

ANTINFIAMMATORI NON- STEROIDEI (FANS)

- Analgesici
- Antipiterici
- Antiinfiammatori

Non steroidal anti-inflammatory drugs
(NSAIDs)

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.

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*
-

Tabella 27.1 Esempi di mediatori coinvolti nella risposta infiammatoria acuta.

Mediatori	Esempi
Mediatori preformati	Istamina Serotonina Enzimi lisosomiali
Mediatori attivati	Proteine del sistema delle chinine Proteine del sistema della coagulazione/fibrinolisi Proteine del sistema del complemento
Mediatori sintetizzati <i>ex novo</i>	Prostanoidi Leucotrieni Fattori attivanti le piastrine Specie reattive dell'ossigeno Ossido d'azoto Citochine

Prostaglandine

Sono derivati dall'acido arachidonico che contengono un nucleo ciclopentanico

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

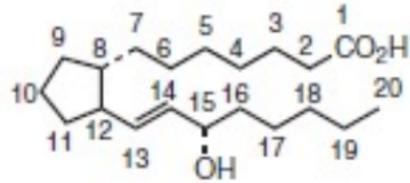
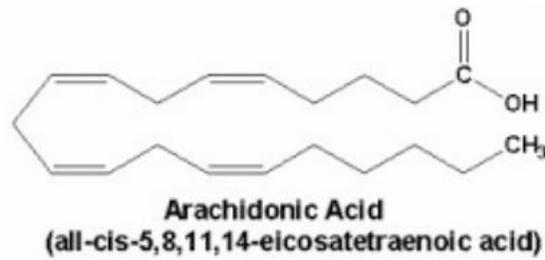


Figura 31.1 Struttura generale delle prostaglandine.



Biosintesi della prostaglandine

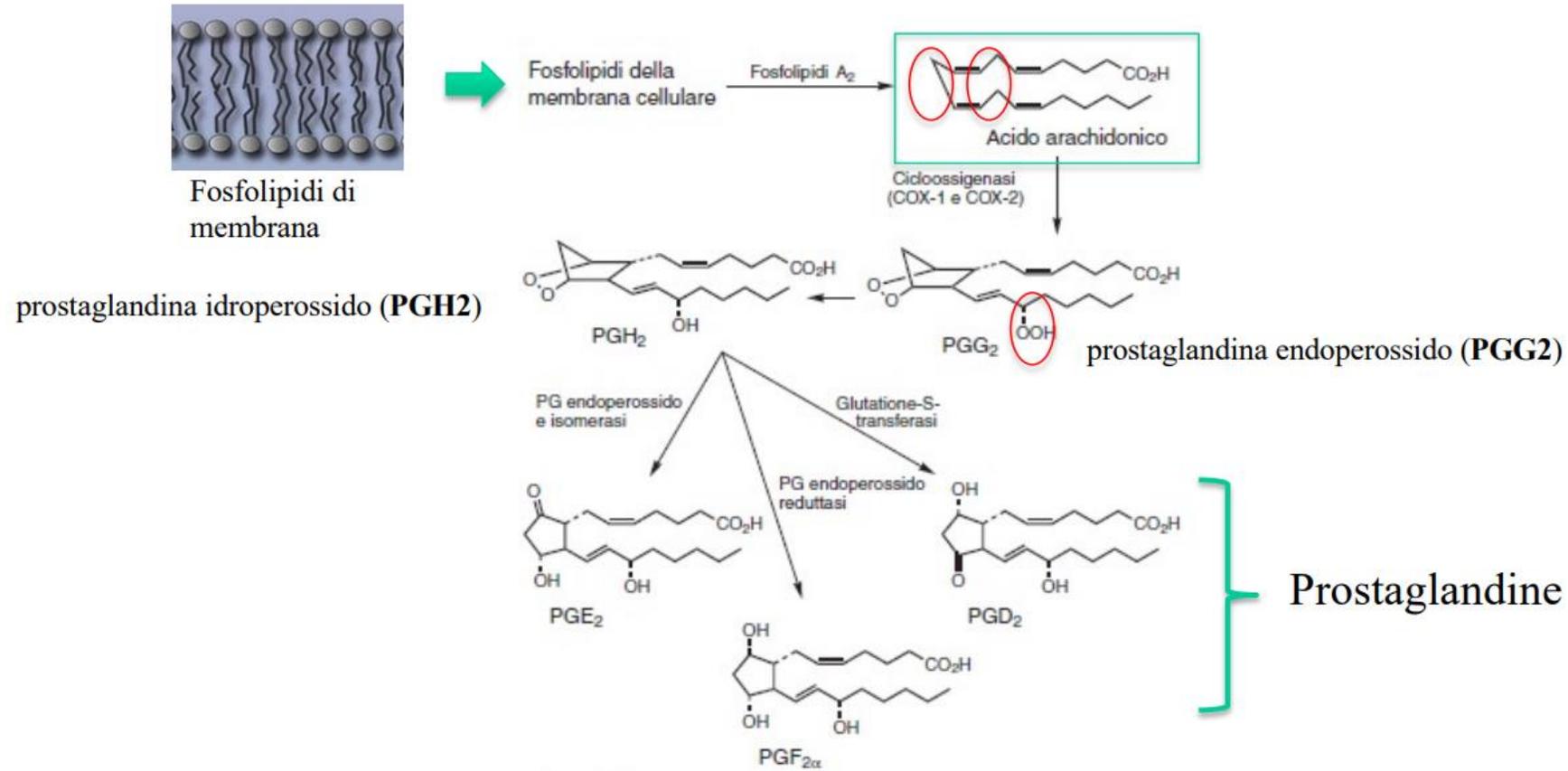


Figura 31.2 Biosintesi delle prostaglandine a partire dall'acido arachidonico.

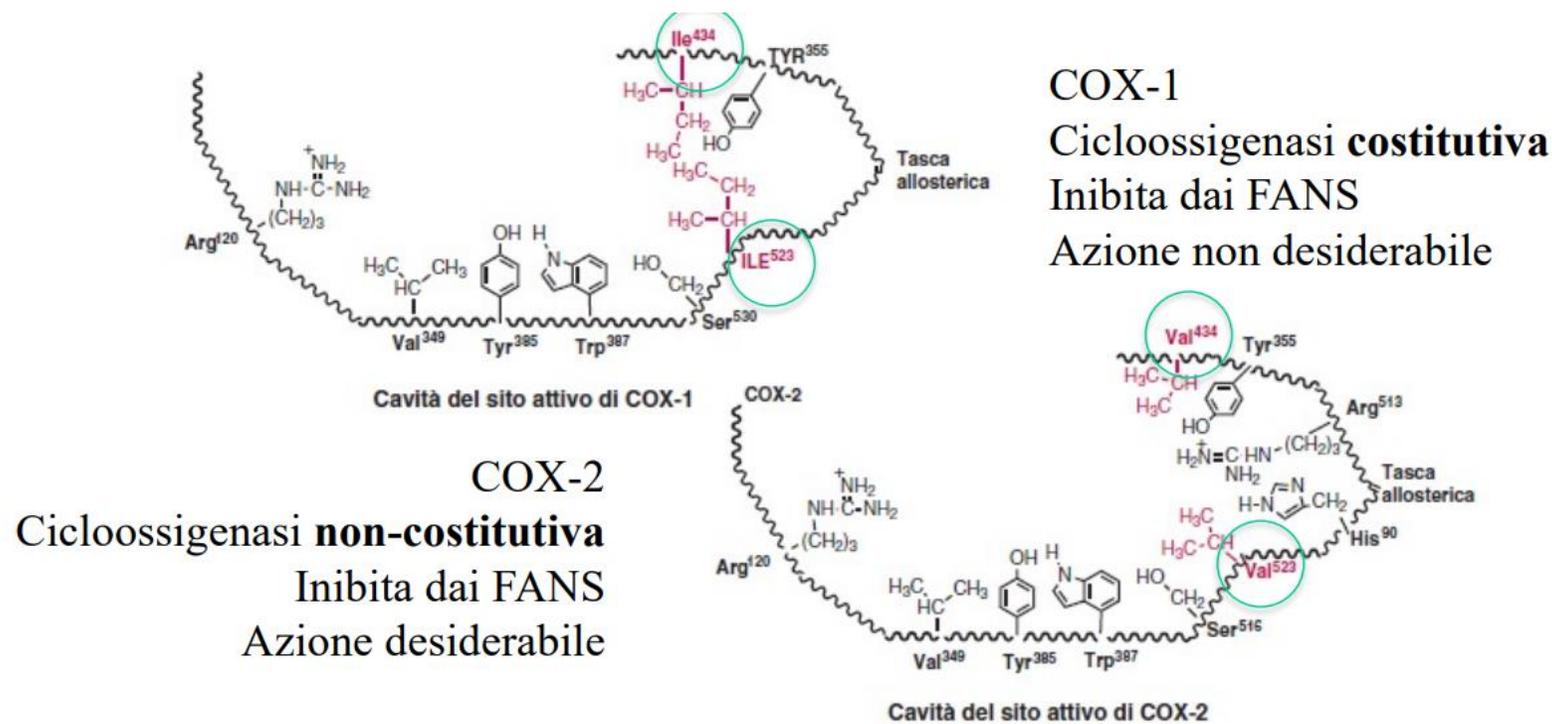


Figura 31.3 Rappresentazione schematica del sito attivo della COX-1 e della COX-2. (Da Roche VF. A receptor-grounded approach to teaching nonsteroidal anti-inflammatory drug chemistry and structure-activity relationships. Am J Pharm Educ 2009;78:143).

Sono enzimi glicosilati, omodimerici, contenenti eme, ubiquitari nelle cellule dei mammiferi. Due isoforme: COX-1 espressa costitutivamente, considerata la sorgente principale di prostanoide per funzioni di tipo omeostatico. COX-2 inducibile in relazione allo stimolo patologico, prostaglandine sintetizzate nell'infiammazione. Nella febbre e nel dolore.

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

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

Leucotrieni: mediatori dei processi infiammatori

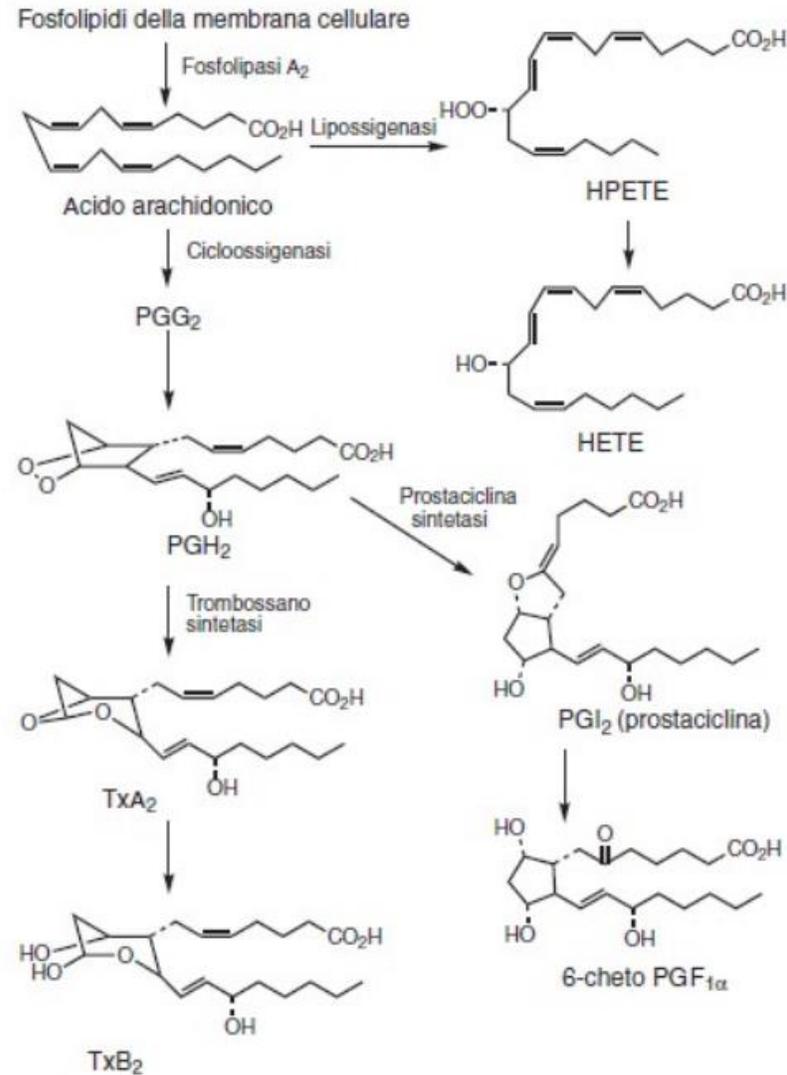
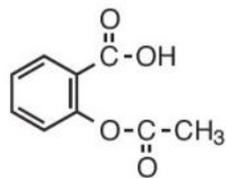
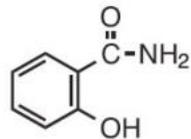


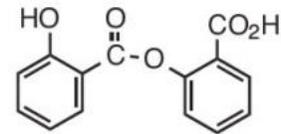
Figura 31.4 Biosintesi dei trombossani, della prostaciclina e dei leucotrieni.



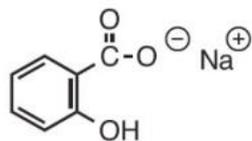
Acido acetilsalicilico



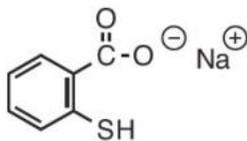
Salicilamide



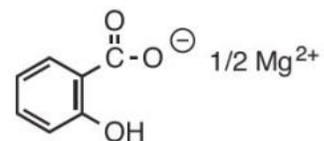
Salsalato



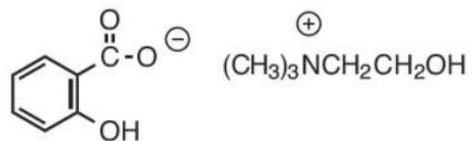
Sodio salicilato



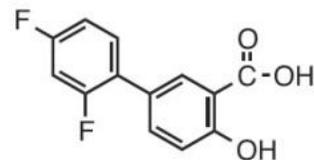
Sodio tiosalicilato



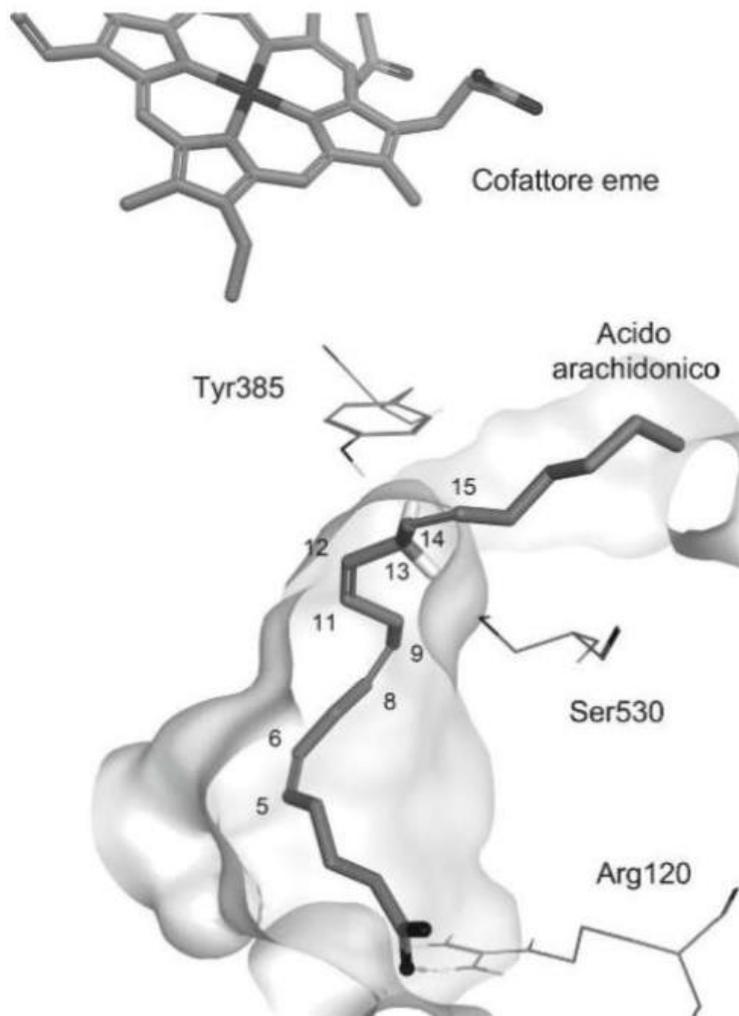
Magnesio salicilato



Salicilato di colina



Diflunisal



Le proprietà farmacologiche della maggior parte dei FANS sono principalmente dovute al fatto che, essendo questi degli inibitori dell'enzima COX, bloccano la cascata dell'AA impedendo così la formazione dei prostanoidei sotto lo stimolo infiammatorio. Essi competono con l'AA per il legame al sito attivo dell'enzima, impedendone l'accesso. In particolare, possedendo per la maggior parte un gruppo carbossilico ionizzato a pH fisiologico, possono interagire con il residuo protonato di Arg120 che, come si è precedentemente detto, è un importante sito d'ancoraggio per l'AA (Fig. 27.1).

Figura 27.1 Sito attivo della COX. Per cortese concessione del Dott. Paolo Tosco (DSTF, Università degli Studi di Torino).

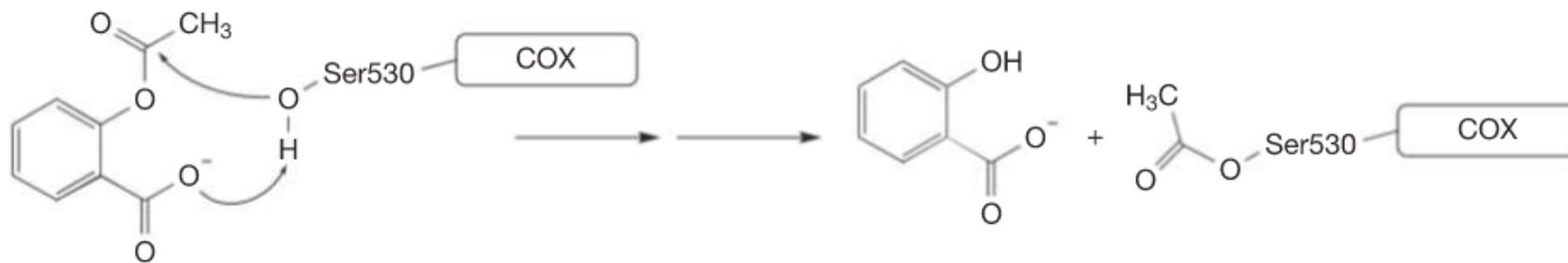
1. Meccanismo competitivo semplice:



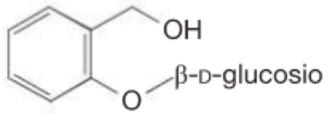
2. Meccanismo competitivo tempo-dipendente lentamente reversibile:



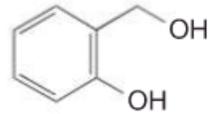
3. Meccanismo competitivo tempo-dipendente irreversibile:



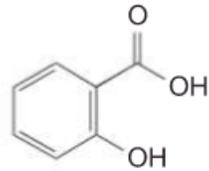
SALICILATI



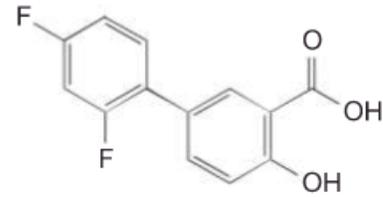
Salicina



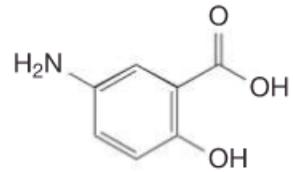
Alcol salicilico



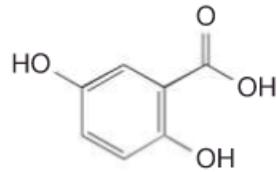
Acido salicilico



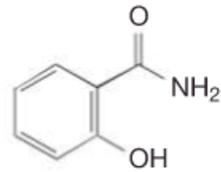
Diflunisal



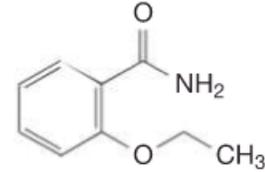
Mesalazina



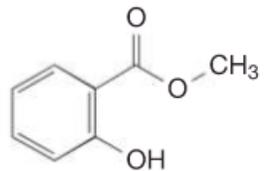
Acido gentisico



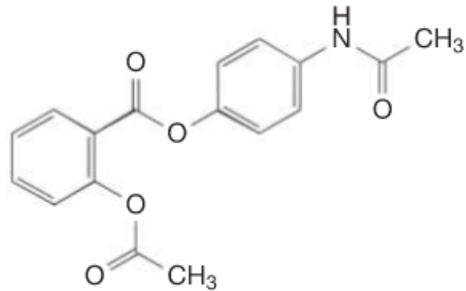
Salicilammide



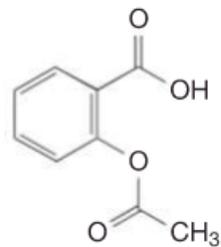
Etenzamide



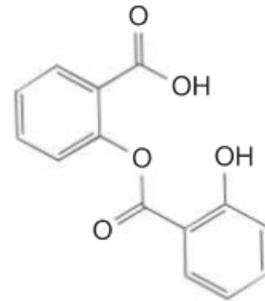
Salicilato di metile



Benorilato



Acido acetilsalicilico



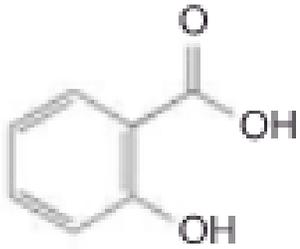
Salsalato



Salix alba



Corteccia di Salix alba



Acido salicilico

Capostipite. In natura non esiste libero, ma sotto forma di derivati.

E' il prodotto di ossidazione dell'alcol salicilico, presente come glucoside nella **salicina** (*Salicaceae*). Utilizzato in dermatologia come cheratolitico e antisettico.

Salicilato di sodio: febbre reumatica, terapia analgesica e antipiretica, attacchi acuti di gotta.

Non è attivo come antiaggregante piastrinico. Meta e para non attivi.

Metabolizzato a livello epatico coniugato con glicina (acido salicilurico) e con a. glucuronico.

In misura minore ossidrilazione dell'anello aromatico.

L'acido salicilico viene preparato per trattamento del fenato sodico secco con una corrente di anidride carbonica mantenendo la temperatura sotto i 160 °C (la reazione è esotermica); il salicilato sodico formatosi viene ripreso

con acqua e quindi trattato con H₂SO₄ diluito (sintesi di Kolbe-Schmitt). L'acido salicilico, disciolto in acido acetico glaciale, sotto l'azione dell'anidride acetica genera l'acido acetilsalicilico.



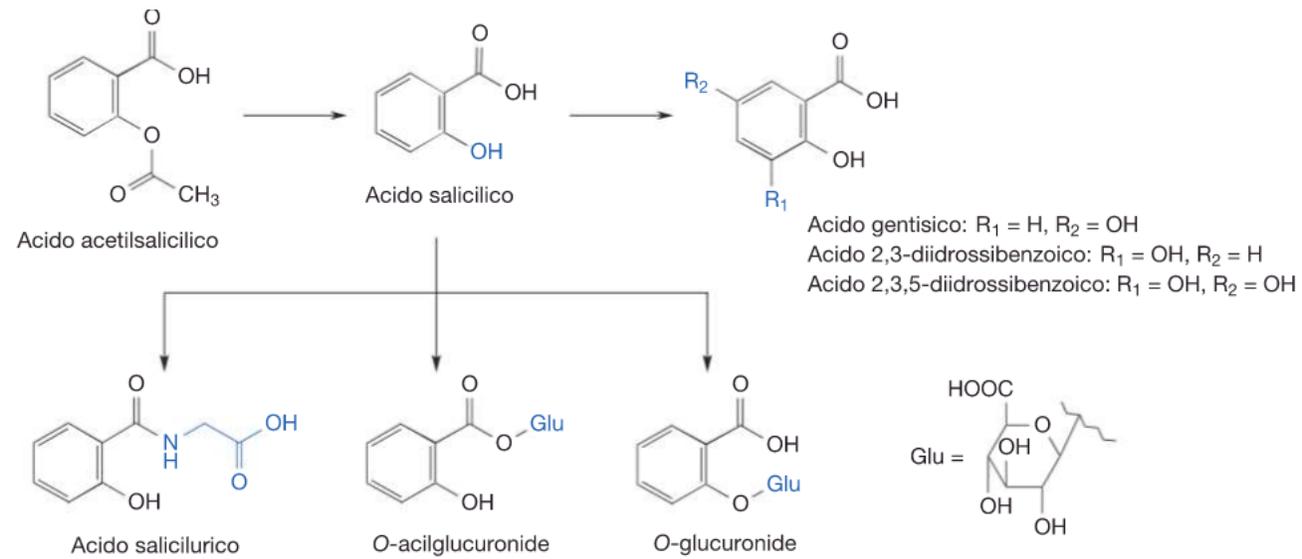
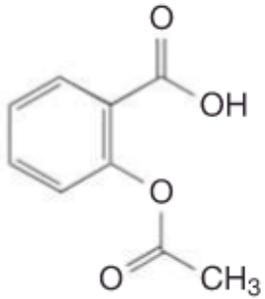


Figura 27.5 Metabolismo dell'acido salicilico e dell'acido acetilsalicilico.



Acido acetilsalicilico

1889, **Aspirina**, uno dei medicinali più usati al mondo.

A pH fisiologico si dissocia in maniera simile all'acido salicilico.

Ottenuto per acetilazione dell'a. salicilico.

Azione antiinfiammatorio, analgesica e antipiretica.

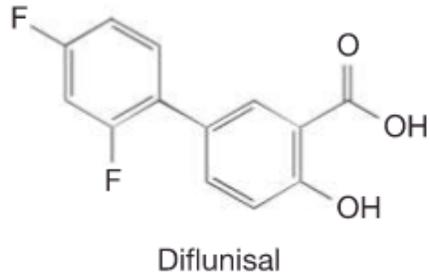
Inibisce irreversibilmente pref. COX-1 e per il metabolita attivo a. salicilico.

Antitrombotico inibisce a livello piastrinico COX-1, e quindi la trasformazione dell'acido arachidonico in TXA₂, potente vasocostrittore e aggregante piastrinico.

Farmaco essenziale nel trattamento dell'infarto del miocardio e nella prevenzione antitrombotica.

Principalmente per via orale

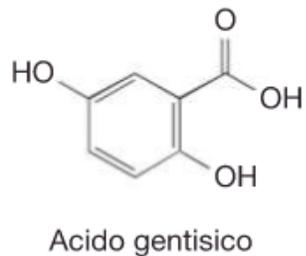
MET ed Interazioni altri Farmaci



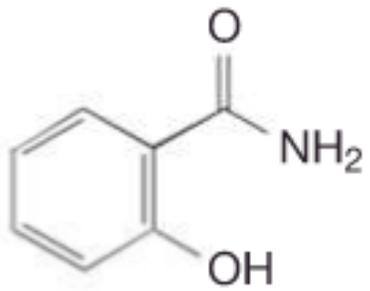
Trattamento artrite reumatoide e come antiaggregante piastrinico. Ha attività analgesica e antiinfiammatoria superiore a quella dell'aspirina, ma non ha effetti antipiretici. Rapido assorbimento, forte legame con le proteina plasmatiche, lunga emivita e bassa tossicità gastrica.



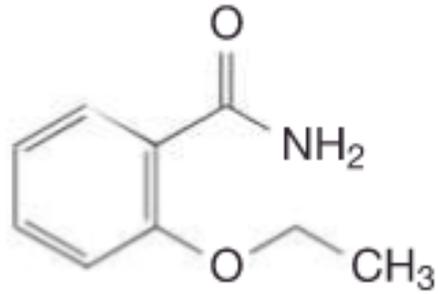
Trattamento delle malattie infiammatorie dell'intestino (colite ulcerosa, morbo di Crohn)



Ottimi risultati nelle febbri reumatiche, ma subisce una rapida eliminazione

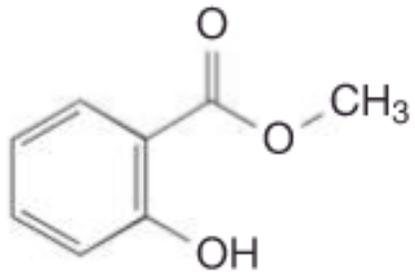


Salicilammide



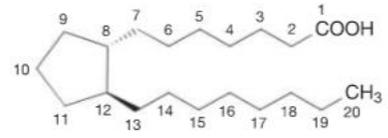
Etenzamide

Ammide dell'acido salicilico e il *O*-etil derivato.
Buona attività analgesica.
Non sono profarmaci dell'acido salicilico

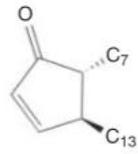


Salicilato di metile

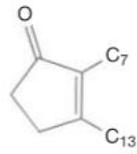
Estere dell'acido salicilico. E' il p.a. di numerosi
Unguenti e lenimenti antireumatici.



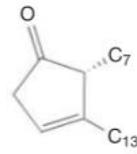
Acido prostanoico



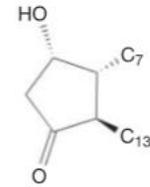
PGA



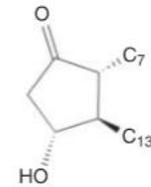
PGB



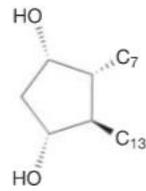
PGC



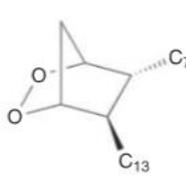
PGD



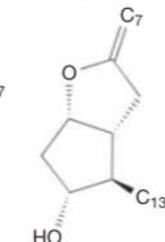
PGE



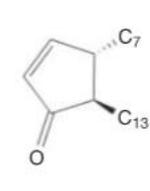
PGF



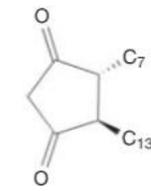
PGG/PGH



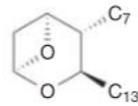
PGI



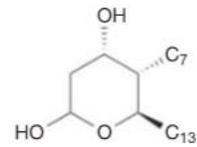
PGJ



PGK



TXA



TXB