

ANTINFIAMMATORI NON- STEROIDEI (FANS)

- Analgesici
- Antipiterici
- Antiinfiammatori

Non steroidal anti-inflammatory drugs
(NSAIDs)

Cenni storici

La storia dei farmaci antinfiammatori comincia 3500 anni fa con l'uso antico di decotti di piante (salice, mirto).

1500 a.C. Gli Egiziani usavano **decotti di mirto per i dolori**.

400 a.C. Ippocrate usava **estratti di corteccia di salice** per i dolori del parto.

30 d.C. Celso (De re medica) descriveva i 4 sintomi dell'infiammazione: rubor, calor, tumor e dolor ed indicava l'estratto di salice per risolverli.

100 d.C. Plinio il giovane riporta l'uso di derivati del salice

200 d.C. Galeno descrive la *functio lesa*

Azioni terapeutiche

- **Azione Antinfiammatoria:** riduzione del processo flogistico in malattie muscolo-scheletriche, reumatologiche, articolari, etc.
- **Azione Analgesica:** nel trattamento del dolore di media e lieve intensità, specialmente quando il dolore è associato ad uno stato infiammatorio
- **Azione Antipiretica:** calo della temperatura corporea, mediante inibizione sintesi PGE_2 da parte dei centri termoregolatori.

Dipendono tutti dall'inibizione della sintesi delle prostaglandine

Artrite reumatoide

- L'artrite reumatoide è una malattia cronica autoimmune del tessuto connettivo nelle giunture sinoviali (la membrana di tessuto connettivo che riveste l'interno delle articolazioni).
- E' caratterizzato da infiammazione che può portare a rigidità di movimenti e disabilità.
- Il meccanismo che è alla base della malattia rimane ancora incompreso ma risulta generalmente accelerato da infezioni e mediatori infiammatori che rigonfiano la cartilagine inducendo un danneggiamento della cartilagine e dell'osso all'interno dell'articolazione.
- I sintomi dell'artrite reumatoide solitamente compaiono in modo graduale nel corso di settimane o mesi. Il paziente avverte rigidità dei movimenti delle mani maggiormente al mattino. Questa sintomatologia tende a divenire più persistente nel tempo associandosi a dolore e gonfiore delle articolazioni, con alterne fase acute.

Prostaglandine

Sono derivati dall'acido arachidonico che contengono un nucleo ciclopentanico

Svolgono un ruolo di mediatori flogistici, cioè sono coinvolti nelle infiammazioni.

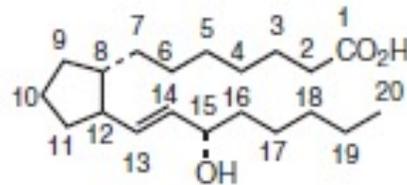
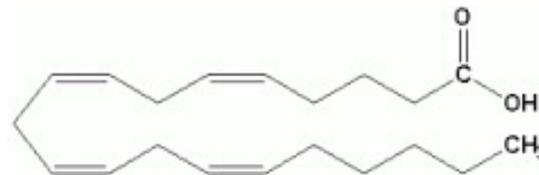
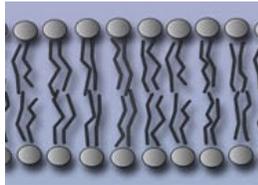


Figura 31.1 Struttura generale delle prostaglandine.



Arachidonic Acid
(all-cis-5,8,11,14-eicosatetraenoic acid)

Biosintesi della prostaglandine

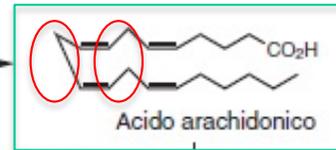


Fosfolipidi di membrana

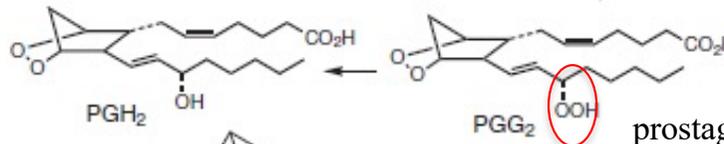


Fosfolipidi della membrana cellulare

Fosfolipidi A₂

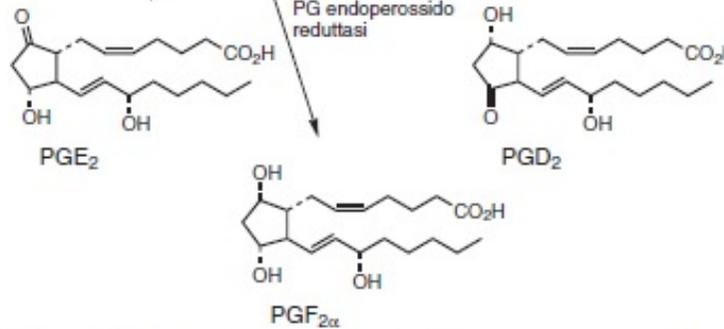


Cicloossigenasi (COX-1 e COX-2)



PG endoperoxido e isomerasi

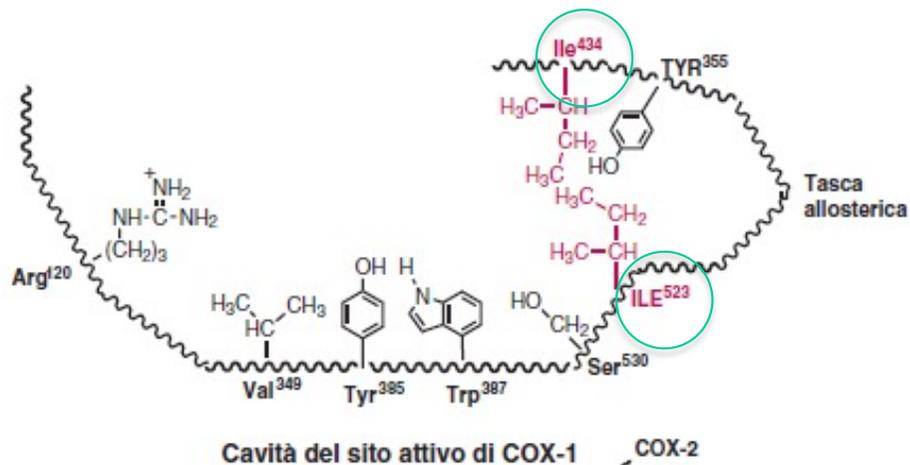
Glutathione-S-transferasi



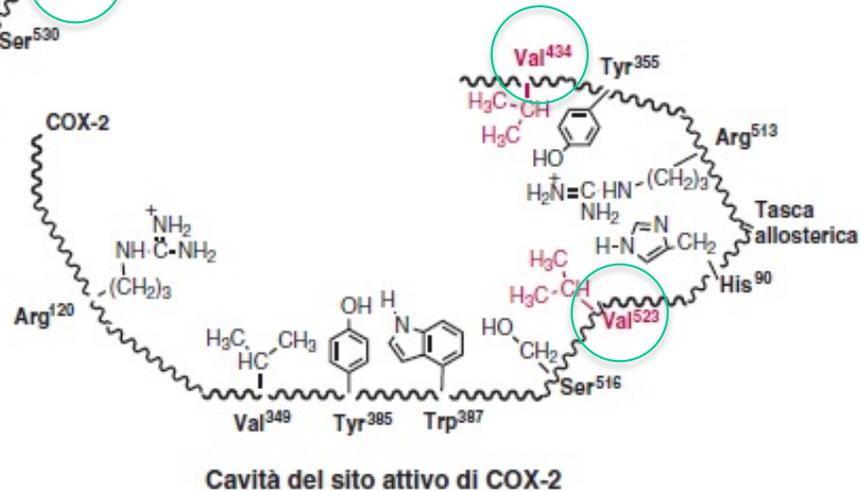
Prostaglandine

prostaglandina idroperossido (PGH₂)

Figura 31.2 Biosintesi delle prostaglandine a partire dall'acido arachidonico.



COX-2
 Cicloossigenasi **non-costitutiva**
 Inibita dai FANS
 Azione desiderabile



COX-1
 Cicloossigenasi **costitutiva**
 Inibita dai FANS
 Azione non desiderabile

Figura 31.3 Rappresentazione schematica del sito attivo della COX-1 e della COX-2. (Da Roche VF. A receptor-grounded approach to teaching nonsteroidal anti-inflammatory drug chemistry and structure-activity relationships. Am J Pharm Educ 2009;78:143).

Trombossani: hanno azione aggregante sulle piastrine e stimolano la contrazione della muscolatura liscia delle pareti arteriose.

Prostacicline: inibiscono l'aggregazione piastrinica e agiscono come vasodilatatori (azione opposta a quella dei Trombossani)

Leucotrieni: mediatori dei processi infiammatori

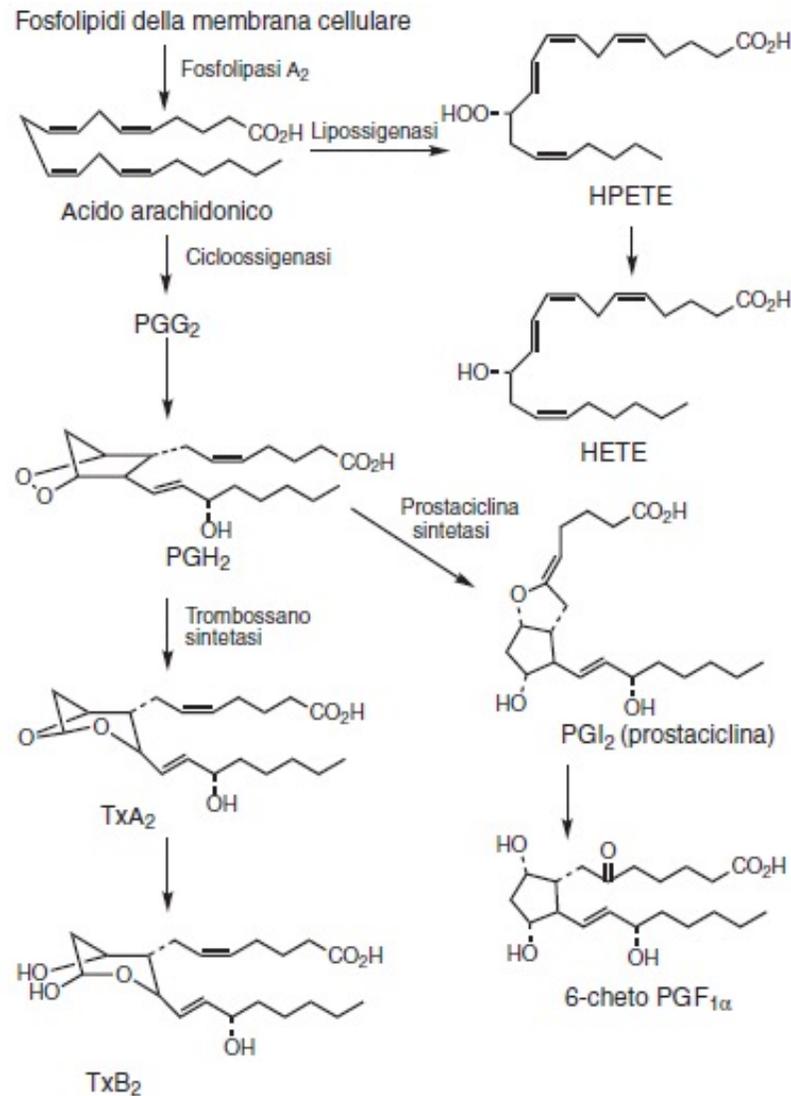


Figura 31.4 Biosintesi dei trombossani, della prostaciclina e dei leucotrieni.

Meccanismo del paracetamolo (Tachipirina)

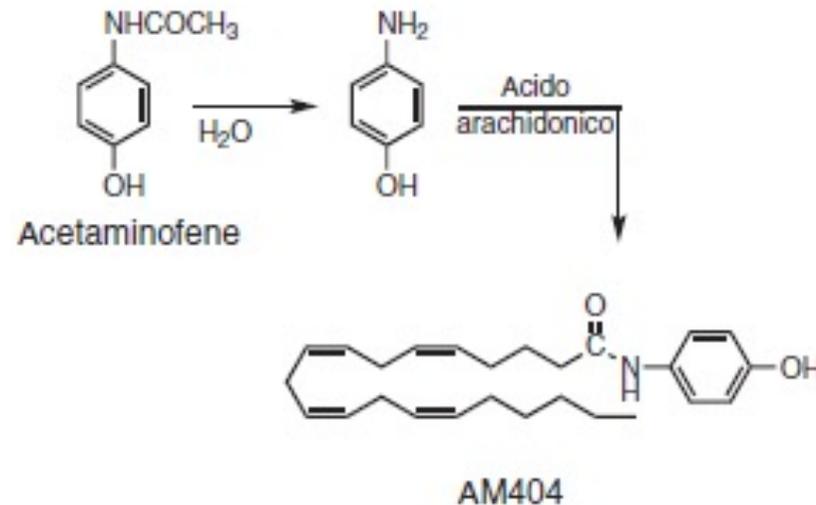


Figura 31.8 Formazione di AM404 dall'acetaminofene (paracetamolo).

Il paracetamolo non è da considerarsi un vero e proprio FANS. Presenta un ottimo **effetto antipiretico**. L'effetto antipiretico del paracetamolo è dovuto all'inibizione della COX, con conseguente diminuzione della sintesi di PGE₂ (una prostaglandina che aumenta la temperatura corporea).

Inibisce debolmente la sintesi delle prostaglandine ad azione antiinfiammatoria. Non ha infatti attività antiaggregante.

Utilizzati in passato come FANS

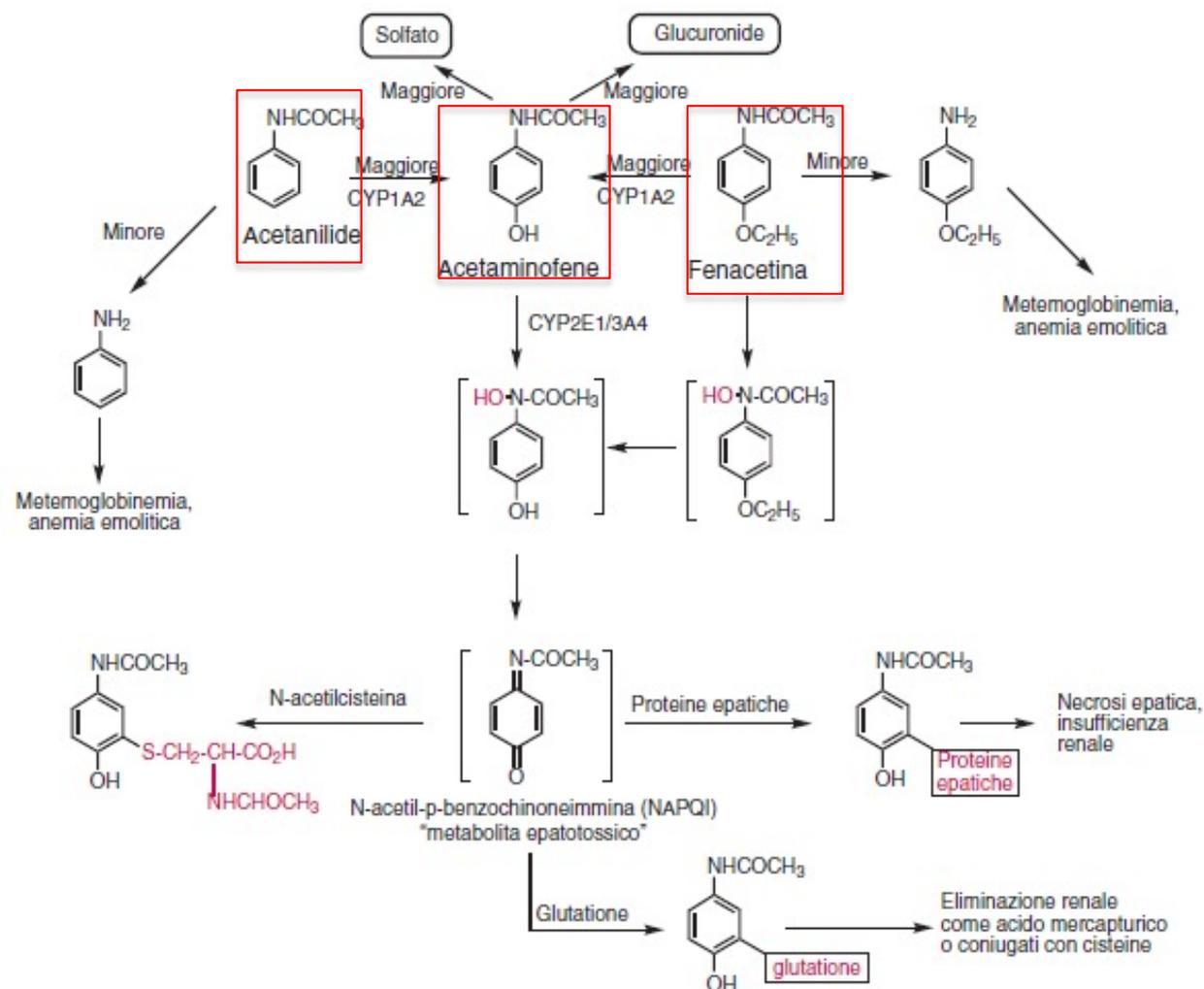
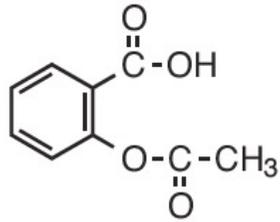
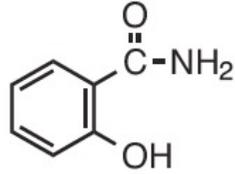


Figura 31.9 Metabolismo dell'acetaminofene (paracetamolo).

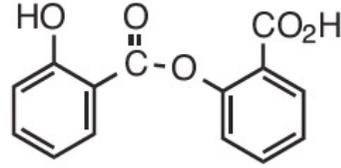
Salicilati



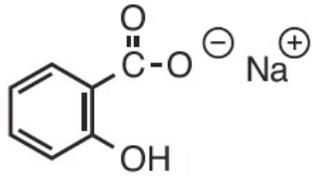
Acido acetilsalicilico



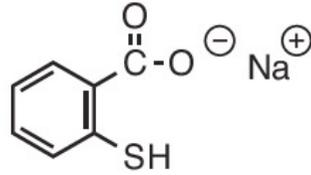
Salicilamide



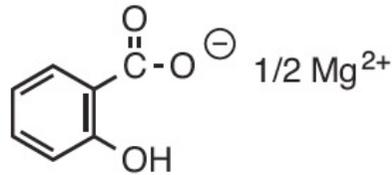
Salsalato



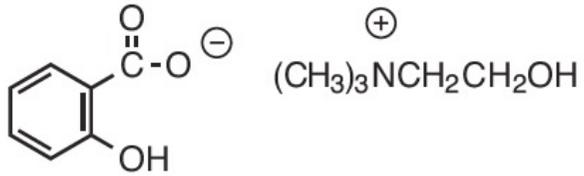
Sodio salicilato



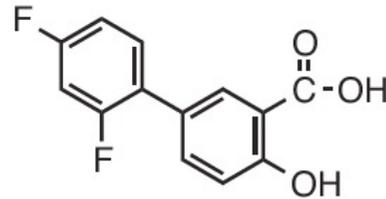
Sodio tiosalicilato



Magnesio salicilato



Salicilato di colina



Diflunisal

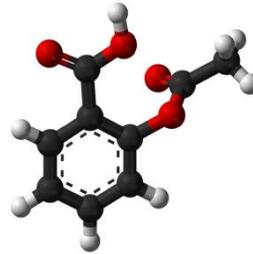
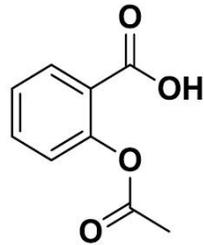


Salix alba



Corteccia di Salix alba

Sintesi dell'acido acetil -salicilico (Aspirina®)



Felix Hoffman

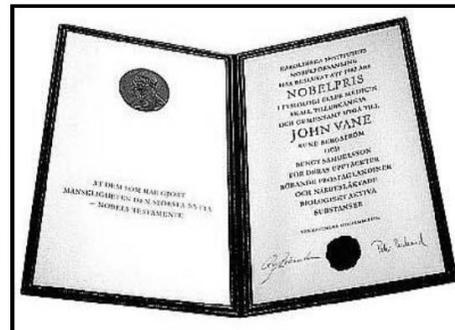
Figura 3 - FANS: basi storiche

Nel 1971, il Dr. John Vane pubblicò su Nature il meccanismo d'azione dell'aspirina.

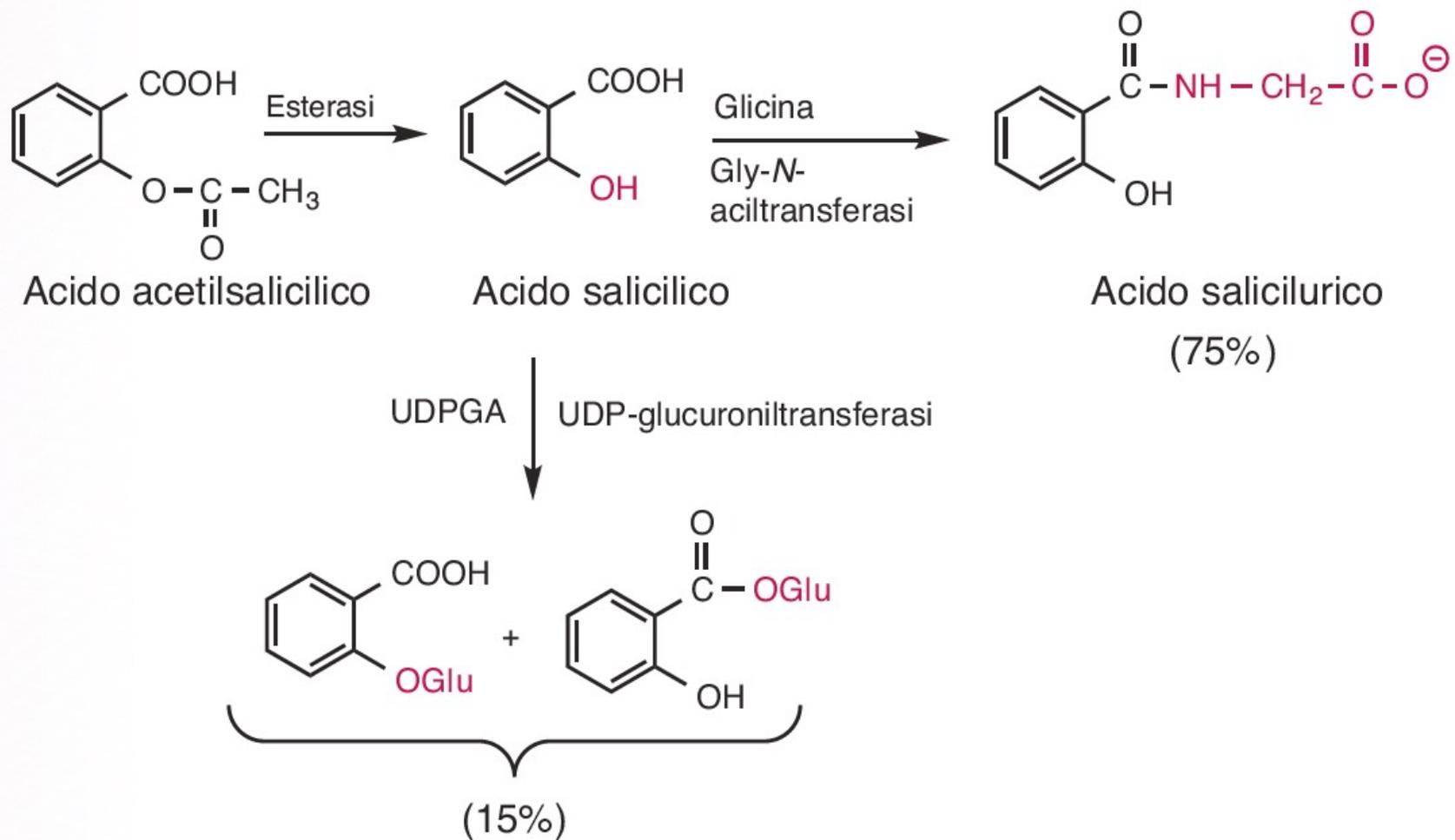
Nel 1982 il dr. Vane vinse il Premio Nobel per i suoi studi sui farmaci antiinfiammatori non steroidei.



1927-2004



Metabolismo dell'acido acetilsalicilico



Meccanismo acido acetilsalicilico (Aspirina)



- Utilizzata con successo in numerose patologie già dall'inizio del '900, il meccanismo d'azione dell'acido acetilsalicilico è stato compreso solo nel 1970.
- L'acido acetilsalicilico agisce inibendo la COX-1 e la COX-2.
- Inibisce irreversibilmente la COX-1, presente nelle piastrine, bloccando la sintesi di *trombossani* (delle sostanze che favoriscono l'occlusione dei vasi) e ciò rende conto dell'effetto antiaggregante dell'Aspirinetta.
- Tuttavia COX-1 è presente anche in molti altri tessuti e la sua inibizione provoca anche tossicità gastrointestinale, con aumentato rischio di ulcera peptica.
- Inibendo la COX-2, un enzima che aumenta in caso di infiammazione e produce mediatori pro-infiammatori (prostaglandine), produce effetto antiinfiammatorio.
- **E' più attiva su COX-1 rispetto a COX-2**, e perciò risulta meno efficace come antinfiammatorio, ma è dotata di uguale effetto gastrolesivo.

Inibizione della COX1 da parte dell'acido acetilsalicilico

