

FANS
Farmaci Anti-infiammatori
Non Steroidei

ANALGESICI NON-NARCOTICI, ANTIINFIAMMATORI (STEROIDEI E NON- STEROIDEI).

Farmaci antiinfiammatori non-steroidi (FANS)

Salicilati:

- 1) Acido acetilsalicilico (aspirina): 500 mg x 4/die
- 2) Acetilsalicilato di lisina (flectadol)
- 3) Diflunisal (dolobid)
- 4) Salicilamide (Urtosal)
- 5) Salicilamide/Propifenazone/Bromfeniramina/cafeina (exit)

Paraminofenoli:

- 1) Paracetamolo (tachipirina): non superare 7-8 gr/die
- 2) Paracetamolo/acetilsalicilato/cafeina (neo-cibalgina)
- 3) Paracetamolo/codeina (Lonarid)
- 4) Paracetamolo/Feprazone/Guaiafenesina (Fepramol)
- 5) Paracetamolo/Feprazone/Clorfenamina/norefedrina (Zerinol)

Pirazolonici:

- 1) Noramidopirina (Novalgina): 20-30 gtt x OS x4/die
- 2) Noramidopirina/Fenpiverina/pitofenone (Baralgina)
- 3) Noramidopirina/Butilbromuro di Joscina (Buscopan compositum)
- 4) Feprazone (Cibalgina)
- 5) Propilfenazone/Butalbitale/Caffeina (Optalidon)

Arilacetici:

- 1) Diclofenac (Voltaren): 1 cpr 50 mg x 2/die
- 2) Fentiazac (Flogene)
- 3) Felbinac (Dofinac)

Oxicam:

- 1) Piroxicam (Feldene)
- 2) Piroxicam beta-ciclodestrina (Cicladol)
- 3) Droxicam (Dobenam)

- 4) Cinnoxicam (Sinartrol)
- 5) Tenoxicam (Tilcotil)

Propionici:

- 1) Ketoprofene (Orudis)
- 2) Ibuprofene (Brufen): 400 mg x 2/die
- 3) Ibuprofene/Arginina (Faspic)
- 4) Naprossene (Naprosyn): 250 mg x 2/die
- 5) Naprossene/Piperazina (Numidan)
- 6) Fenbufene (Cinopal)
- 7) Flurbiprofene (Froben)
- 8) Furprofene (Dolex)
- 9) Acido Tiaprofenico (Surgamyl)
- 10) Metossibutropato (Benflogin)

Indolici:

- 1) Indometacina (Indoxen): 1 fl IM da 50 mg/die
- 2) Proglumetacina, Protacina (Proxil)
- 3) Acemetacina (Solart)
- 4) Sulindac (Clinoril)

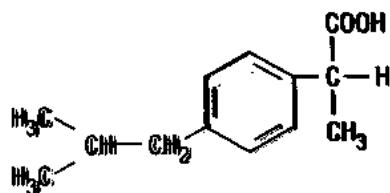
Antranilici:

- 1) Acido Flufenamico (Mobilisin): 5 cm di pomata x 3/die
- 2) Acido Meclofenamico (Ienidolor)
- 3) Acido Mefenamico (Lysalgo)
- 4) Acido Niflumico (Niflam)
- 5) Morniflumato (morniflu)

Vari:

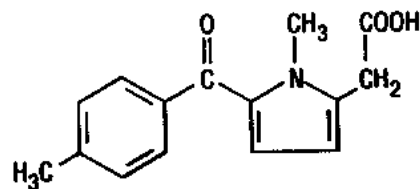
- 1) Nimesulide (Aulin): 1 cpr da 100 mg x 2/die
- 2) Benzidamina (tantum)

DERIVATI ACIDO PROPIONICO



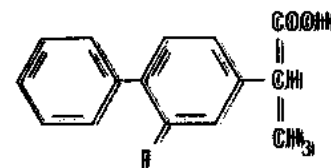
Ibuprofene

DERIVATI ACIDI PIRROLOALCANOICI



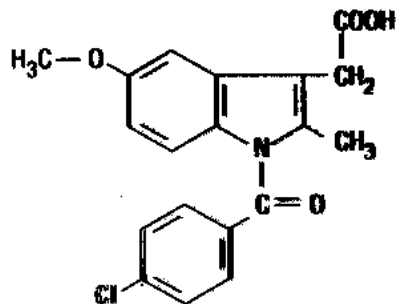
Tolmetin

DERIVATI ACIDI FENILALCANOICI



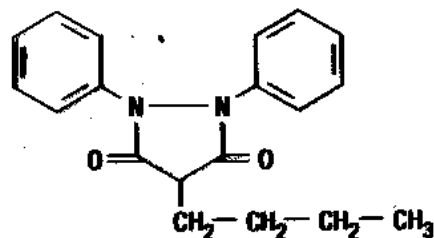
Flurbiprofene

DERIVATI INDOLICI



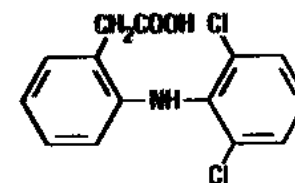
Indometacina

DERIVATI PIRAZOLICI



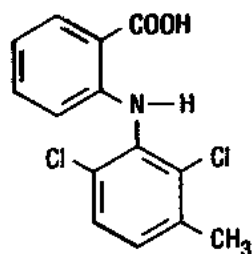
Fenilbutazone

DERIVATI ACIDI FENILACETICI



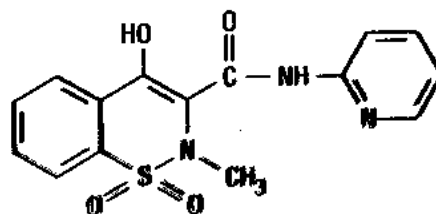
Diclofenac

CLASSE FENAMATI



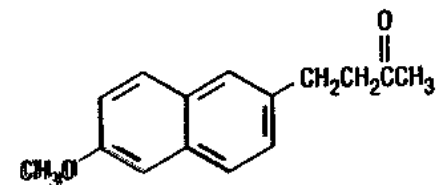
Acido meclotefnamico

OXICAMS



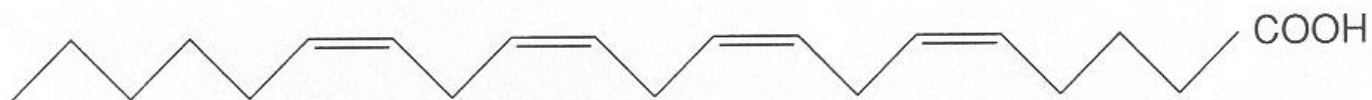
Piroxicam

PROFARMACO DELL'ACIDO NAFTILACETICO

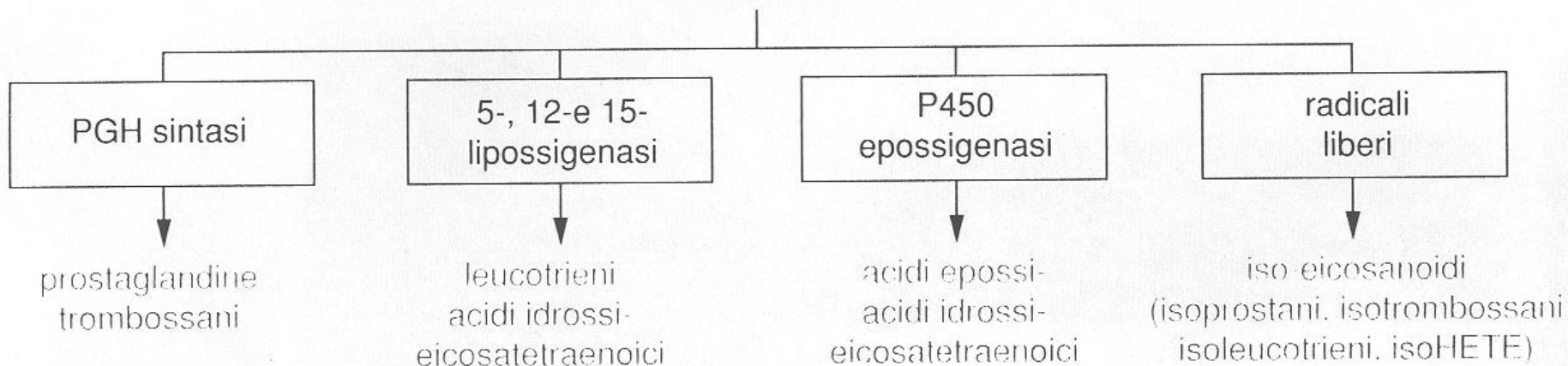


Nabumetone

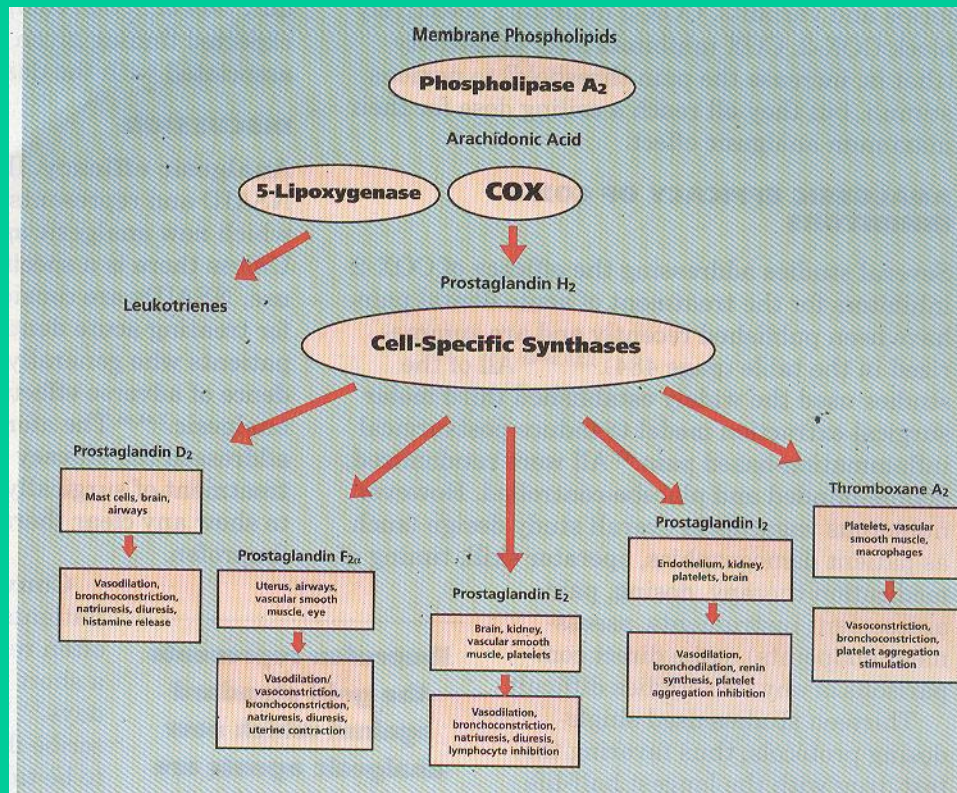
MECCANISMO D'AZIONE DEI FANS



acido arachidonico



MECCANISMO D'AZIONE DEI FANS



MECCANISMO D'AZIONE DEI FANS

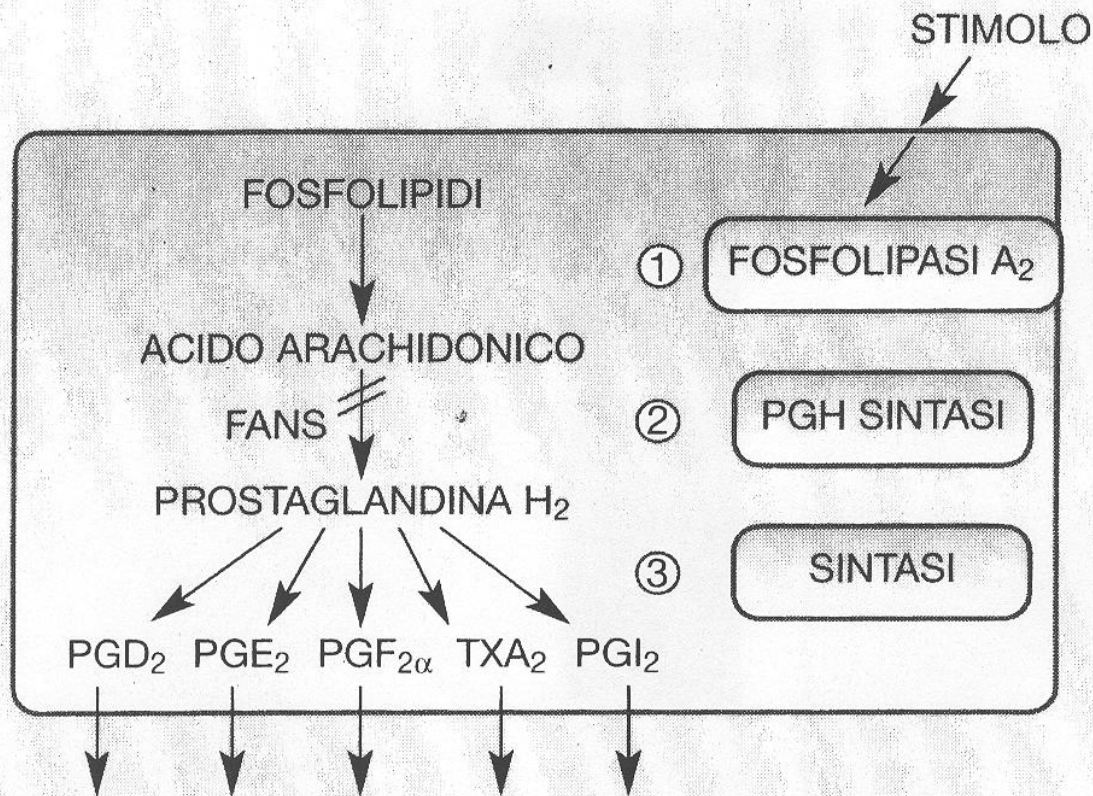


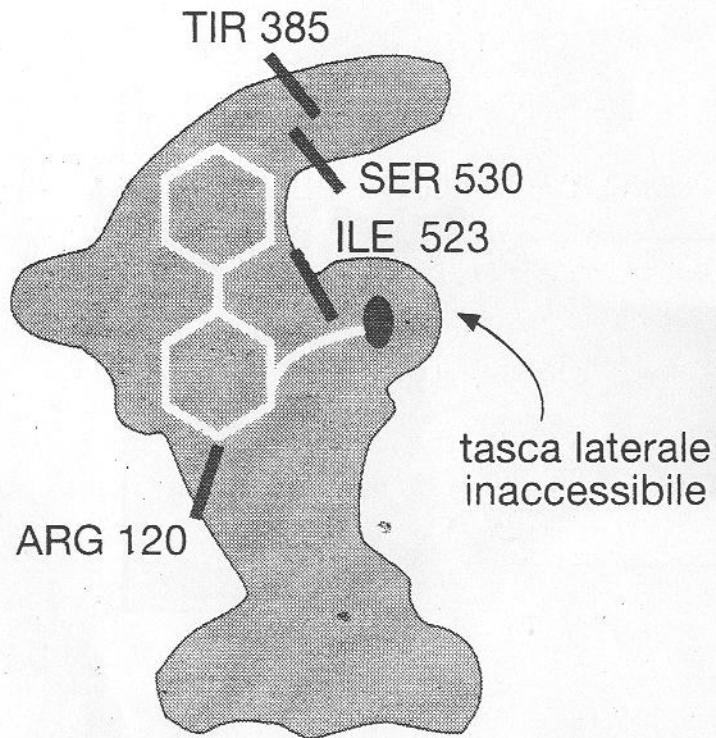
Fig. 1. La biosintesi dei prostanoidi avviene attraverso 3 fasi successive:

- ① l'idrolisi dell'acido arachidonico dai fosfolipidi di membrana attraverso l'azione dell'enzima fosfolipasi A₂;
- ② l'ossidazione dell'acido arachidonico a formare la prostaglandina (PG)H₂ per l'azione dei due isoenzimi della PGH sintasi;
- ③ la conversione della PGH₂ a formare i prostanoidi catalizzata da diverse sintasi.

CICLOSSIGENASI

COX-1

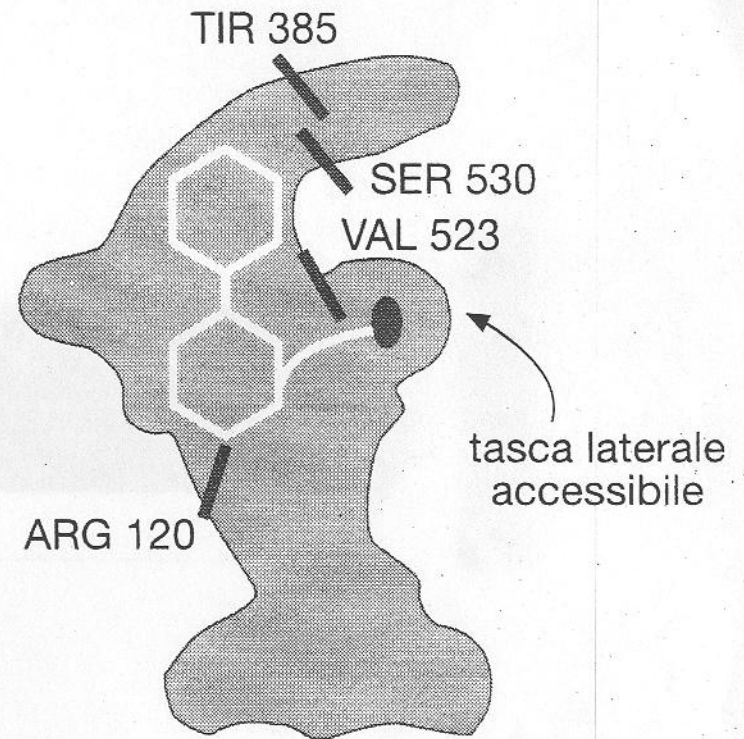
canale
ciclo-ossigenasico



Inibizione rapidamente reversibile

COX-2

canale
ciclo-ossigenasico



Inibizione lentamente reversibile
Tempo-dipendente

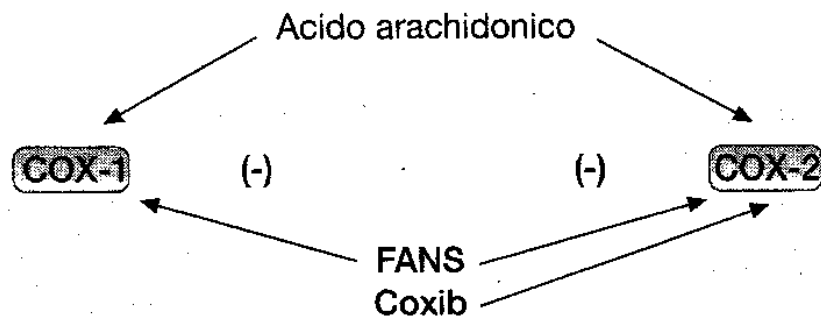
DIFFERENZE TRA COX-1 E COX-2

COX-1

- Cromosoma 9
- Espressione costitutiva: alta espressione nello stomaco, nel rene e nelle piastrine
- Può aumentare da 2 a 4 volte in risposta a stimoli infiammatori e mitogenici

COX-2

- Cromosoma 1⁶
- Espressione inducibile in risposta a stimoli infiammatori e mitogenici in numerosi tipi cellulari: monociti/macrofagi, sinoviociti, fibroblasti, cellule tumorali, cellule vascolari
- Espressione costitutiva in alcuni tessuti: rene, cervello, utero, vasi
- Può aumentare da 10 a 20 volte in risposta a stimoli infiammatori e mitogenici



Erosioni/Ulcere	← Mucosa gastrointestinale	Cellule infiammatorie	→ ↓ Infiammazione
↑ Emorragia	← Piastrine	Terminazioni nervose	→ Analgesia
↓ GFR/RBF	← Cortex renale	Polipi intestinali	→ ↓ Rischio di cancro del colon?
		Cellule tubulari renali	→ ↑ Ritenzione di sodio;
			↑ pressione sanguigna
		Cellule endoteliali vascolari	→ ↓ Produzione di PGI ₂

GFR = velocità di filtrazione glomerulare

RBF = flusso ematico renale

Fig. 3.1. Effetti farmacologici dovuti all'inibizione della COX-1 e della COX-2.

EFFETTI TERAPEUTICI

- DOLORE**
- FEBBRE**
- ANTIINFIAMMATORI**

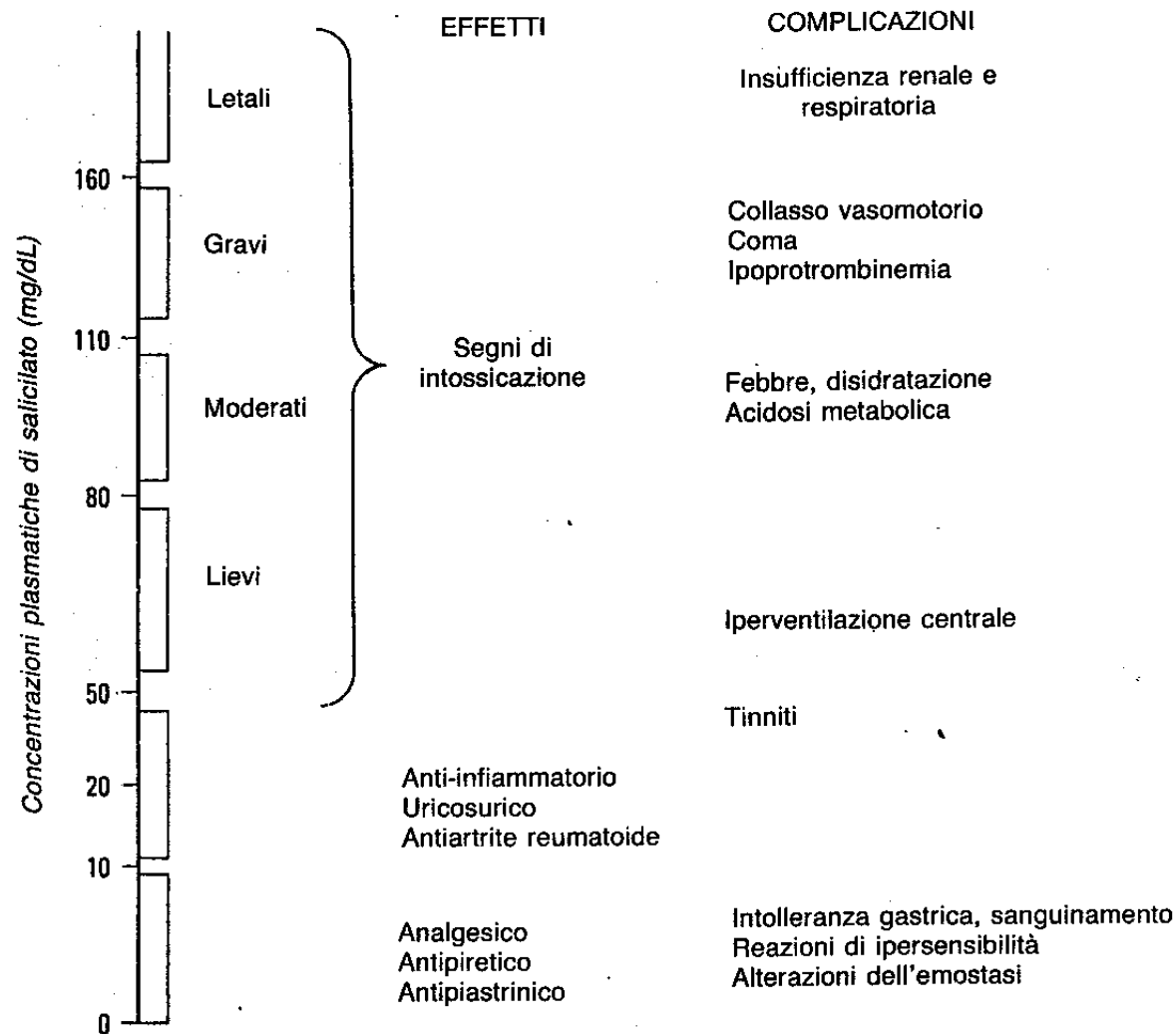


Figura 35-3. Rapporti approssiati fra i livelli plasmatici dei salicilati con la farmacodinamica e gli effetti collaterali. (Modificata e riprodotta, previo consenso, da Hollander J, McCarty D Jr: *Arthritis and Allied Conditions*. Lea & Febiger, 1972).

Tab. 36.4. Classificazione dei farmaci antinfiammatori non steroidei in base al meccanismo d'inibizione delle PGH-sintasi (Smith W. L. e DeWitt D. L., Semin Nephrol 15:179-194, 1995).

Classe I. Meccanismo competitivo semplice

Ibuprofene

Piroxicam

Sulindac solfuro

Naproxen

Acido-6 metossi-2-naftil acetico (6-MNA)

Acido flufenamico

Acido mefenamico



Classe II. Meccanismo competitivo tempo-dipendente, lentamente reversibile

Indometacina

Flurbiprofene

Acido meclofenamico

Diclofenac

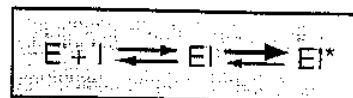
DuP 697

NS-398

L-745,337

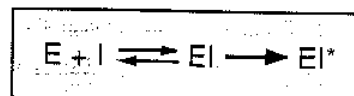
SC 58125

} inibitori selettivi
delle PGHS-2



Classe III. Meccanismo competitivo tempo-dipendente, irreversibile

Acido acetil salicilico

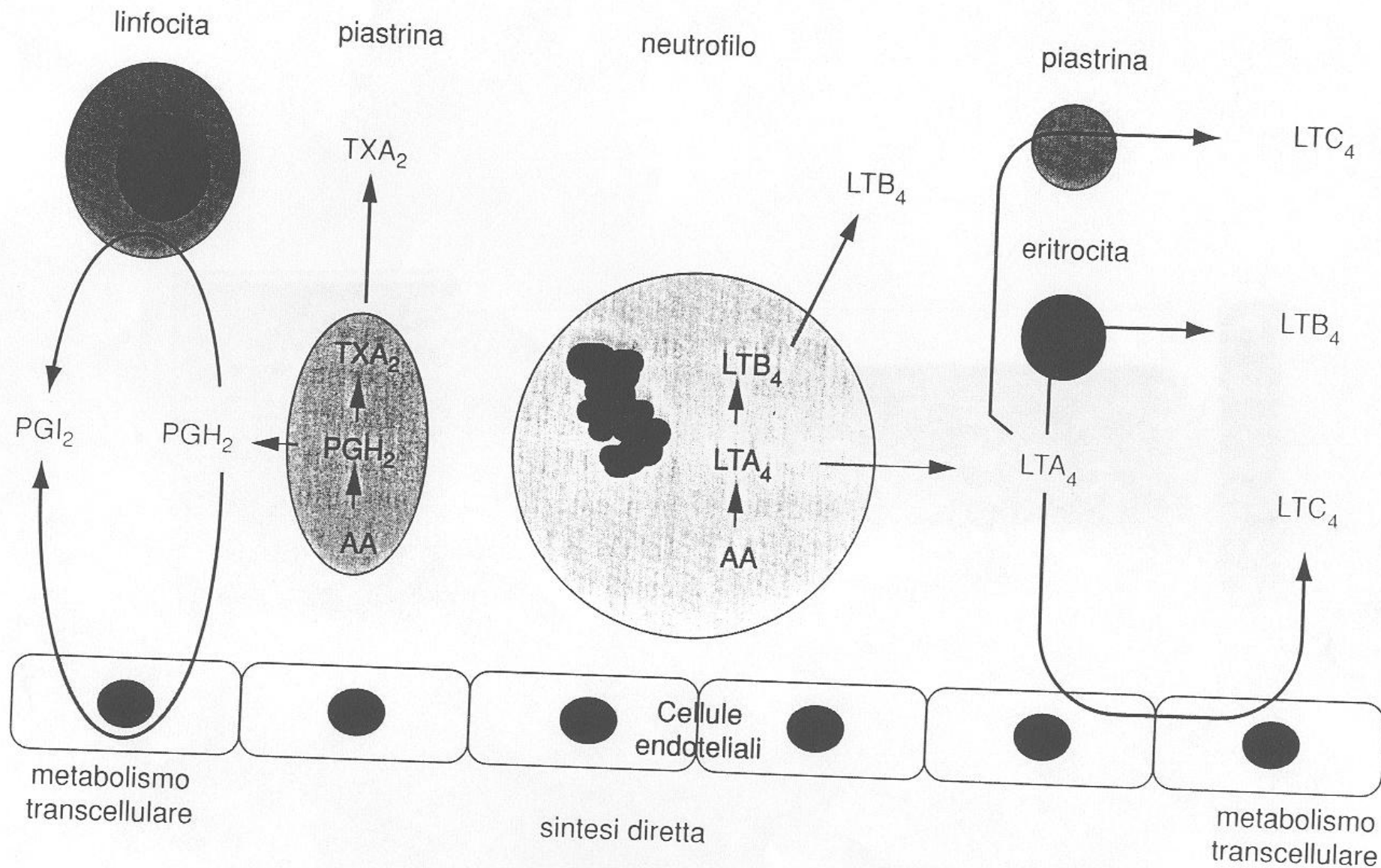


E = enzima

I = inibitore

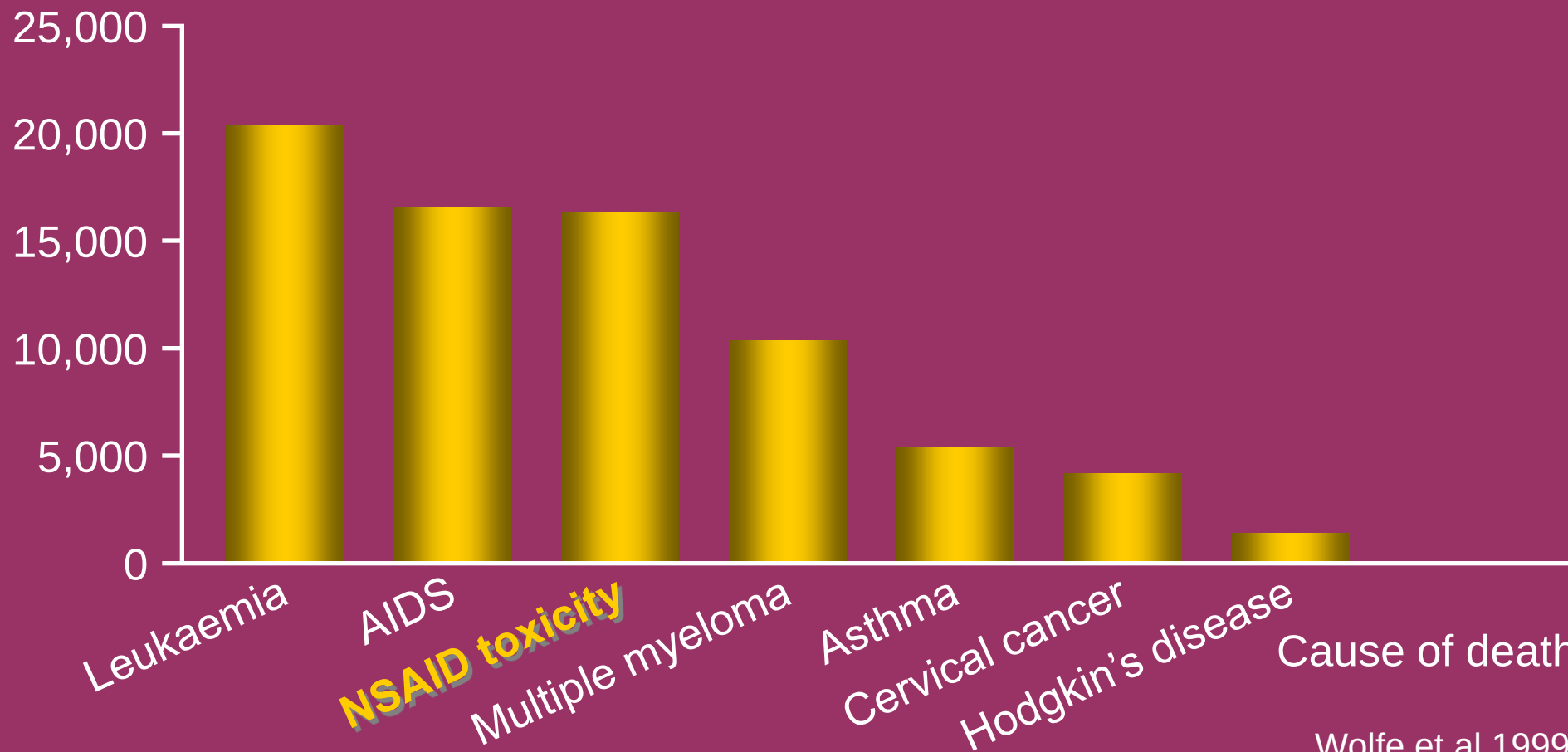
EI = complesso enzima-inibitore rapidamente reversibile

EI* = complesso enzima-inibitore lentamente reversibile o irreversibile



NSAID-associated deaths: the 'silent epidemic'

US mortality data for seven selected disorders in 1997
Number of deaths



Wolfe et al 1999

FANS – EFFETTI AVVERSI



DIPENDENTI DAL MECCANISMO D'AZIONE

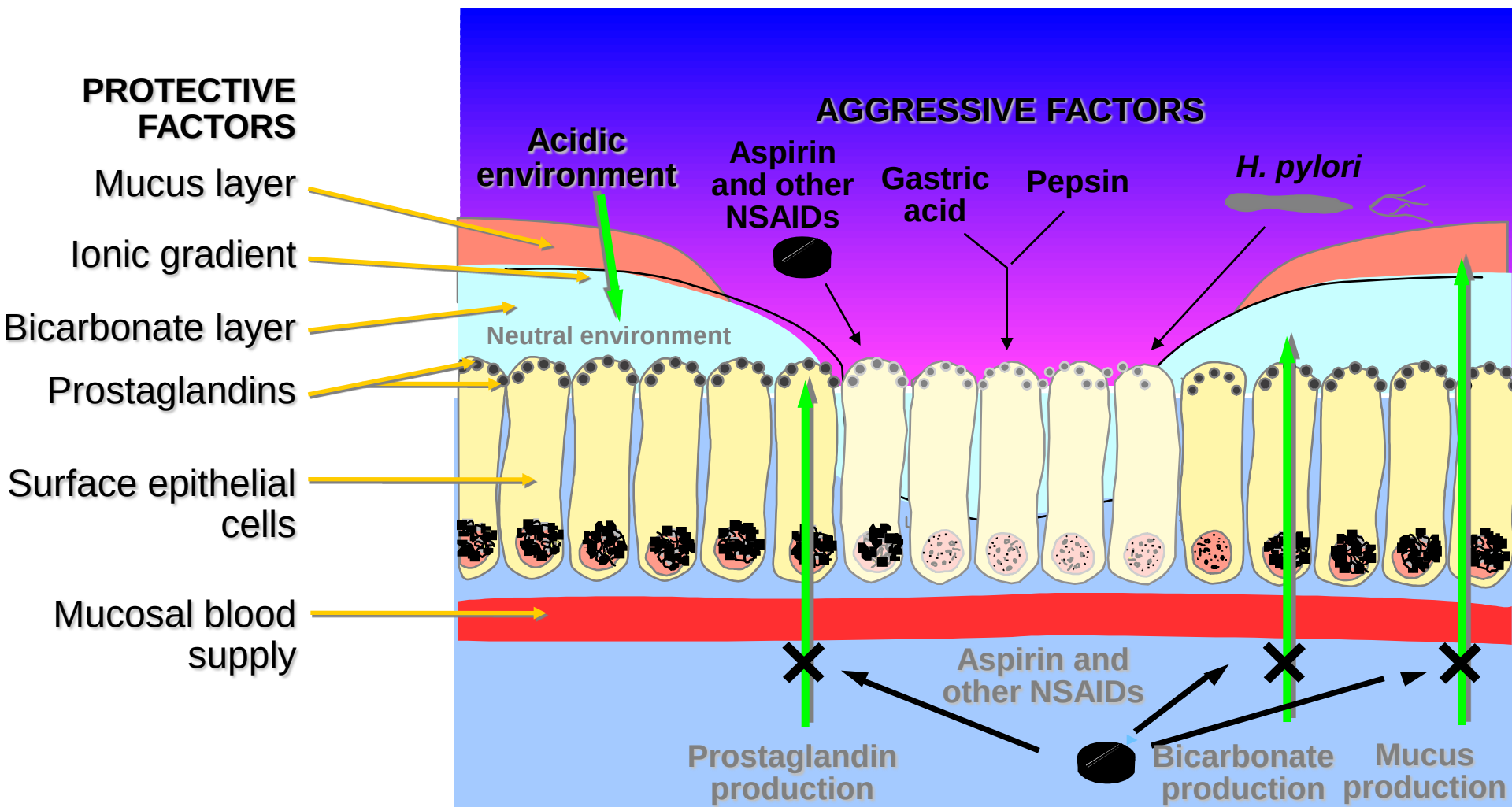
- ULCERAZIONE GASTROINTESTINALE
E INTOLLERANZA DIGESTIVA
- TOSSICITA' RENALE
- BLOCCO DELL'AGGREGAZIONE
PIASTRINICA

INDIPENDENTI DAL MECCANISMO D'AZIONE

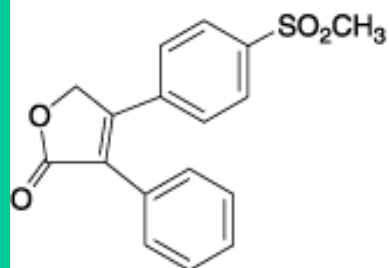
- REAZIONI ALLERGICHE
- TOSSICITA' MIDOLLARE
- TOSSICITA' EPATICA



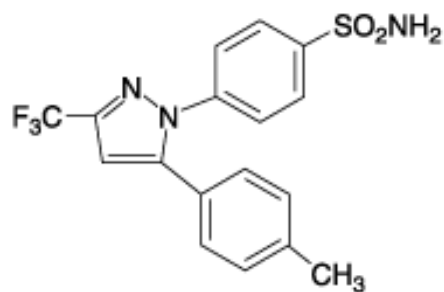
Gastric acid plays a central role in NSAID-associated gastroduodenal damage



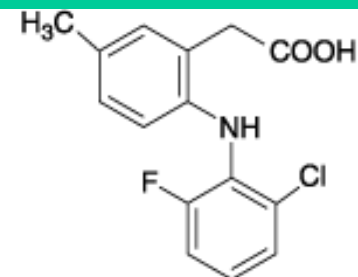
TIPI DIFFERENTI DI COXIB



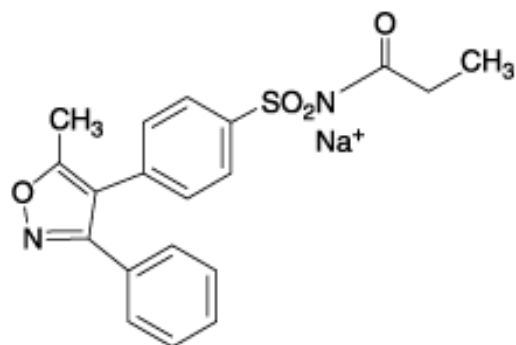
ROFECOXIB



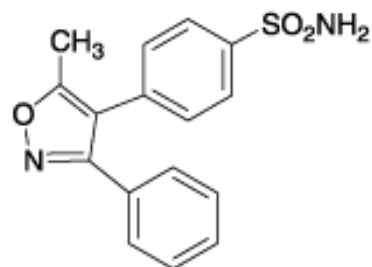
CELECOXIB



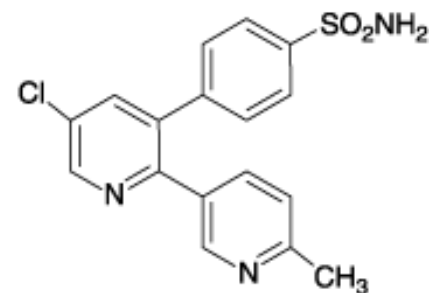
LUMARICOXIB



PARECOXIB



VALDECOXIB



ETORICOXIB

DOLORE

- LIEVE-MODERATO
- DOLORE POST-OPERATORIO
- DOLORE INFIAMMATORIO
- DOLORE MESTRUALE

FEBBRE

- MALATTIE MINORI NELL'ADULTO
- Tossicità: *Sindrome di Reye*
 - Encefalopatia
 - Disfunzione epatica
 - Infiltrazione grassa di fegato e altri visceri

MALATTIE ANTIINFIAMMATORIE

- DISORDINI MUSCOLOSCHELETRICI
 - Artrite Reumatoide
 - Artrite reumatoide giovanile (Aspirina, naproxene, tolmetin)
 - Osteoartrite
 - Spondilite Anchilosante
 - Gotta

ALTRI USI CLINICI

- PERVIETA' DEL DOTTO ARTERIOSO
- MASTOCITOSI SISTEMICA (aspirina, Ketoprofene)
- SINDROME DI BARTTER (Indometacina)
- CHEMIOPREVENZIONE DEL CANCRO (Sulindac, Celecoxib, Rofecoxib)
- TOLLERANZA ALLA NIACINA (aspirina)

SINDROME DI BARTTER

- Mutazione di $\text{Na}^+:\text{K}^+:2\text{Cl}^-$, Barttina, etc.
- Ipokaliemia, alcalosi metabolica ipocloremica, pressione sanguigna normale, iperplasia dell'apparato juxtaglomerulare del rene.
- Affaticamento, Debolezza muscolare, diarrea, disidratazione