante warfarin, che lega l'albumina plasmatica debolmente. In seguito a forte cefalea il paziente assume un FANS, come il diclofenac. Esso lega l'albumina plasmatica con legame molto più forte.

Succede così che il diclofenac spiazzati il warfarin dal sito di legame all'albumina plasmatica ed aumenti la quota di warfarin libera. Si può raggiungere una concentrazione libera di warfarin che supera la concentrazione ematica massima tollerata. Ciò porta a rischio di sanguinamento ed emorragie nel paziente.

Stesso rischio con FANS come nimesulide, naprossene e salicilati.

Sito del warfarin	Sito delle benzodiazepine
<i>Clorotiazide</i> <i>Fenitoina e fenobarbital</i> <i>Glibenclamide</i> <i>Naprossene</i> <i>Salicilati</i> <i>Nimesulide</i> <i>Diclofenac</i> <i>Sulfamidici</i> <i>Chinoloni</i>	<i>Ketoprofene</i> <i>Ibuprofene</i> <i>Indometacina</i> <i>Nimesulide</i> <i>Diclossacillina</i>

Tab. 1.6. Farmaci legati da vari siti dell'albumina
Perucca Drugs 1993; 46:79-82

Metabolismo: tra i vari FANS i Coxib si comportano da inibitori di un citocromo, il CYP_{2D6}. Esso metabolizza diversi farmaci (come vediamo in tabella) e può succedere così che se il paziente assume un coxib si riduca il suo metabolismo ed aumenti l'emivita plasmatica, con aumento di ADR dose-dipendenti.

Farmaci metabolizzati da CYP2D6	
Antiaritmici	<i>Encainide</i> <i>Flecainide (almartym®)</i> <i>Lidocaina</i>
Antipsicotici	<i>Perfenazina</i> <i>Tioridazina</i> <i>Aloperidolo</i> <i>Risperidone (risperida®)</i> <i>Minaprina</i>
Beta-bloccanti	<i>Propafenone</i> <i>Metoprololo</i> <i>Propranololo (inderal®)</i> <i>Timololo</i> <i>Alprenololo</i> <i>Bufuralolo</i> <i>Carvedilolo (dilatrend®)</i>
Antidepressivi	<i>Fluoxetina</i> <i>Fluvoxamina</i> <i>Paroxetina (prozac®)</i> <i>Amitriptilina (laroxy®)</i> <i>Desipramina</i> <i>Clorimipramina</i> <i>Imipramina</i> <i>Nortriptilina</i> <i>Venlafaxina (efexor®)</i>
Analgesici	<i>Destrometorfano</i> <i>Codeina</i> <i>Tramadololo</i>

RACCOMANDAZIONI SULL'UTILIZZO DEI FANS

Tracciamo le raccomandazioni da tenere in considerazione quando si fa uso di un antiinfiammatorio.

Come visto 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-mediezioni pericolose (es. antiaggreganti, anticoagulanti, steroidi, ecc.), alcool e fumo;
3. Valutare attentamente i fattori di rischio del paziente(età, patologie, gravidanza).

OTC a base di FANS

Diversi sono i FANS che troviamo sottoforma di farmaci da banco, OTC (over the counter). Pensiamo a forme topiche come Voltaren emulgel®, Dolofast® a compresse come Moment®, Buscofen®, Saridon®.etc.

Essendo accessibili senza ricetta è diffusa l'idea che i farmaci da banco siano innocui e quindi non soggetti ad abuso intenzionale.

I rischi, seppur in misura ridotta, sono associati anche a specialità da banco, specie se somministrati per periodi prolungati. Negli U.S.A è stato riscontrato un fenomeno di sovradosaggio intenzionale di prodotti OTC. Al contrario, i farmaci OTC assunti a dosaggi elevati per lungo tempo possono rivelarsi tossici e in alcuni casi, mortali. La tendenza all'abuso sta prendendo sempre più piede soprattutto negli Stati Uniti, dove la facile accessibilità dei prodotti da banco (farmacie, supermercati, stazioni di servizio, ecc.) ne rende particolarmente difficile il controllo.

BIBLIOGRAFIA

- *Li Z. Maternal flu or fever, medication use and neural tube defects: a population-based casecontrol study in northern China. Birth Defects Reserch 2007; 79: 295-300.*
- *“L’abuso di farmaci da banco” Professione farmacia 7(1): 60*
- *Perrott David A. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children’s pain or fever. Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158: 521-6*
- *Leroy S. Ibuprofen in childhood: evidence-based review of efficacy and safety. Archives de pediatrie 2007: 477-84.*
- *Sarrel E.M. Antypiretic treatment in young children with fever. Arch Pediatr Adolesc Med 2006; 160: 197-202.*
- *Autret-Leca. Ibuprofen versus paracetamol in pediatric fever. Current Medical Research and opinion 2007; 23 (9): 2205-11.*
- *Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclooxygenase-*
- *2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials drugs. BMJ 2006; 332: 1302-8.*
- *Laporte JR, Ibàñez L, Vidal X et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. Newer versus older agents. Drug Safety 2004; 27(6): 411-20.*