

FANS

Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei



Inflammation

- processo difensivo complesso innescato da un danno tissutale, da un processo infettivo o da qualsiasi stimolo nocivo per l'organismo
- sequenza dinamica di fenomeni che si manifestano con un'intensa reazione vascolare
- fase acuta: forma iniziale di risposta al danno che, se non si risolve, progredisce in una forma cronica

Infiammazione



Fase acuta

1. danno iniziale che provoca il rilascio di mediatori chimici (istamina, bradichinina, prostaglandine, leucotrieni e linfocine)
2. vasodilatazione
3. incremento permeabilità vascolare ed essudazione
4. migrazione leucociti
5. proliferazione di cellule del tessuto connettivo

Segni clinici

Locali: eritema, edema, aumento della temperatura locale, iperalgesia, dolore ed alterata funzione del tessuto. Generali: febbre

Farmaci Antinfiammatori

FANS: fase iniziale dell'infiammazione

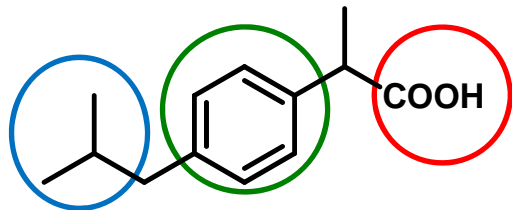
Effetti terapeutici: antinfiammatorio, antipiretico e analgesico

Effetti collaterali: tossicità gastrointestinale e renale

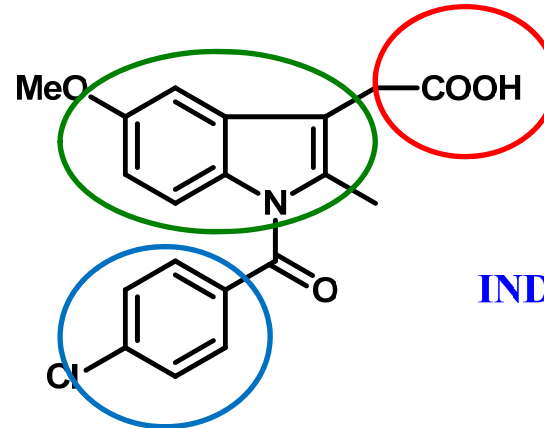
FAS (Farmaci Antinfiammatori Steroidei): azione più ampia ed efficace anche sugli effetti tardivi della flogosi quali l'immunità umorale e cellulare

I farmaci antinfiammatori antagonizzano i segni ed i sintomi dell'infiammazione, ma non sono in grado di modificare i processi alla base del fenomeno infiammatorio

Caratteristiche generali dei FANS



IBUPROFENE
(Brufen, Cibalgina, Moment)



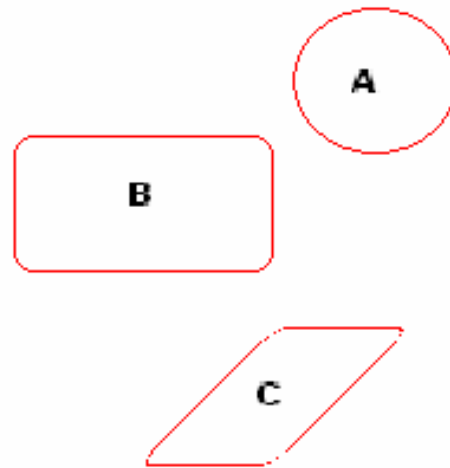
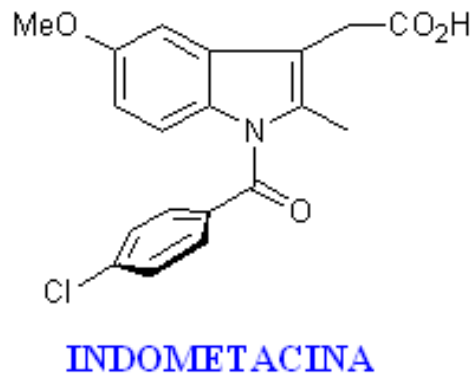
INDOMETACINA

- un gruppo acido
- un anello aromatico o eteroaromatico
- un ulteriore centro lipofilo, costituito da un altro anello aromatico o una catena alchilica.

Meccanismo d'azione dei FANS (inibizione delle COX)

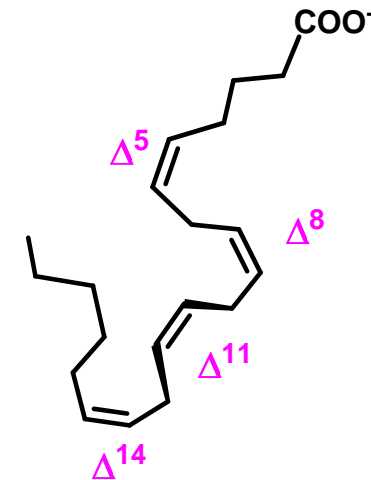
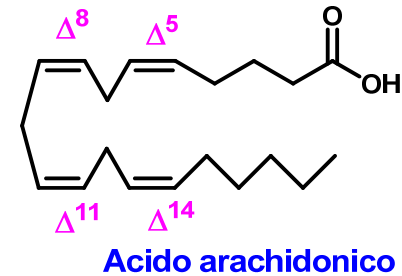
- **Ipotesi di SHEN (ante 1971)**

(recettore antiinfiammatorio)



A = cavità cationica
B = superficie idrofoba
C = tasca idrofoba

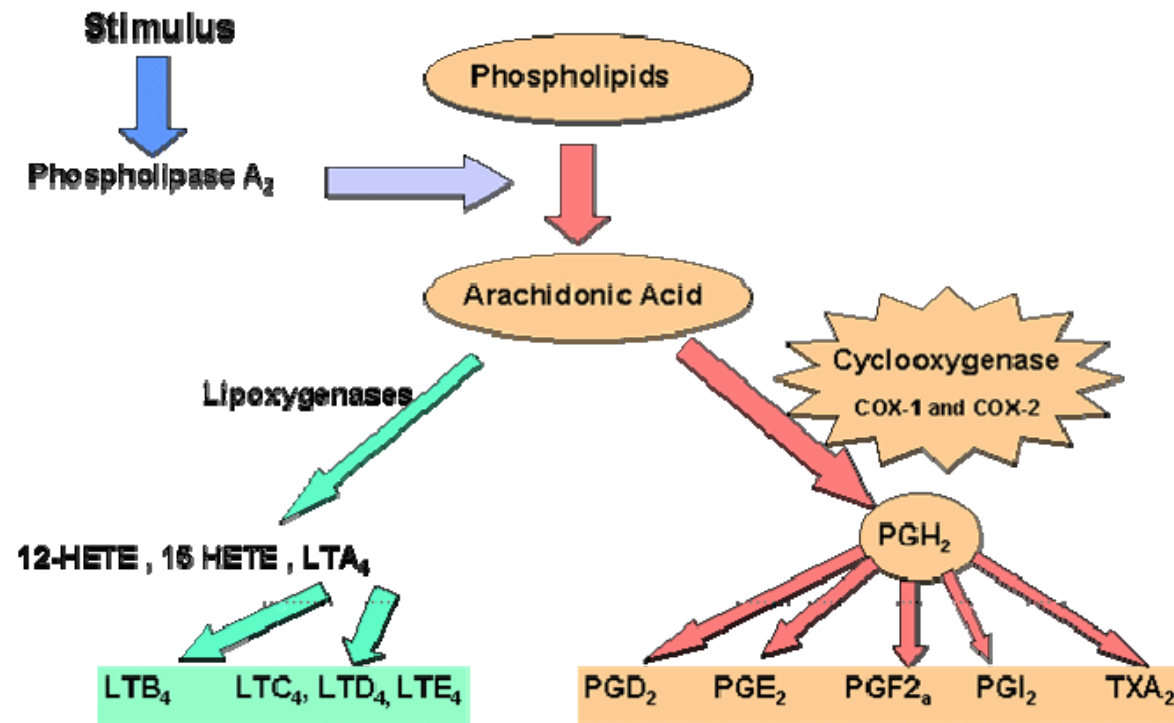
- **Ipotesi di VANE (1971)**



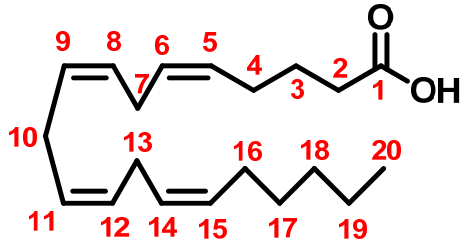
Prostaglandine

-> eicosanoidi: autacoidi derivati dai fosfolipidi di membrana

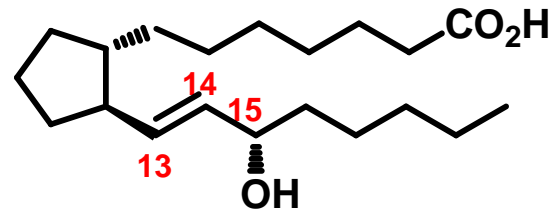
Figure 2 : Biosynthesis of eicosanoids



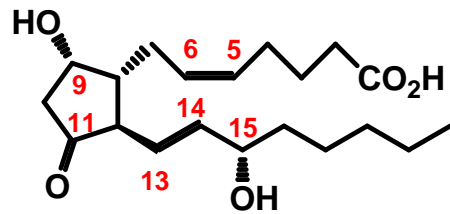
Prostaglandine



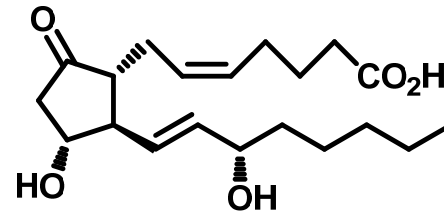
acido arachidonico



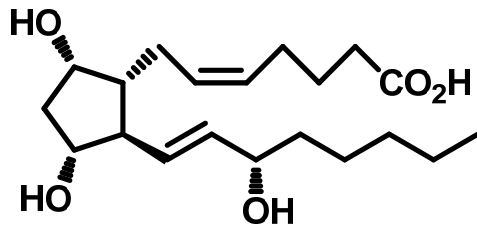
struttura generale delle prostaglandine



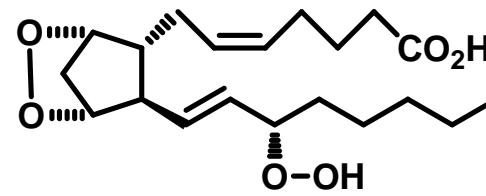
PGD₂



PGE₂



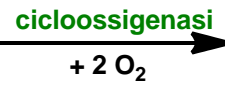
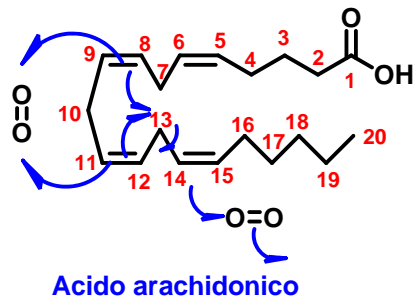
PGF_{2α}



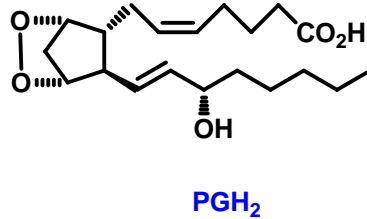
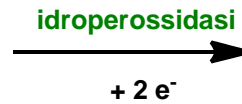
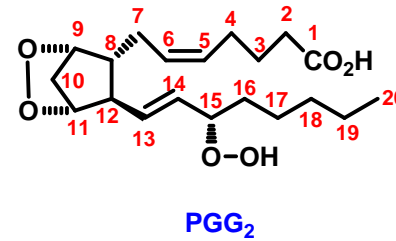
PGG₂

Biosintesi delle prostaglandine a partire dall'acido arachidonico

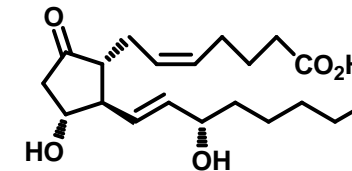
COX



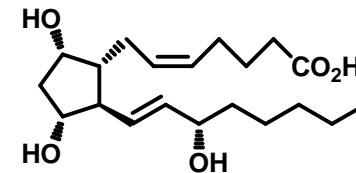
POX



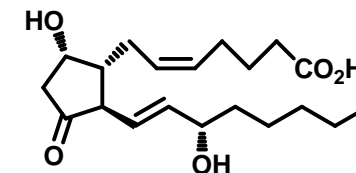
PG endoperossido
E isomerasi



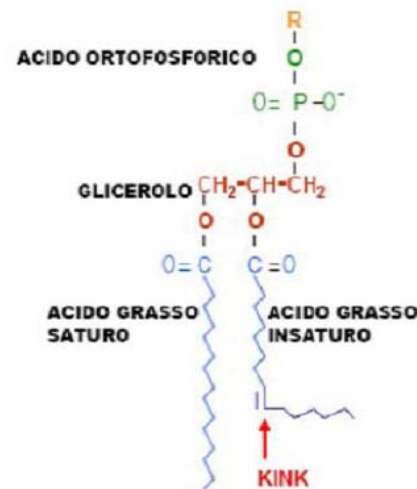
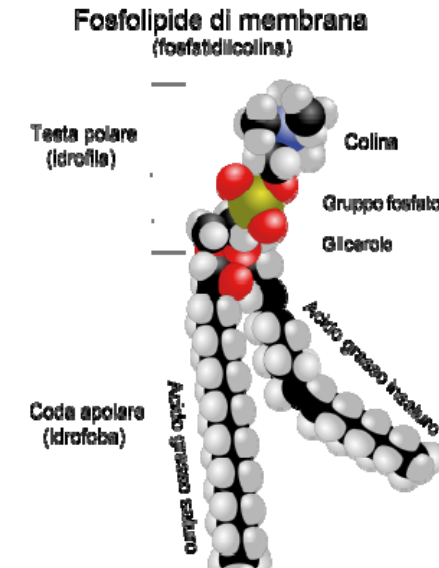
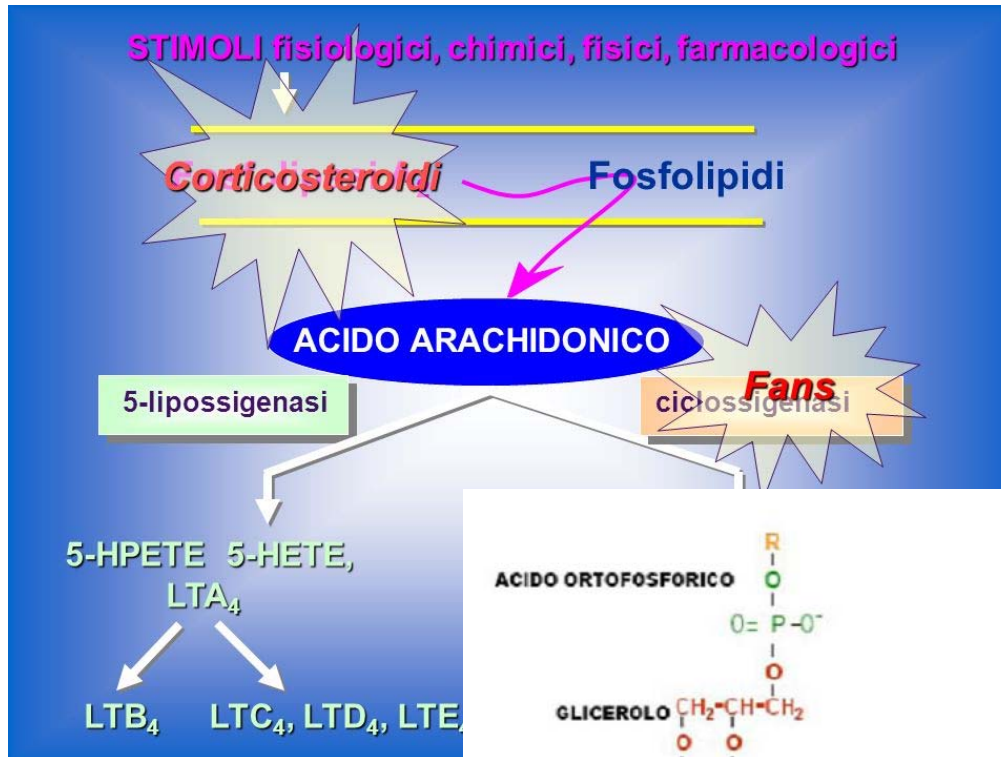
PG endoperossido
reduttasi



glutazione-
S-transferasi



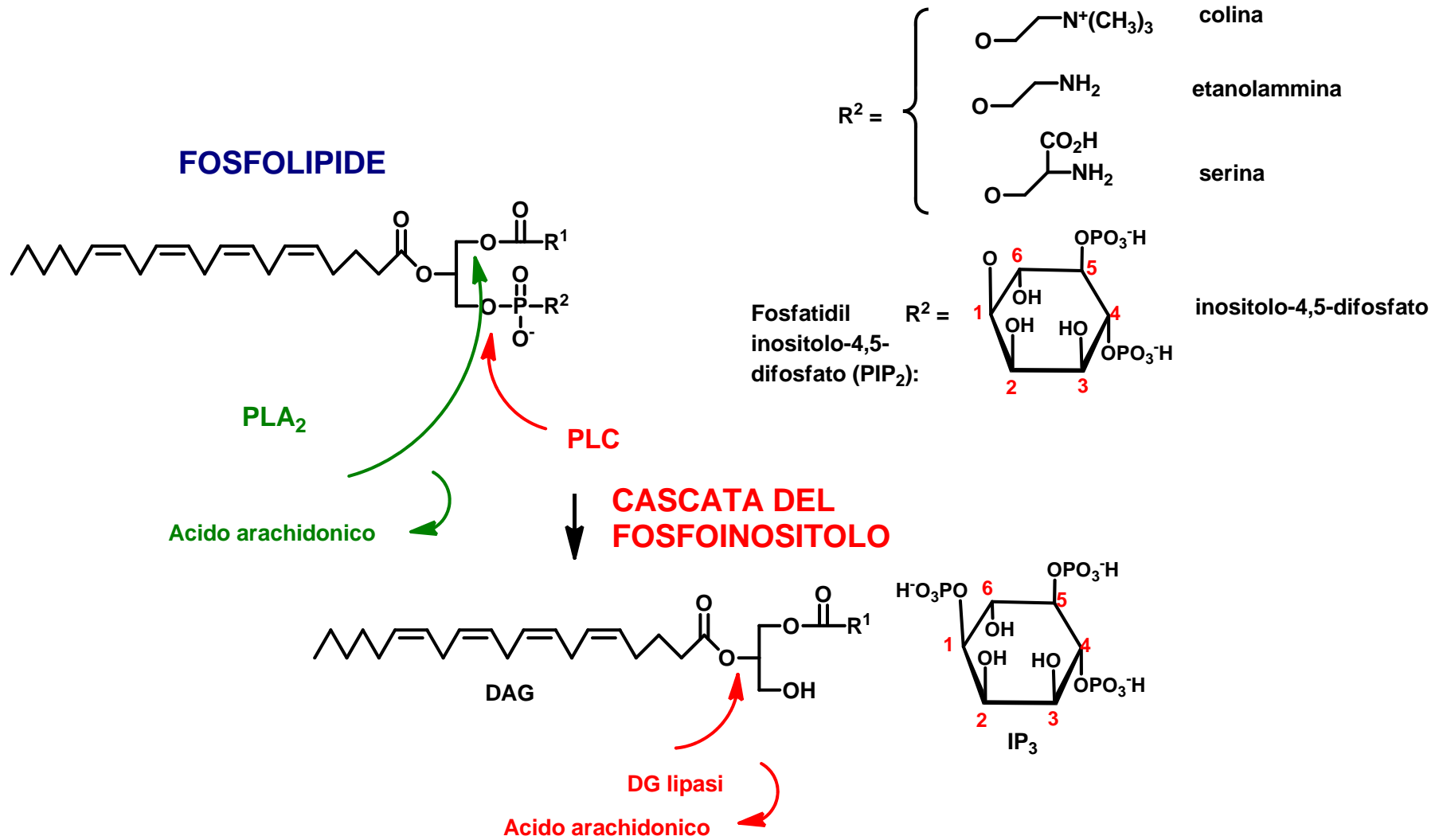
Cascata dell'acido arachidonico



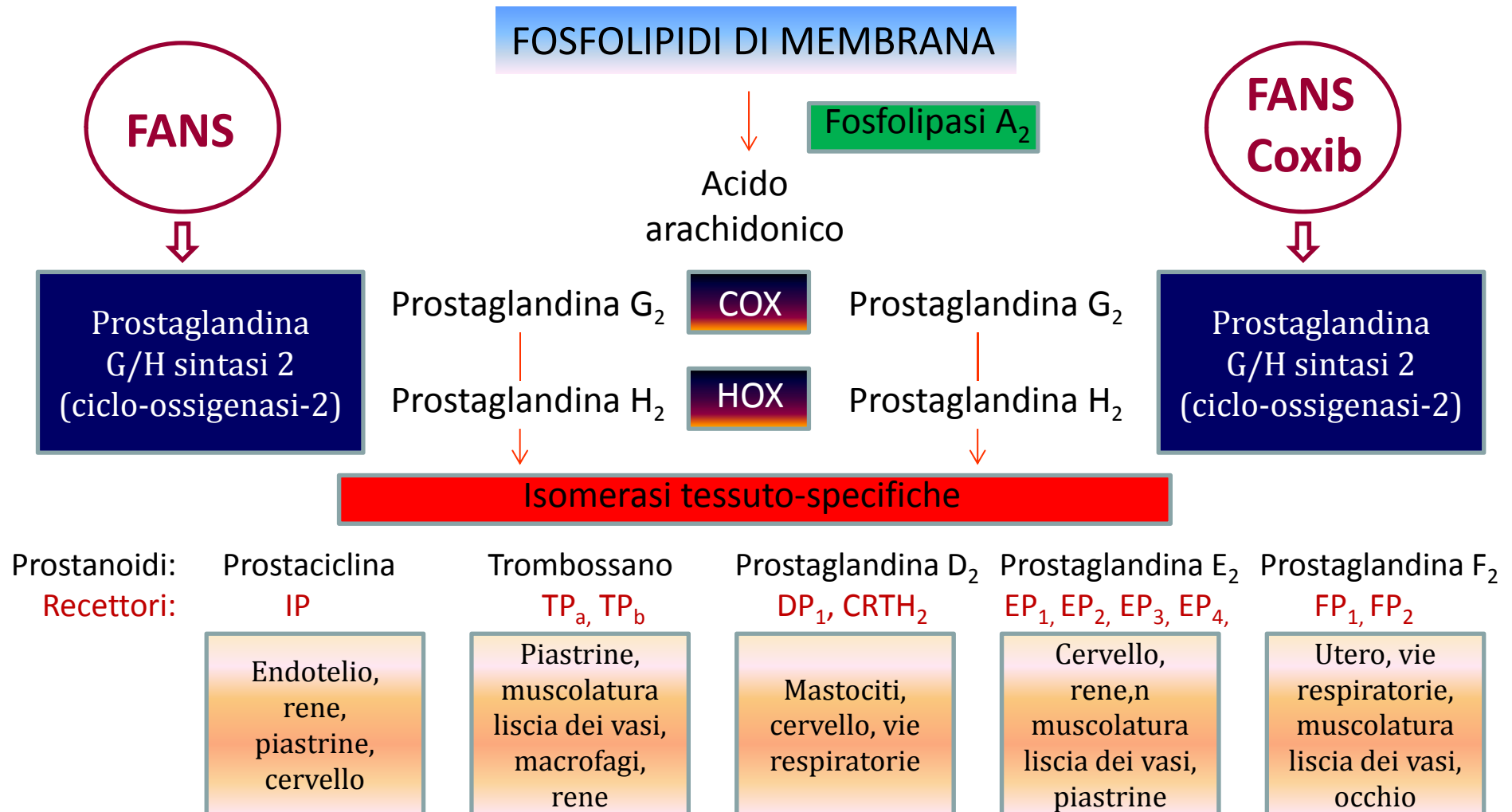
DI-ACIL-FOSFO-GLICERIDE

R (RADICALE)	FORMULA
COLINA	$\text{OH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_3$
ETANOLAMINA	$\text{OH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-H}_3^+$
SERINA	$\text{OH-CH}_2\text{-CH(N-H}_3^+ \text{)-C(=O)-OH}$

Cascata dell'acido arachidonico



Via di Biosintesi dei Prostanoidi



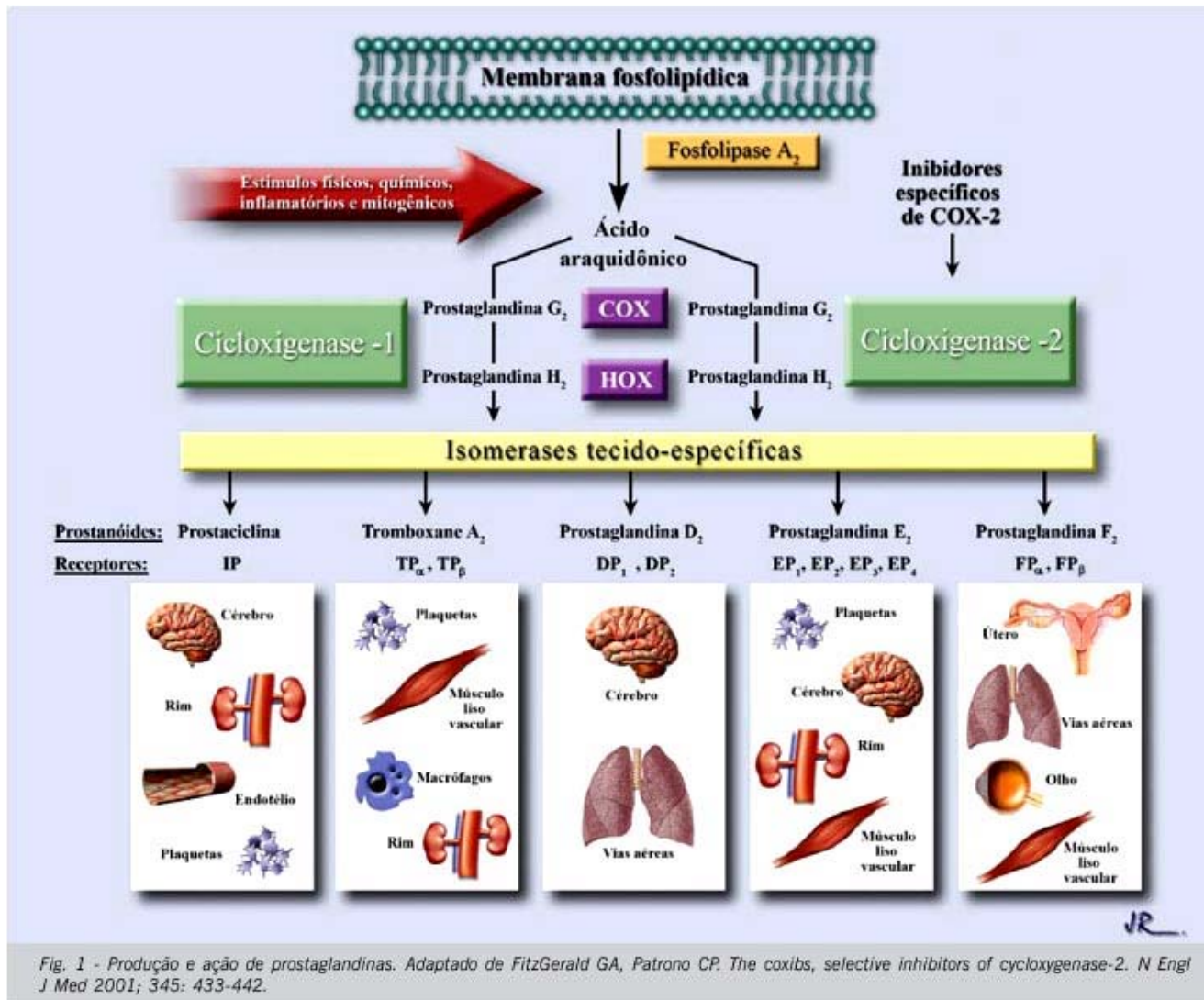
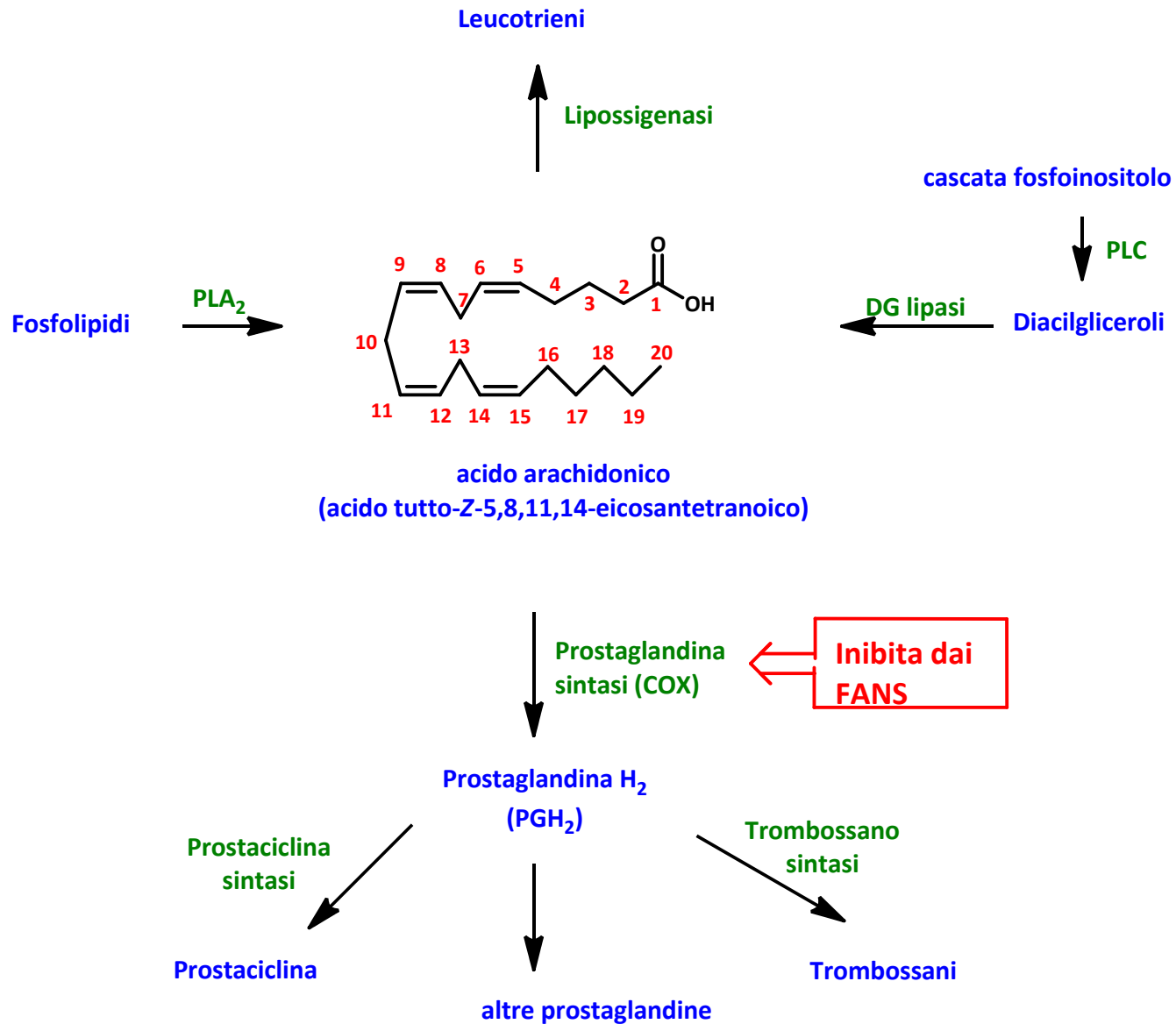




Fig. 1 - Produção e ação de prostaglandinas. Adaptado de FitzGerald GA, Patrono CP. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; 345: 433-442.

Cascata dell'acido arachidonico



Attività biologiche degli eicosanoidi

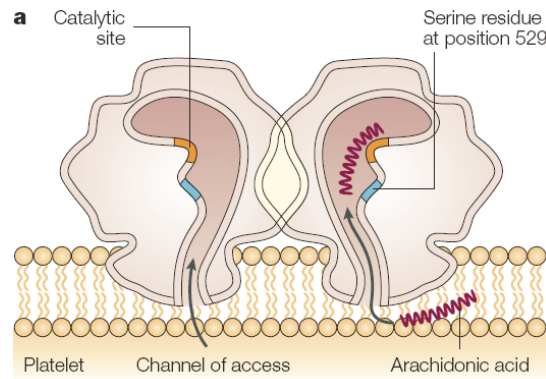
- **PRODOTTI DELLA CICLOOSSIGENASI (Prostanoidi)**

- PGE_2 , PGF_{2a} , PGI_2  Vasodilatazione, antiaggregazione, riassorbimento osseo, regolazione delle risposte immunitarie
- TXA_2  Aggregazione piastrinica, vasocostrizione, broncocostrizione

- **PRODOTTI DELLA LIPOOSSIGENASI**

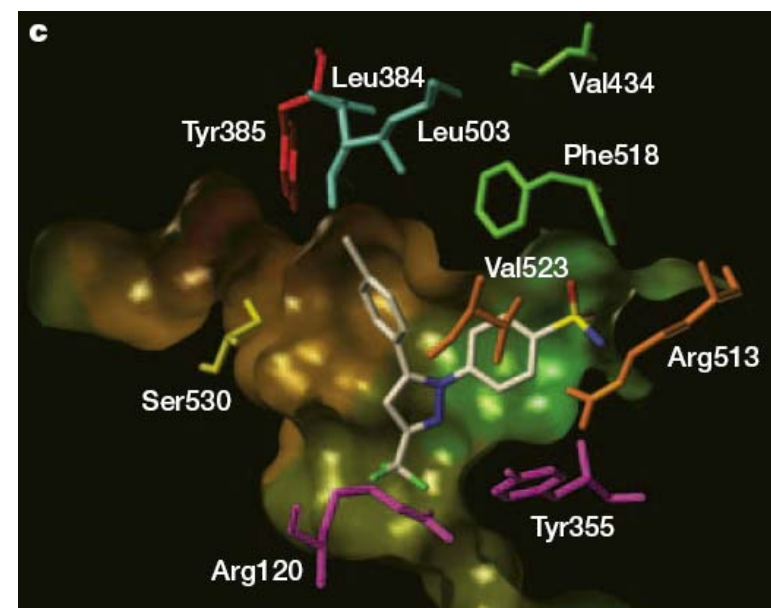
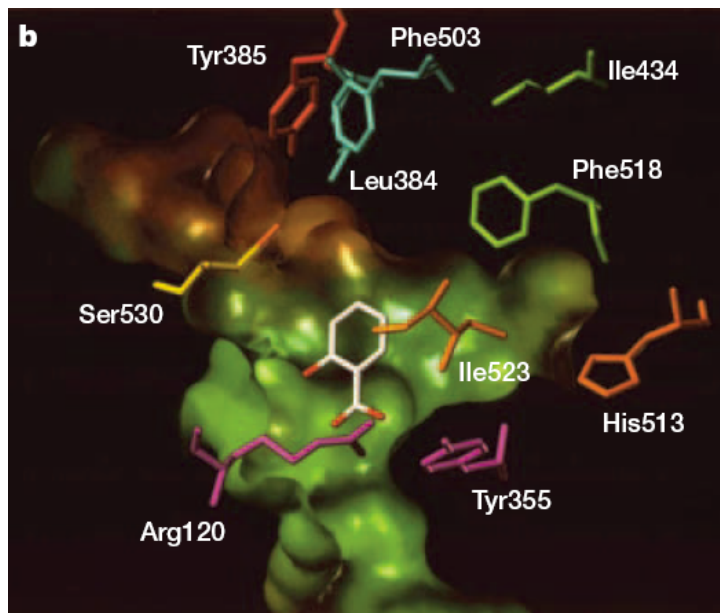
- LTB_4
 - Chemotassi leucocitaria
- **Leucotrieni LTC_4 , LTD_4**
 - Permeabilità vascolare, vasocostrizione, broncocostrizione

Struttura omodimerica della COX



COX-1

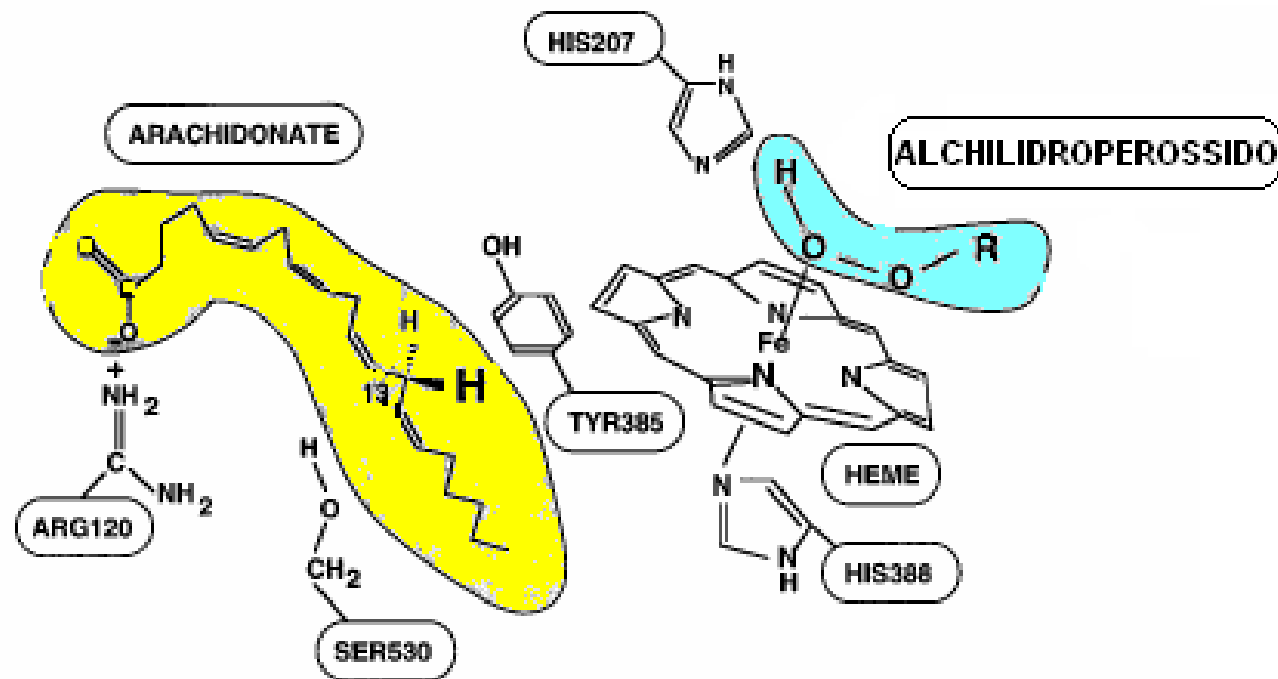
COX-2



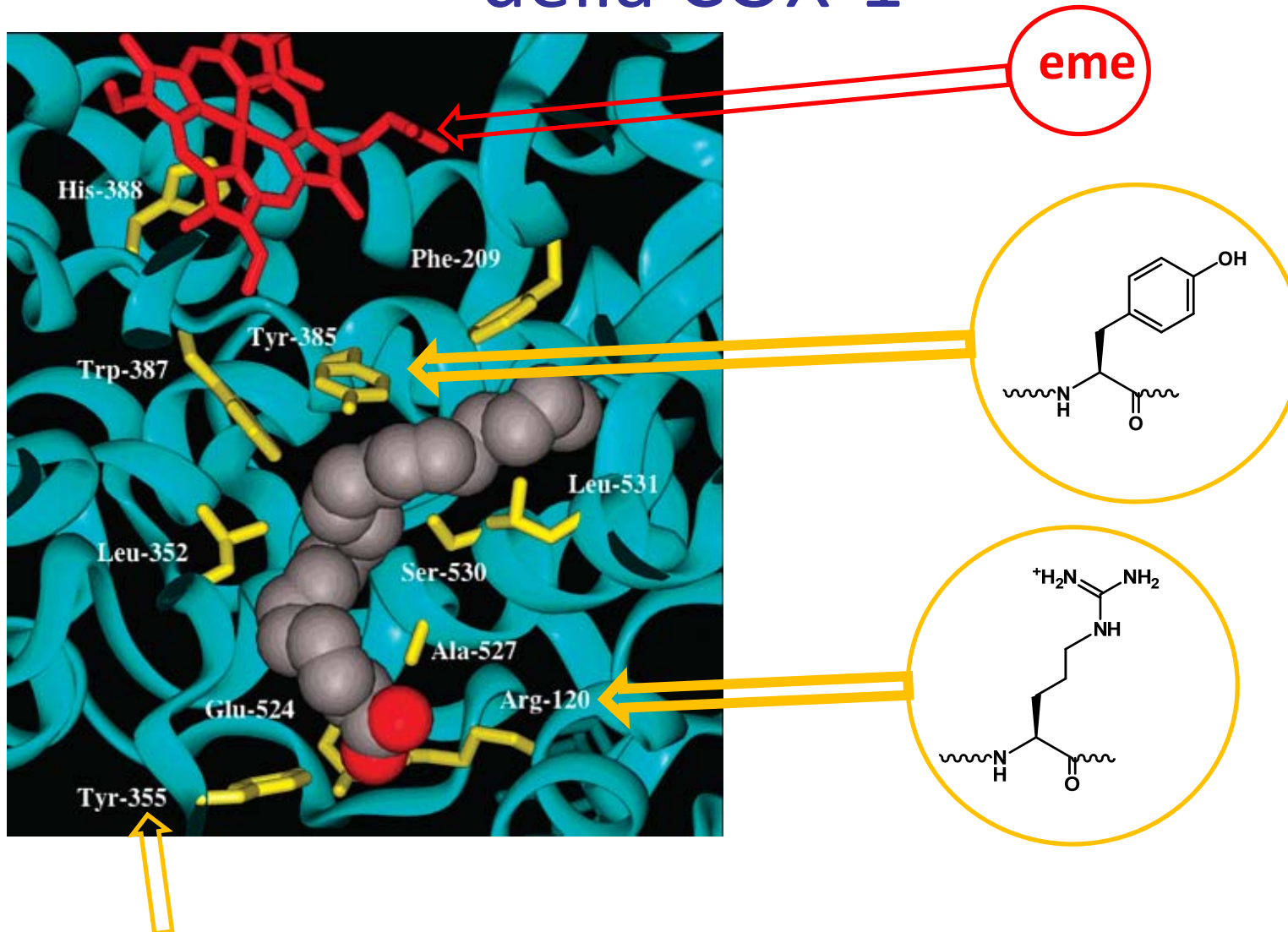
Modello dei siti attivi della COX

sito cicloossigenasico (COX)

sito perossidasi (POX)

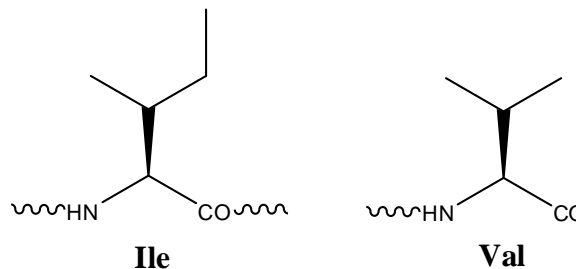


Posizionamento dell'acido arachidonico all'interno del sito attivo della COX-1

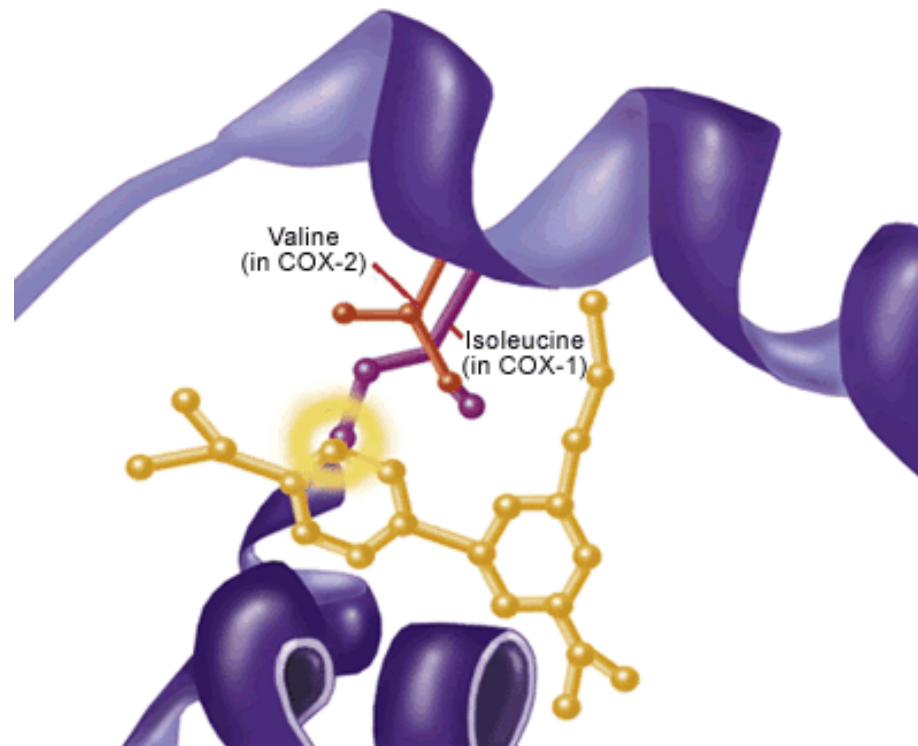


COX-1 e COX-2

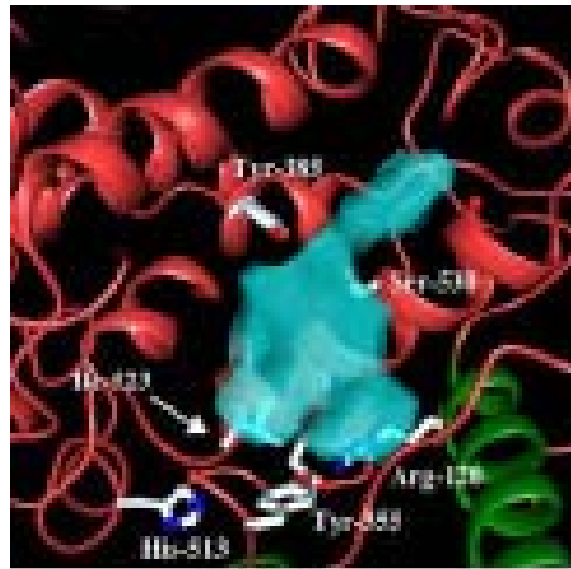
- L'analisi della struttura amminoacidica delle due isoforme **COX-1** e **COX-2** ha evidenziato:
 - una sostanziale analogia dei siti catalitici
 - un numero limitato di amminoacidi differenti nel *canale idrofobico* attraverso il quale il substrato transita per raggiungere il sito attivo dell'enzima.
 - la presenza però di una **valina (Val-523)** nella struttura della **COX-2** al posto di una **isoleucina (Iso-523)** nella struttura della **COX-1**, rende disponibile una tasca laterale non accessibile invece nella COX-1



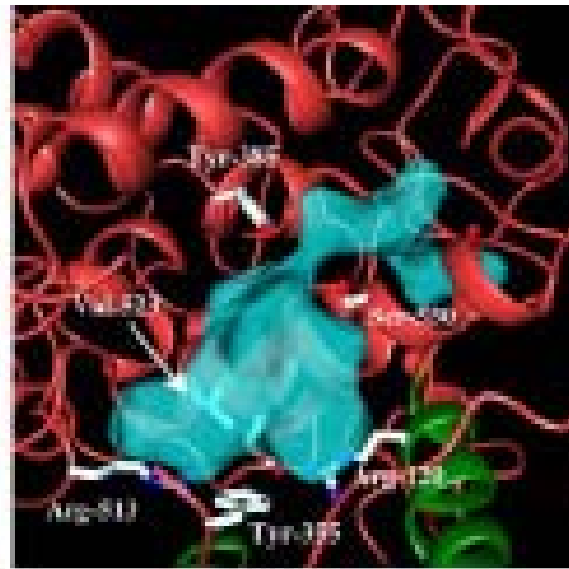
Il minore ingombro sterico della Val (COX-2) rispetto alla Ile (COX-1), rende accessibile agli inibitori enzimatici una cavità adiacente al canale del substrato, accesso che nella COX-1 è inibito dalla maggiore lunghezza della catena laterale dell'isoleucina



Confronto tra i siti attivi della COX-1 e COX-2.



COX-1



COX-2

COX-1 e COX-2 Ipotesi..

COX-1



sintetizza le prostaglandine che contribuiscono a funzioni omeostatiche nel tratto gastrointestinale (mantenimento dell'integrità della mucosa gastrica) e nel rene

COX-2



sintetizza le prostaglandine che mediano dolore, tumefazione, danno tissutale

Effetti terapeutici

- **Effetto antipiretico:** azione sul centro termoregolatorio ipotalamico

batteri -> endotossine -> macrofagi -> pirogeni (IL-1) -> **PGE** -> termoregolazione (aumento della temperatura)

- **Effetto analgesico:** le **prostaglandine** sensibilizzano i nocicettori ai mediatori dell'infiammazione (bradichinina)

Effetti collaterali

COX-1: ➡ inibizione ➡ tossicità
ulcerazione mucosa gastrica,
sanguinamento e perforazione ,
risultato dell'inibizione della COX sia
nelle piastrine (aumentato
sanguinamento) che nella mucosa
gastrica (ruolo protettivo dei
prostanoidi)

COX-2: ➡ inibizione ➡ effetti
terapeutici. I coxib e i solidi, più
ingombranti e selettivi, sono stati
sviluppati allo scopo di ridurre la
tossicità associata ai FANS non
selettivi



Effetti collaterali

TOSSICITA' RENALE: COX-1 e COX-2 sono coinvolte nella biosintesi renale di PG capaci di contrastare l'azione vasocostrittrice dell'angiotensina. L'azione dei FANS porta, solo in condizioni cliniche particolari, a riduzione del flusso ematico e della filtrazione glomerulare che può condurre ad insufficienza renale acuta

ALTRI EFFETTI TOSSICI: effetti epatici

EFFETTI CARDIOVASCOLARI

Classificazione dei FANS

Farmacodinamica

- **Classe 1:** meccanismo competitivo semplice (es. Ibuprofene)
- **Classe 2:** meccanismo competitivo tempo-dipendente, lentamente reversibile (es. Indometacina, diclofenac e inibitori selettivi della COX-2)
- **Classe 3:** meccanismo competitivo tempo-dipendente, irreversibile (es. acido acetilsalicilico)

Classificazione dei FANS

Classe 1

Competono con l'AA per il legame al comune sito di ancoraggio nel canale idrofobico delle ciclo-ossigenasi e formano rapidamente un complesso enzima-inibitore (EI) facilmente dissociabile. Inibizione equipotente della COX-1 e della COX-2

Classificazione dei FANS

Classe 2

In una prima fase si legano rapidamente e reversibilmente all'enzima formando complessi EI ma, successivamente, se trattenuti sufficientemente nei due isoenzimi, provocano un cambio conformazionale della proteina che porta alla formazione di un complesso relativamente stabile. Questi inibitori, dunque, si dissociano molto lentamente. Gli inibitori selettivi delle COX-2 hanno questo comportamento solo nei confronti della COX-2, mentre risultano inibitori competitivi semplici della COX-1

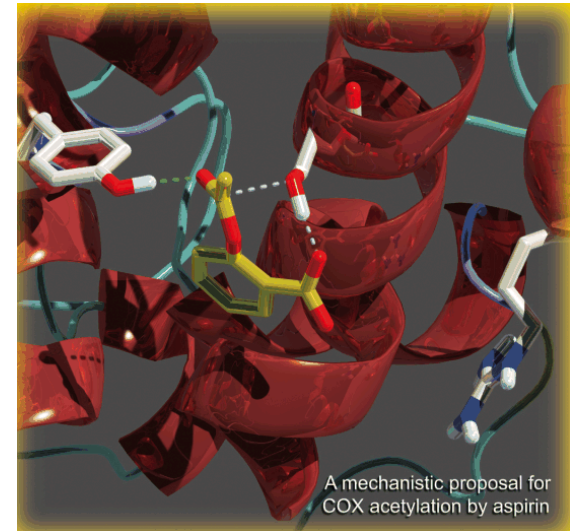
Classificazione dei FANS

Classe 3



Acido acetilsalicilico

Unico FANS di questa classe che modifica irreversibilmente la COX-1 e la COX-2 attraverso un processo di acetilazione. Quando legata all'arginina, l'aspirina trasferisce il suo gruppo acetile ad uno specifico residuo della Ser (529 nella COX-1 e 516 nella COX-2) che non è fondamentale per l'attività catalitica, ma ostruisce il canale delle COX



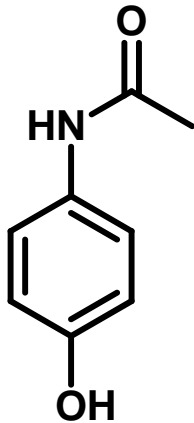
Classificazione dei FANS

Chimica

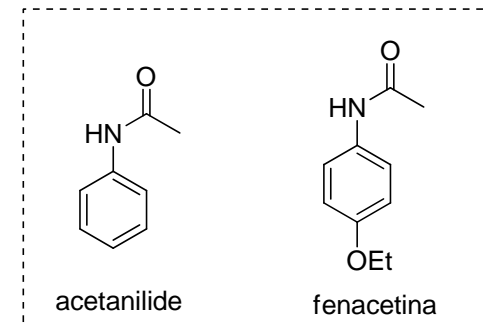
- para-Aminofenoli
- Salicilati
- Acidi arilalcanoici
- Acidi 2-propionici
- Acidi antranilici
- Acidi enolici (OXICAM)
- Coxib

para-Aminofenoli

analgesico-antipiretico



PARACETAMOLO
(Tachipirina)



Meccanismo antipiretico centrale (PGE)



Meccanismo antipiretico ed analgesico del paracetamolo

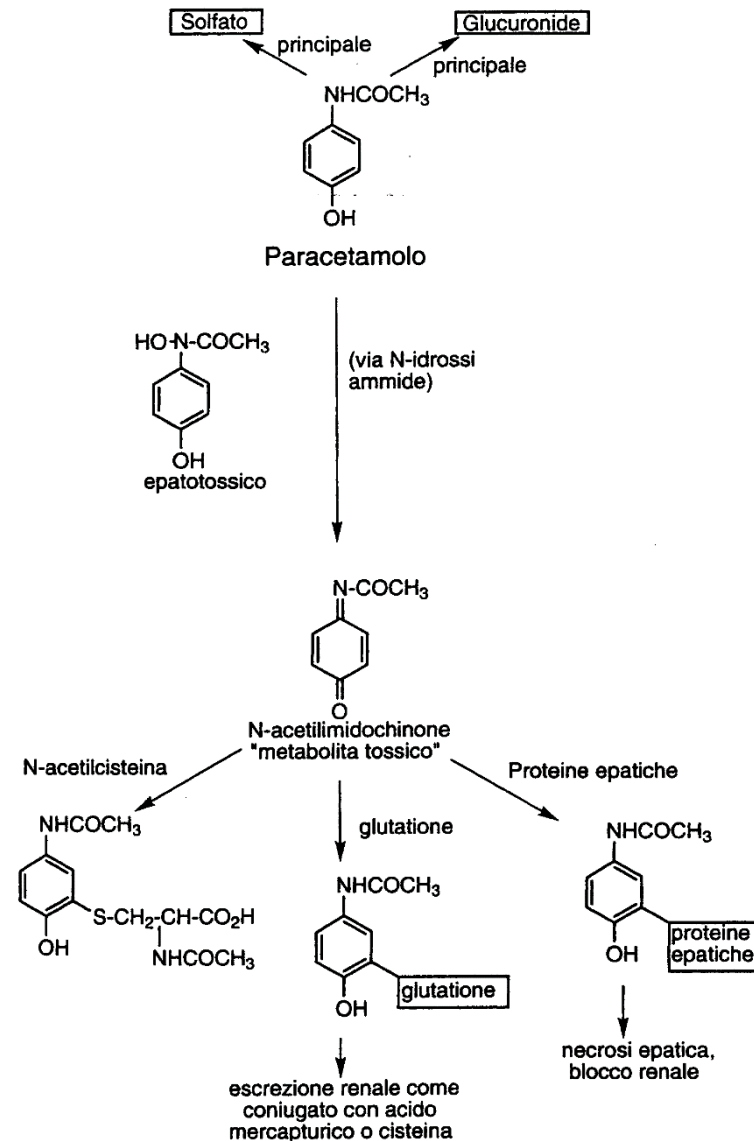
Ipotesi

- inibizione delle COX-3, isoforma presente maggiormente a livello centrale e interazione con le COX-2 solo quando l'attività è bassa (il che spiegherebbe l'assenza di effetto antinfiammatorio)
- possibile profarmaco; la forma attiva, ossidata in vivo, potrebbe interagire con i nocicettori tramite specifici canali ionici TRAP1 (effetto analgesico)
- azione sul sistema degli endocannabinoidi, agendo da antagonista indiretto (effetto analgesico)

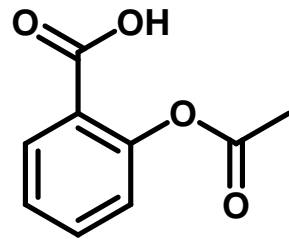
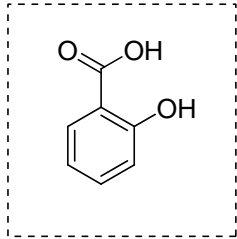
Metabolismo del paracetamolo

Il paracetamolo subisce un rapido metabolismo gastro-intestinale per coniugazione. Uno dei metaboliti, l'N-idrossiammide, viene convertito in una forma nefrotossica ed epatotossica che, se disponibile il glutathione, viene detossificata.

Per tali ragioni il paracetamolo risulta tossico a dosi molto elevate a causa della saturazione del glutathione. Questo effetto risulta anche in accordo con l'effetto prevalentemente centrale del farmaco in quanto il glutathione risulta essere un cofattore della PGE-sintasi.

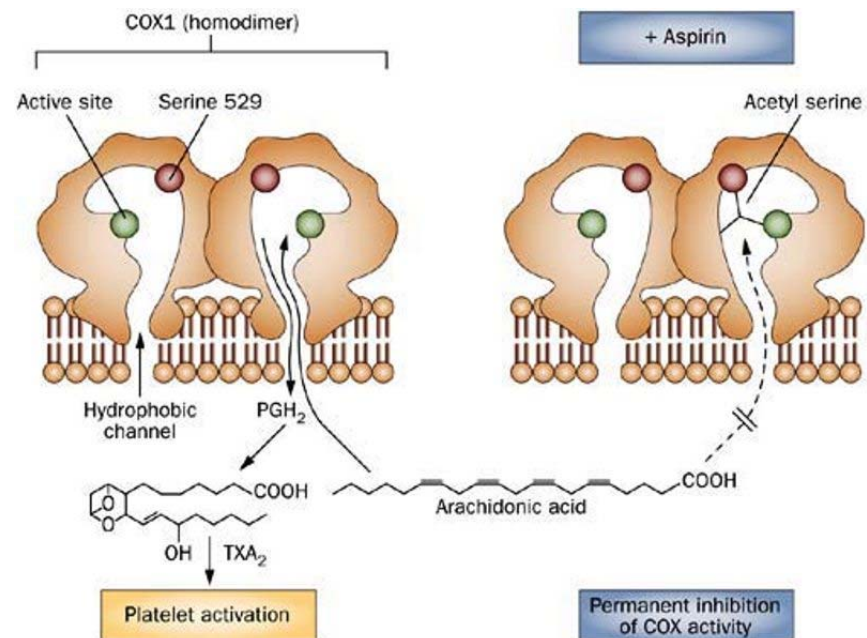


Salicilati



- potente azione antinfiammatoria
- gastrolesività
- antiaggregante
- sindrome di Reye

Ac. ACETILSALICILICO (Aspirina)



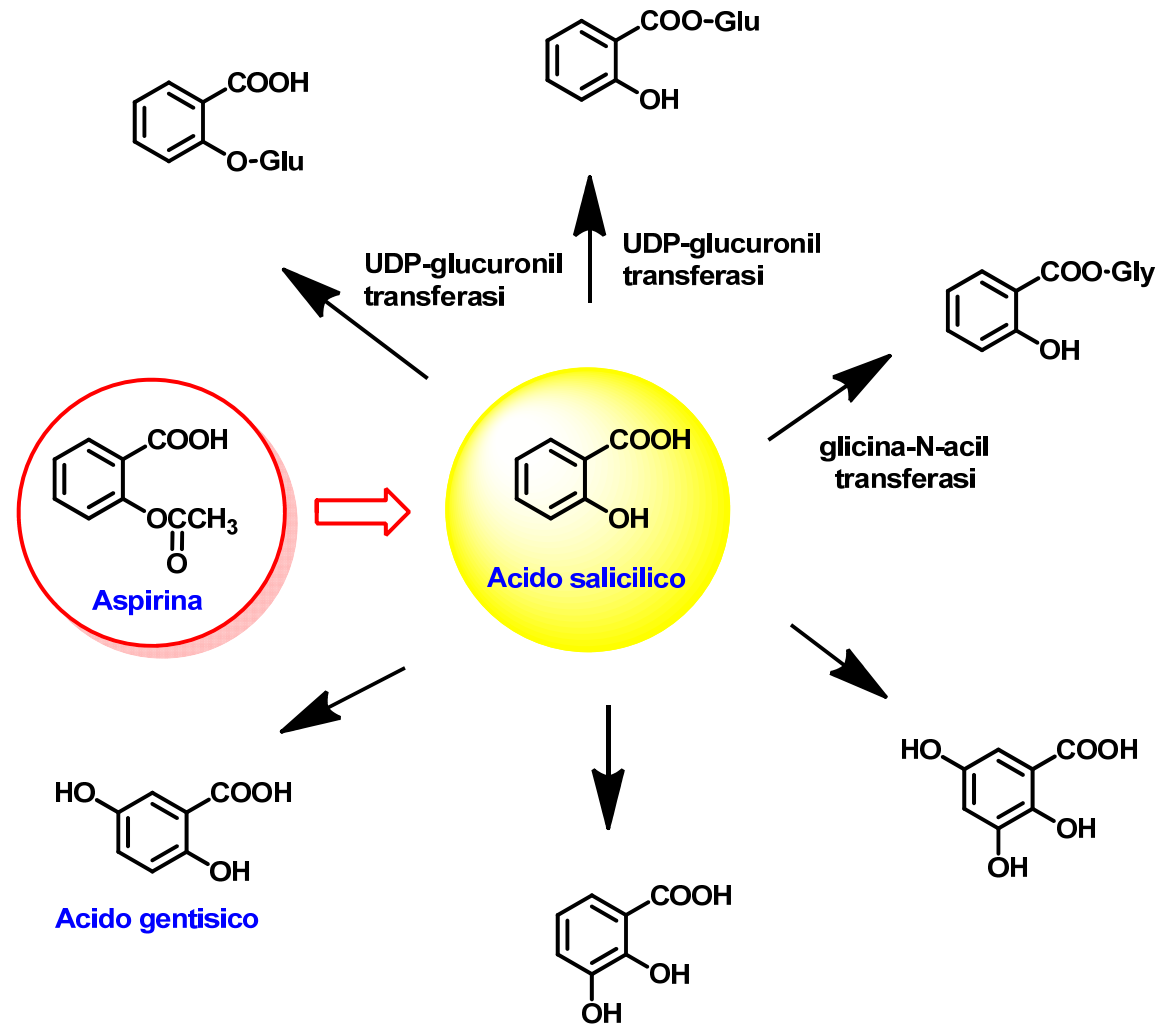
Interesse farmacologico dell'aspirina



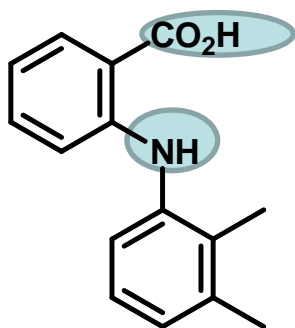
Meccanismo irreversibile → effetto antiplastrinico a lunga durata → uso a basse dosi nella prevenzione cardiovascolare

Possibile meccanismo di prevenzione contro il cancro
Trattamento dell'artrite gottosa

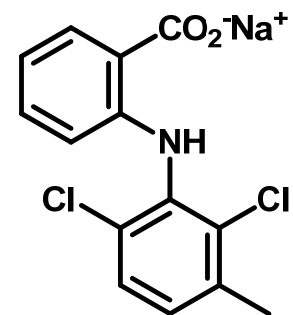
Metabolismo aspirina



Acidi antranilici

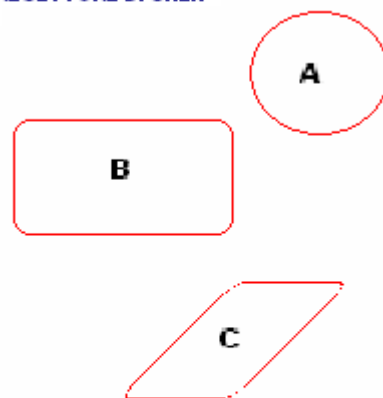


Ac. MEFENAMICO
(Lysalgo)



MECLOFENAMATO
di sodio
(Lenidolor)

RECETTORE DI SHEH



A = cavità cationica
B = superficie idrofoba
C = tasca idrofoba

Acidi antranilici

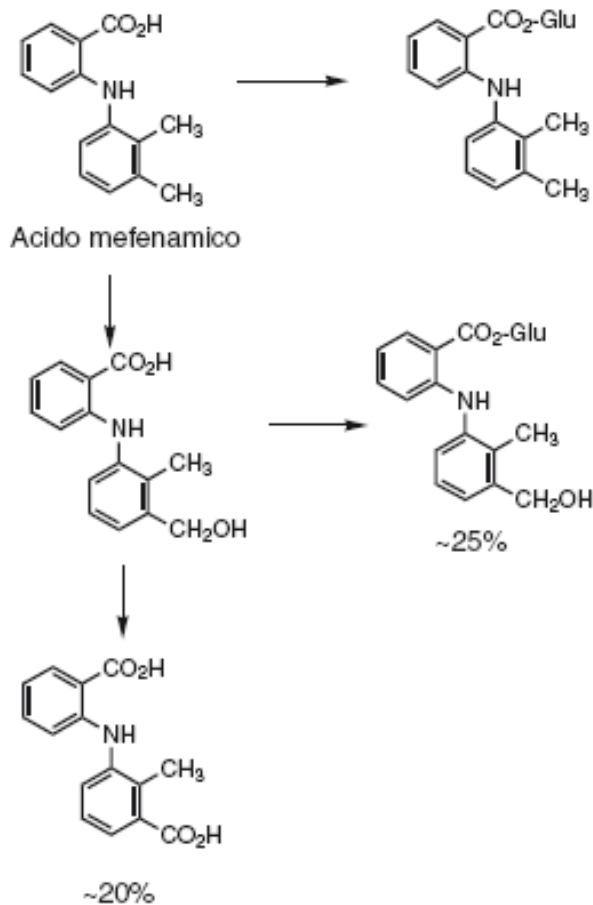


Fig. 36.20. Metabolismo dell'acido mefenamico.

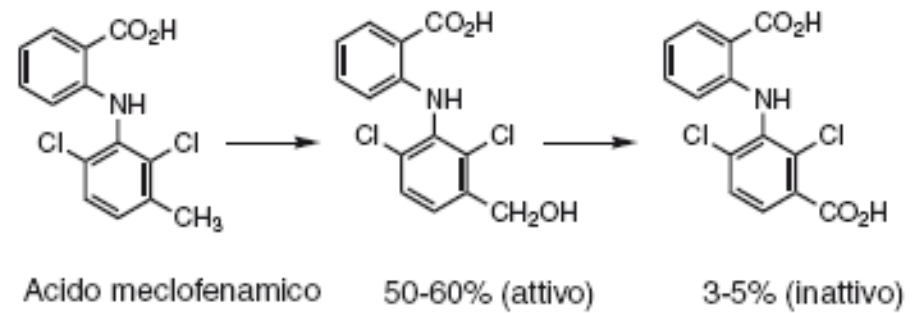
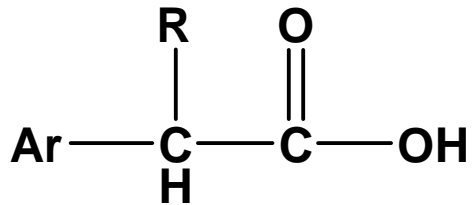


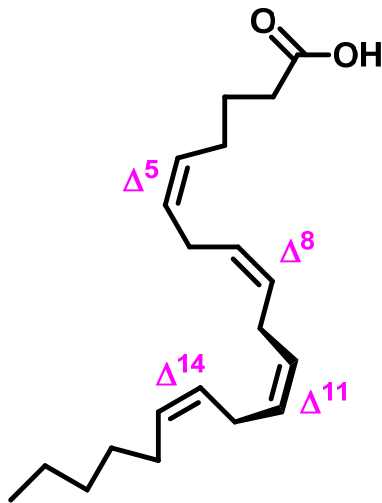
Fig. 36.21. Metabolismo dell'acido meclofenamico.

Acidi aril alcanoici



R = H, CH₃ o alchile
Ar = arile o eteroarile

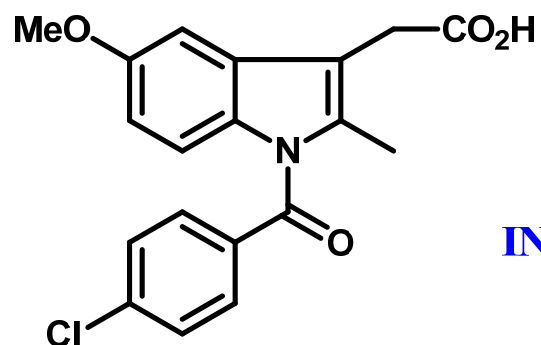
- **Gruppo acido** separato con un carbonio dall'anello aromatico



- **R** metile (o cicloalchile) a configurazione *S*
- *Eventuale* ulteriore **zona lipofila**

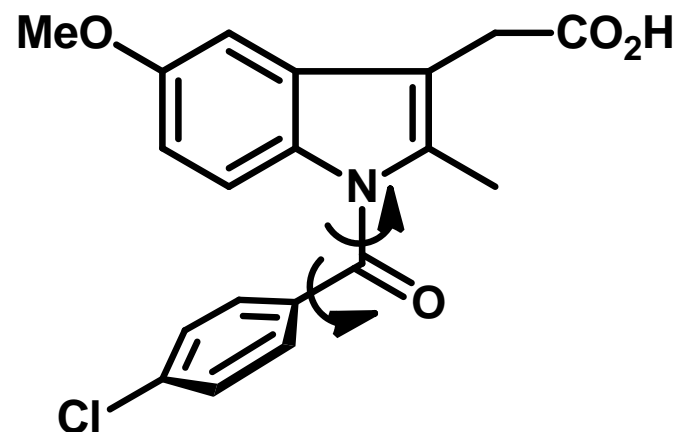
Acidi arilalcanoici

acidi aril- o eteroarilacetici



INDOMETACINA

10 volte più potente di ASA come analgesico



Configurazione *cis*
e non coplanare con l'indolo

Indometacina

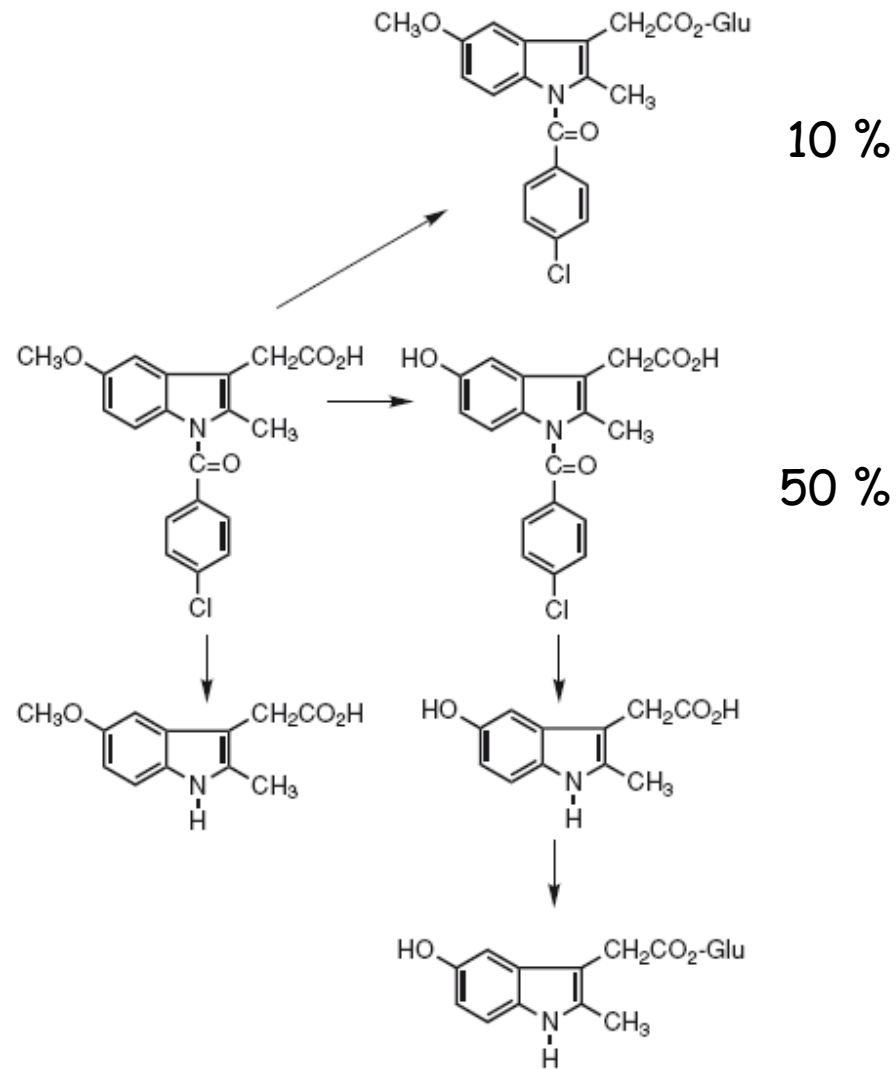
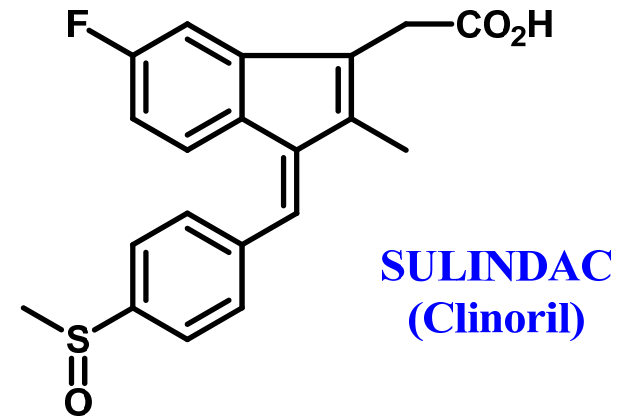
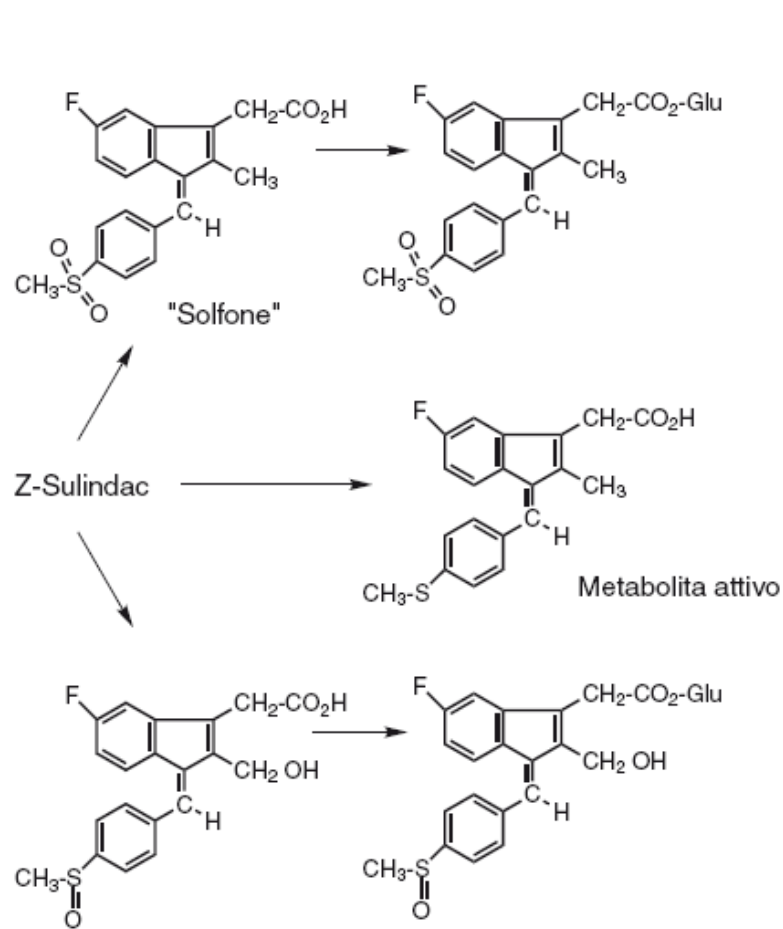


Fig. 36.12. Metabolismo dell'indometacina.

Acidi arilalcanoici

acidi aril- o eteroarilacetici

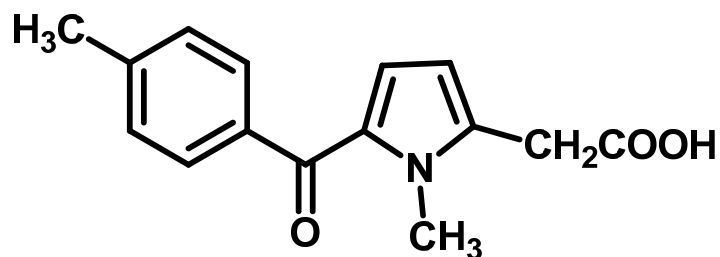


Derivato indenico
dell'indometacina
Configurazione *cis* o *Z*
Attività anti-infiammatoria e
antipiretica metà di indometacina,
ma stessa analgesica
Minore tossicità

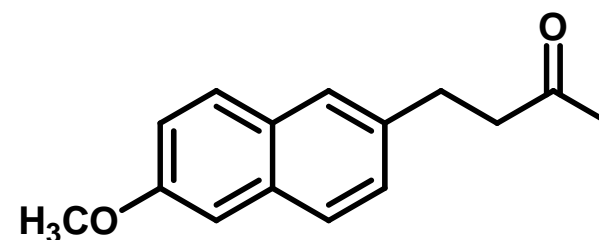
Fig. 36.13. Metabolismo del sulindac.

Acidi arilalcanoici

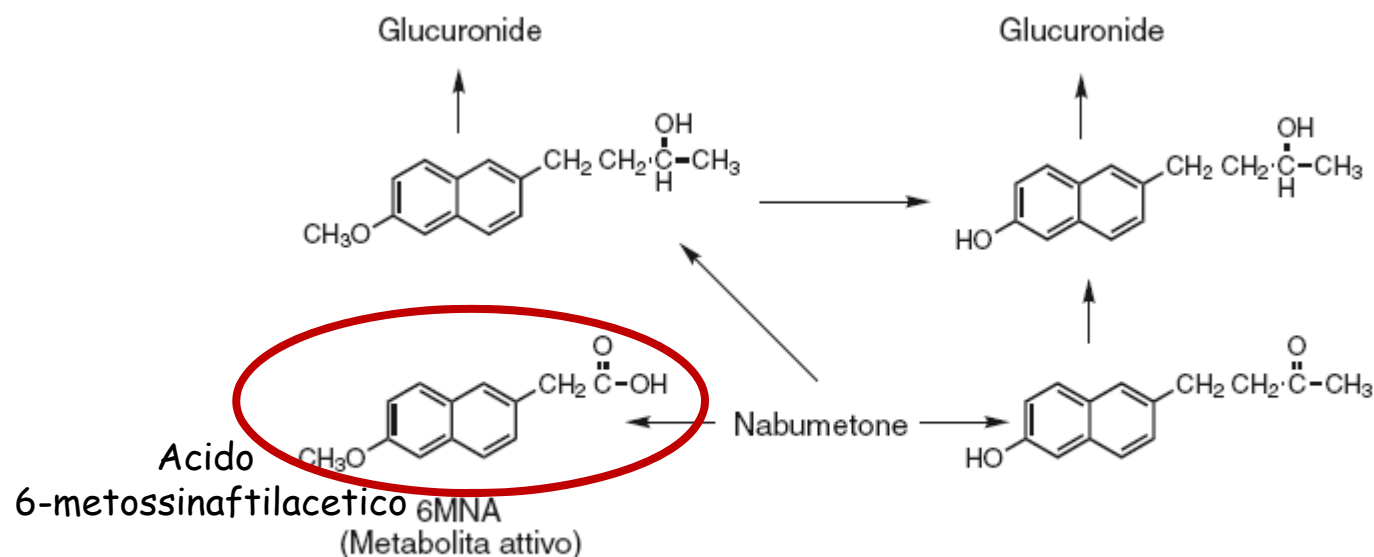
acidi aril- o eteroarilacetici



TOLMETIN



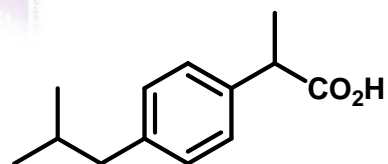
NABUMETONE
(Artaxan)



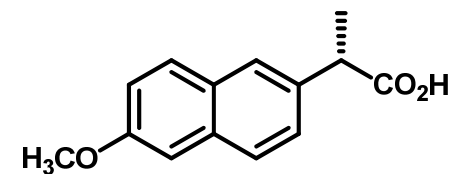
Più recente
Nuova classe di profarmaci non acidi
Minimi danni gastrici, inibizione preferenziale delle COX delle articolazioni
Più potente dell'ASA, meno di indometacina

Fig. 36.15. Metabolismo del nabumetone.

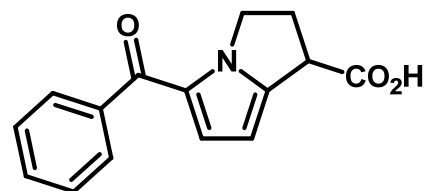
Acidi 2-propionici



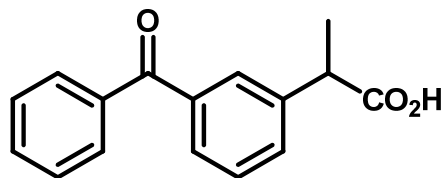
IBUPROFENE
(Brufen, Cibalgina, Moment)



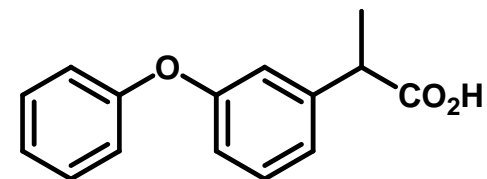
NAPROXENE
(Momendol, Naprosyn, Synflex)



KETOROLAC
(Toradol)



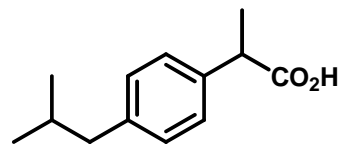
KETOPROFENE



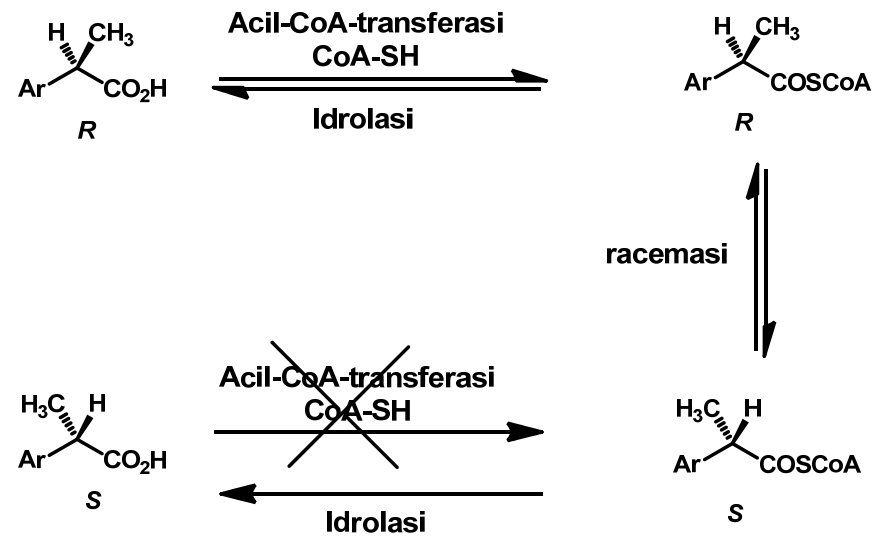
FENOPROFENE



Acidi 2-propionici

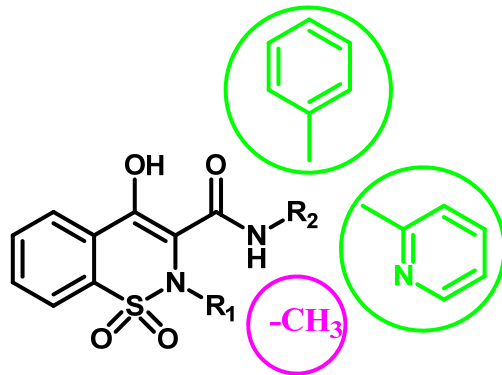


IBUPROFENE
(Brufen, Cibalgina, Moment)

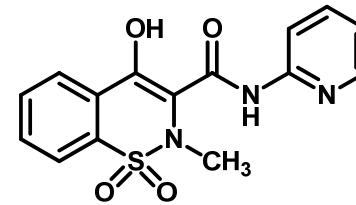


- La formazione del tioestere attiva il protone in α per la racemizzazione
- Incorporazione del derivato-CoA nei tessuti adiposi

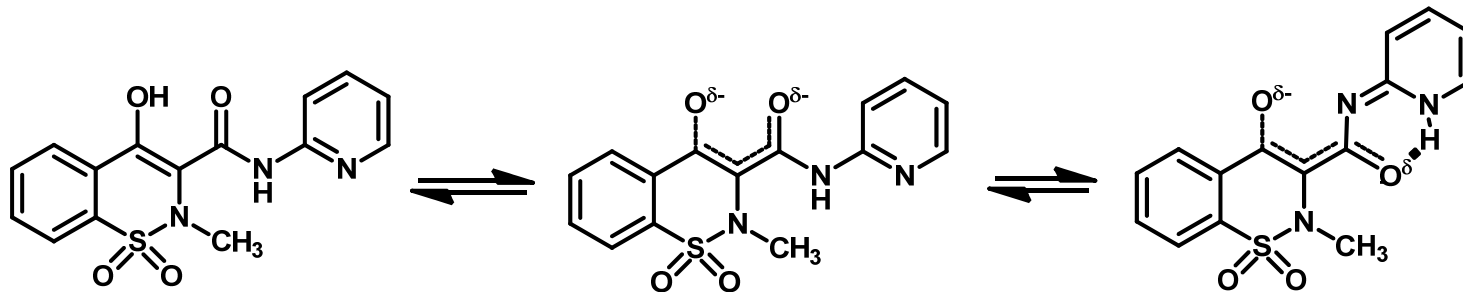
Acidi enolici: OXICAM



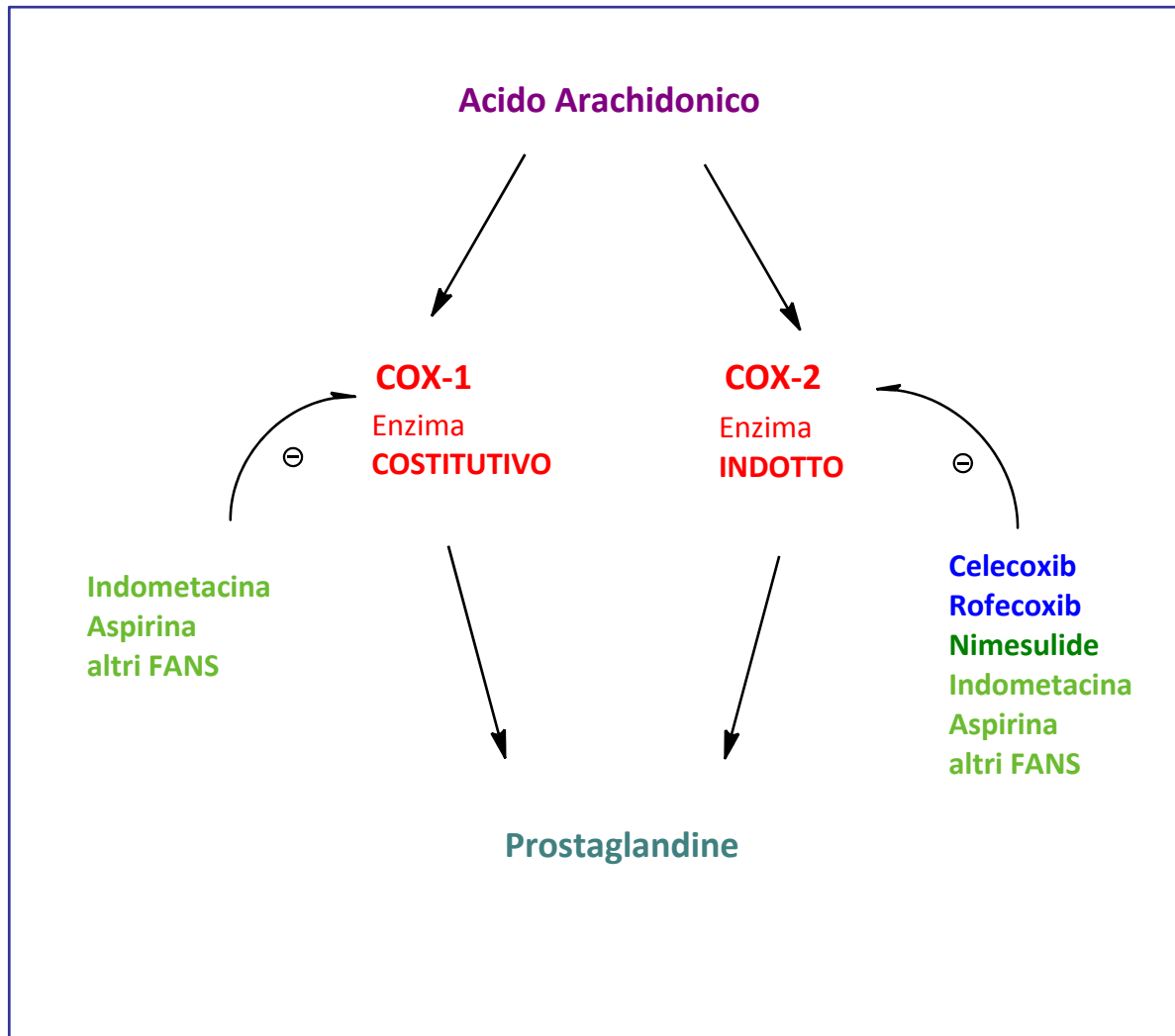
acidi enolici
(4-idrossi-1,2-benzotiazincarbossammidi)



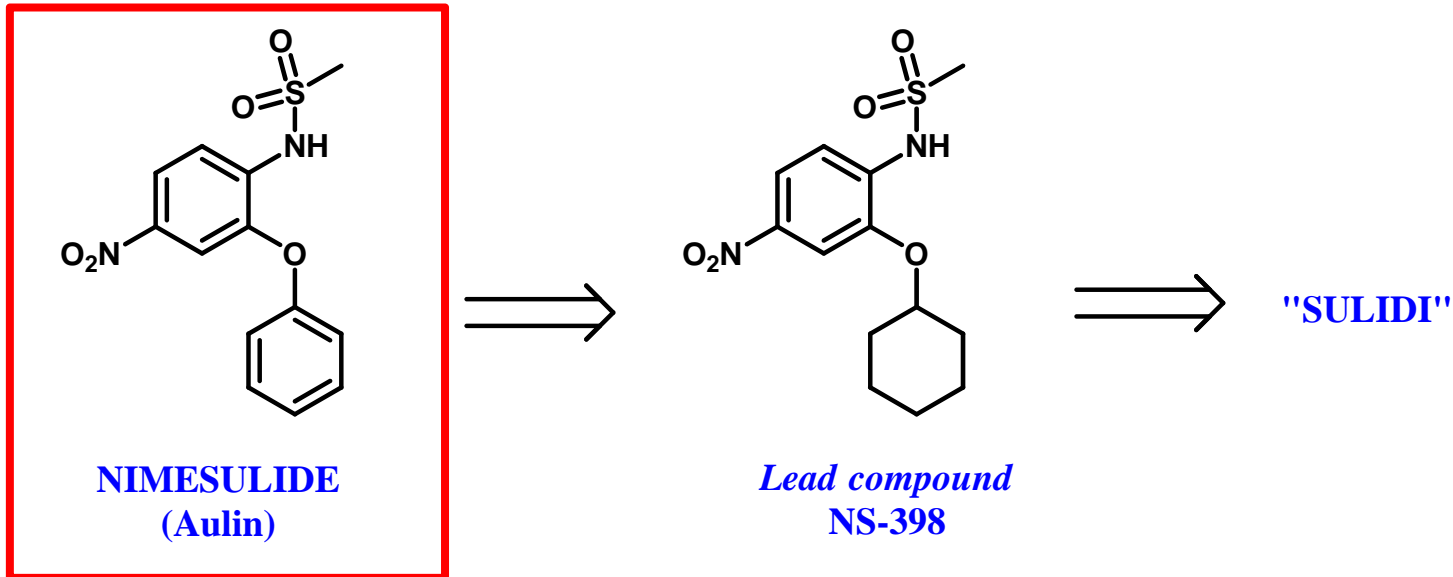
PIROXICAM
(Feldene)



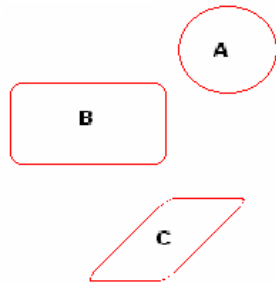
FANS inibitori selettivi della COX-2



Sulidi



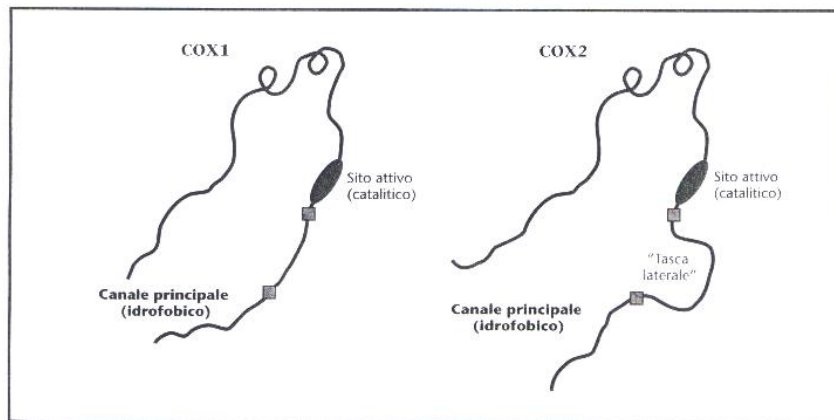
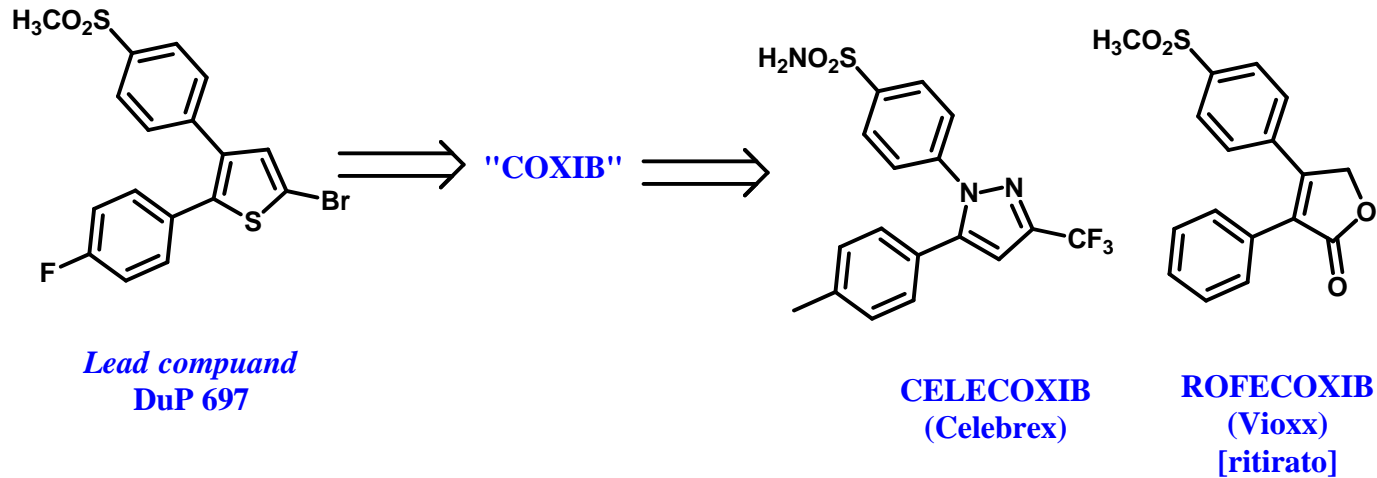
RECETTORE DI SHEH



A = cavità cationica
B = superficie idrofoba
C = tasca idrofoba

- attività antinfiammatoria dovuta principalmente all'inibizione dei leucociti e moderatamente delle COX-2
- meccanismo non ancora chiarito
- minori effetti collaterali rispetto ai FANS tradizionali
- epatotossicità
- revisione profilo di sicurezza

COXIB

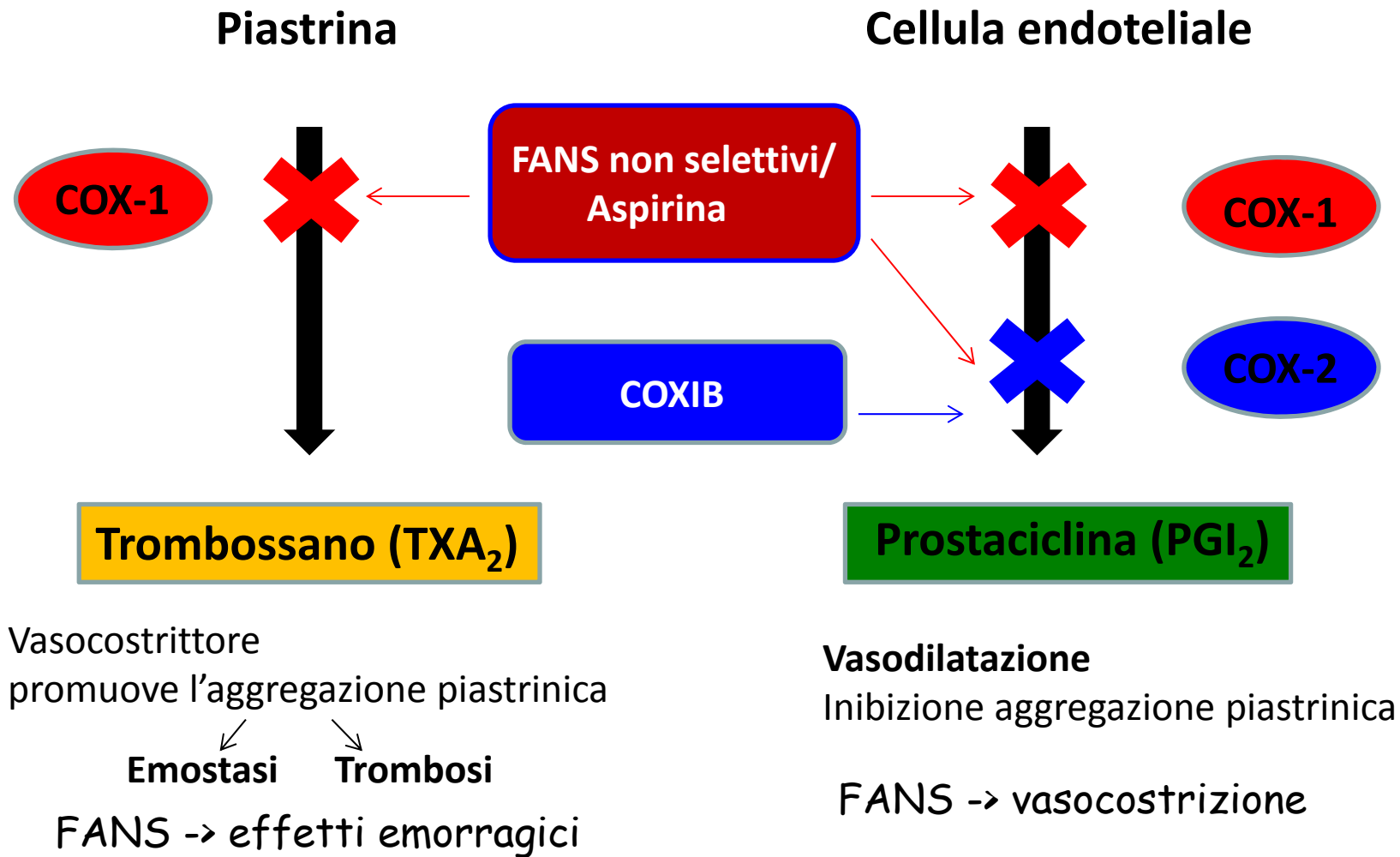


- potenti antinfiammatori
- possibili ulteriori usi
- minori effetti gastrolesivi e antiaggreganti
- **svantaggi della selettività**

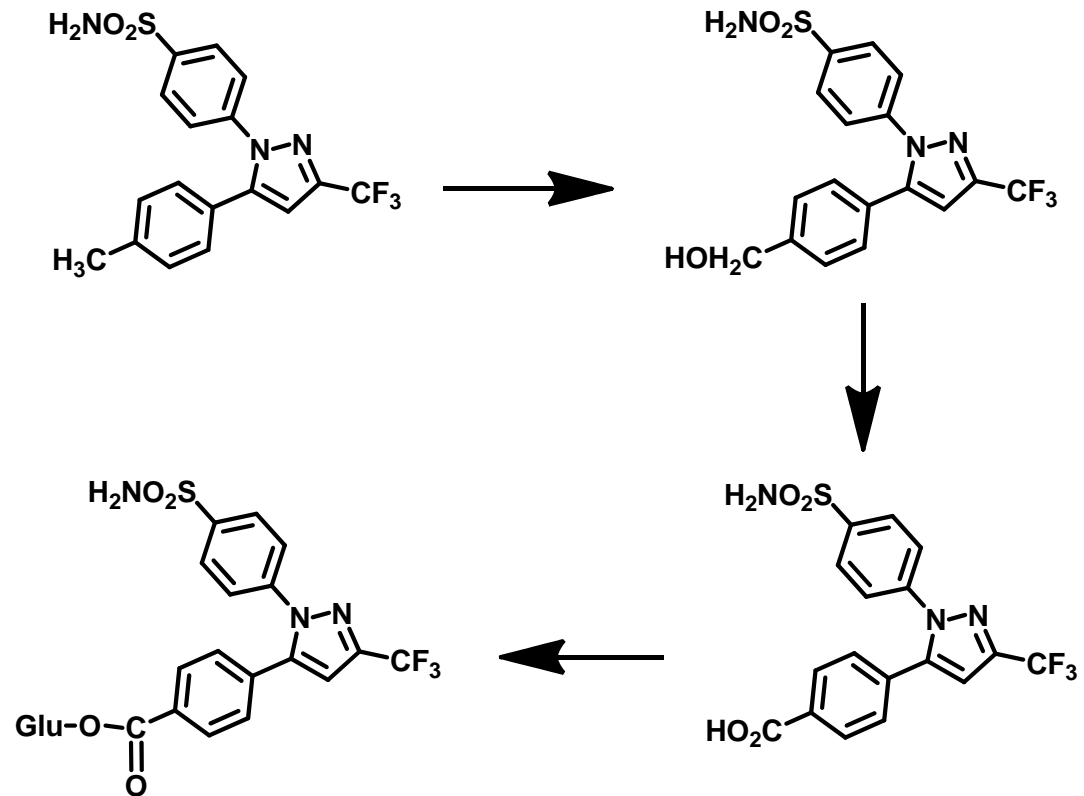


Maggiore incidenza di infarto
Severi effetti cardiovascolari

COXIB

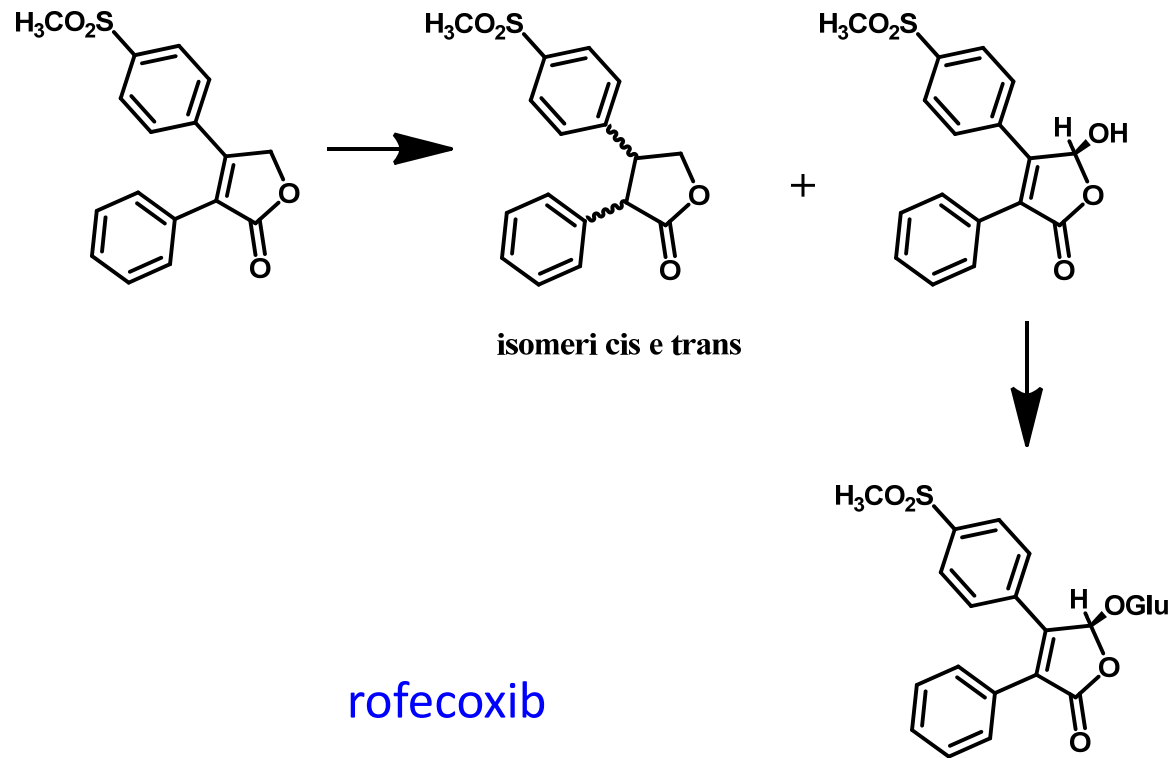


Metabolismo COXIB



celecoxib

Metabolismo COXIB



Note informative

Nota Informativa Importante su Nimesulide (17/02/2012)

Sicurezza

17/02/2012

Nuove ed importanti informazioni su [Nimesulide](#) e restrizione delle *indicazioni terapeutiche*.

A seguito di quanto stabilito dalla Commissione Europea, con la Decisione (n. C(2011) 10130) del 20/01/2012, l'uso dei medicinali per uso sistemico contenenti nimesulide è limitato esclusivamente alle condizioni acute: trattamento del dolore acuto e della dismenorrea primaria. Ne consegue che i medicinali per uso sistemico contenenti nimesulide non sono più prescrivibili per l'uso cronico del trattamento sintomatico dell'osteoartrite dolorosa.

Ritiro dal commercio dei medicinali a base di rofecoxib

Comunicato stampa 2/2004

29/09/2004

L'Agenzia Italiana del Farmaco ha ricevuto in data 30 settembre 2004 dalla casa farmaceutica Merck Sharp & Dohme la comunicazione del ritiro volontario dal mercato mondiale dei medicinali a base di rofecoxib (in Italia Vioxx Arofexx Coxsil Dolcoxx Dolostop e Miraxx) a causa di un aumento del rischio di eventi cardiovascolari gravi, osservato nel corso di una recente sperimentazione clinica condotta per una indicazione terapeutica (poliposi recidivante in pazienti con storia di adenoma del colon-retto) diversa da quelle approvate a livello internazionale.