

# L'UTILIZZO DEI FANS NELLA GESTIONE DELL'OSTEOARTROSI

## The use of NSAIDs in the management of osteoarthritis

Mattia Canella, Diego Maria Michele Fornasari

Scuola di specializzazione in Farmacologia e Tossicologia clinica, Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano

### Keywords

NSAIDs  
Side effects  
Interactions  
Osteoarthritis management

### Abstract

Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) are a heterogeneous group of analgesic, anti-inflammatory and antipyretic drugs, used to treat fever, pain, inflammation, to maintain fetal circulation and, for what concerns acetylsalicylic acid, for antithrombotic purposes.

NSAIDs are quickly absorbed after oral intake, have a poor solubility in water, are often widely bounded to plasmatic proteins, and largely distributed in the body. Almost all NSAIDs have hepatic metabolism and renal excretion.

NSAIDs, through an action on COX enzyme, inhibit prostaglandins production. They can be classified according to their chemical structure, their half-life, or their selectivity on COX isoform.

Side effects due to NSAIDs use usually affect kidney, blood vessels and gastrointestinal system. Interactions between NSAIDs and other drugs, and between aspirin and other NSAIDs, are documented.

Osteoarthritis are one of the leading causes of disability in adults and elderly people in the world. The aims of the treatment are to obtain the reduction of the pain intensity, to improve the function of the articulation and to improve the quality of life, through a combination of pharmacological and non-pharmacological treatments. NSAIDs are recommended as first-line drug therapy. For a correct use of NSAIDs is needed to consider several factors, concerning both the patient and the drug. The gold standard for the physician should be to obtain a good benefit/risk ratio.

## Introduzione

*I FANS, in particolare per le loro caratteristiche analgesiche e antinfiammatorie, sono tra i farmaci più prescritti e più utilizzati al mondo, grazie anche al loro buon profilo di sicurezza.*

I Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) sono un gruppo eterogeneo di farmaci con proprietà comuni analgesiche, antinfiammatorie e antipiretiche, e sono tra i farmaci più usati nel mondo [1]. Sono disponibili sia sotto prescrizione che da banco, e comprendono formulazioni orali, parenterali e topiche [2].

Sono comunemente usati per trattare la febbre, il dolore, l'infiammazione in malattie come l'artrite reumatoide o l'osteoartrosi [3], per il mantenimento della circolazione fetale e, per quanto riguarda l'acido acetilsalicilico, a scopo antitrombotico [4].

## Caratteristiche farmacologiche dei FANS

### Farmacocinetica

*I FANS condividono caratteristiche farmacocinetiche simili, con variabilità più spiccate per quel che riguarda l'emivita. A livello farmacodinamico agiscono inibendo la produzione delle prostaglandine da parte dell'enzima COX. È importante considerare i possibili effetti collaterali e le interazioni con altri farmaci.*

I FANS sono assorbiti rapidamente dopo assunzione orale, e i picchi delle concentrazioni plasmatiche sono raggiunti in 2-3 ore. Hanno una scarsa solubilità in acqua. L'assunzione di cibo potrebbe ritardare l'assorbimento e la disponibilità sistemica (come con il fenoprofene e il sulindac). Anche gli antiacidi, comunemente prescritti ai pazienti in terapia con i FANS, possono ritardare in maniera variabile l'assorbimento [4]. La maggior parte dei FANS è ampiamente legata (95-99%) alle proteine plasmatiche, solitamente l'albumina. Tutte le condizioni che alterano la concentrazione delle proteine plasmatiche potrebbero portare a un aumento della frazione libera di farmaco, con potenziali effetti tossici.

La maggior parte dei FANS è inoltre distribuita ampiamente attraverso il corpo e penetra rapidamente attraverso le articolazioni, raggiungendo concentrazioni nel liquido

Corrispondenza: Mattia Canella. E-mail: [mattia.canella.2@gmail.com](mailto:mattia.canella.2@gmail.com)

sinoviale intorno alla metà di quelle plasmatiche (esempi sono ibuprofene, naprossene, piroxicam, diclofenac).

Quasi tutti i FANS raggiungono concentrazioni nel sistema nervoso centrale (SNC) tali da avere un effetto analgesico centrale. Il celecoxib è particolarmente lipofilo e raggiunge rapidamente il SNC.

Per quanto riguarda i FANS ad uso topico, il trasporto diretto all'interno del tessuto infiammato e delle articolazioni pare essere minimo, e le concentrazioni rilevabili nel liquido sinoviale di alcuni farmaci, come il diclofenac, dopo l'applicazione topica, sono primariamente ottenute attraverso l'assorbimento dermico e il passaggio alla circolazione sistemica [4].

La maggior parte dei FANS va incontro ad una biotrasformazione epatica e a una escrezione renale [4].

I *pathway* di eliminazione spesso consistono in ossidazione e idrossilazione. Variazioni genetiche negli enzimi maggiormente coinvolti nella metabolizzazione, e variazioni nella composizione del microbiota intestinale, possono contribuire alla variabilità del metabolismo e dell'eliminazione dei FANS [4].

Le emivite dei FANS sono variabili (**Tabella 1**), e in base a ciò possono essere suddivisi in:

- *Short-acting*, farmaci con emivita <6 ore. Esempi sono ibuprofene e diclofenac, che hanno un  $t/2$  di 1-4 h.
- *Long-acting*, farmaci con emivita  $\geq 6$  ore. Esempi sono il naprossene (9-25 ore) e il celecoxib [1, 3, 4].

**Tabella 1** Classificazione dei principali FANS sulla base dell'emivita [4].

FANS <i>short acting</i> (emivita <6 h)		FANS <i>long acting</i> (emivita $\geq 6$ h)	
Ibuprofene	2-4 h	Nabumetone	19-26 h
Diclofenac	1,2-2 h	Sulindac	7 h
Tolmetin	5 h	Diflunisal	8-12 h
Acetilsalicilato	2-3 h	Celecoxib	11,2 h
Ketoprofene	0,9-3,3 h	Naprossene	9-25 h
Ketorolac	4-6 h	Flurbiprofene	7,5 h
Acido mefanemico	2-4 h	Meloxicam	15-20 h
Indometacina	2 h	Piroxicam	~ 50 h
Fenoprofene	2,5-3 h	Etodolac	7 h
Meclofenamato	0,8-2,1 h	Ossaprozina	41-55 h

## Farmacodinamica e selettività

I principali effetti terapeutici dei FANS derivano dalla loro abilità nell'inibire la produzione delle prostaglandine (PG), tramite l'inibizione dell'enzima COX [4].

Le prostaglandine sono prodotte a partire dall'acido arachidonico (AA) [3], e quelle di interesse farmacologico sono: prostaglandina E2 (PGE2), prostaciclina (PGI2), prostaglandina D2 (PGD2), prostaglandina F2 (PGF2), trombossano (TXA2) [5].

A livello vascolare, PGE2 e PGI2 esercitano un'azione vasodilatatrice, permettendo un adeguato flusso alla mucosa gastrica (gastroprotezione), e ai reni (mantenimento GFR e protezione parenchima renale) [3, 5, 6]. In condizioni infiammatorie, contribuiscono alla formazione di edemi. PGE2 e PGI2, inoltre, mediano le risposte nocicettive periferiche, e alti livelli di PGE2 causano la febbre [3].

TXA2 e PGI2 esercitano un ruolo importante nell'ambito dell'emostasi. TXA2 è sintetizzato principalmente nelle piastrine, e porta ad aggregazione piastrinica, vasocostrizione e proliferazione della muscolatura liscia. PGI2, al contrario, è sintetizzata principalmente nelle cellule endoteliali vascolari ed è implicata nell'inibizione dell'aggregazione piastrinica nella vasodilatazione e ha effetti antiproliferativi [7].

A livello renale, oltre all'azione vasodilatatrice di PGE2 e PGI2 vista in precedenza, PGE2 (considerata una prostaglandina tubulare) stimola la natriuresi e la diuresi, attraverso la stimolazione di recettori tubulari, mentre considerata un prostanoid vascolare stimola le cellule juxtaglomerulari a rilasciare renina e di conseguenza aldosterone, promuovendo la ritenzione di sodio [8].

L'effetto antiinfiammatorio ed analgesico dei FANS è dato dall'inibizione della produzione di PGI<sub>2</sub> e PGE<sub>2</sub>, mentre l'effetto antipiretico è dato dall'inibizione della produzione della sola PGE<sub>2</sub> [3].

COX ha due isoforme conosciute. COX-1 è associato principalmente, ma non esclusivamente, alla TXA<sub>2</sub> sintasi, alla PGF sintasi, e alla PGE sintasi citosolica [5]. È costitutivamente espresso e catalizza la produzione di prostaglandine coinvolte in numerose funzioni fisiologiche [1]. È l'unica isoforma espressa nelle piastrine [3].

COX-2 d'altro canto si associa più frequentemente alla PGI sintasi e alla PGE sintasi microsomale [5]. Si trova in molti tessuti, ma la sua espressione è molto ristretta in normali condizioni [3], mentre può essere indotta da citochine, ormoni, fattori di crescita, ipossia e altri mediatori [1, 5, 3].

La situazione in ogni caso è più complessa, ed entrambi gli enzimi contribuiscono alla generazione dei prostanoidi e al loro rilascio durante l'infiammazione [5].

In base alla selettività dell'enzima inibito, i FANS possono essere suddivisi in (**Tabella 2**):

- **Inibitori selettivi di COX-1**, come l'aspirina a basse dosi, che viene infatti utilizzata in medicina cardiovascolare come inibitore dell'aggregazione piastrinica [9].
- **Inibitori non selettivi di entrambi gli enzimi** (selettività per COX-2 <5 volte maggiore)
  - Inibitori deboli, come salicilato di sodio e nabumetone [3].
  - Inibitori completi, come ibuprofene, diclofenac, aspirina ad alte dosi, piroxicam, naprossene, ketoprofene, flurbiprofene, acido mefanemico, aceclofenac, tenoxicam, ketorolac, indometacina [3, 10].
- **Inibitori preferenziali di COX-2** (selettività per COX-2 dalle 5 alle 50 volte maggiore). Esempi sono celecoxib, meloxicam, nimesulide, etodolac [3].
- **Inibitori selettivi di COX-2** (selettività per COX-2 >50 volte maggiore). Esempi sono, in ordine dal più selettivo al meno selettivo, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib, parecoxib [3, 10, 11].

**Tabella 2** Classificazione molecolare e in base alla selettività su COX dei FANS.

	<b>Inibitori selettivi di COX-1</b>	<b>Inibitori non selettivi di entrambi gli enzimi</b>	<b>Inibitori preferenziali di COX-2</b>	<b>Inibitori selettivi di COX-2</b>
Salicilati	Aspirina a basse dosi	Aspirina Diflunisal Salicilato di sodio		
Derivati dell'acido acetico		Indometacina Ketorolac Diclofenac Aceclofenac Nabumetone Sulindac Tolmetin	Etodolac	
Fenamati		Acido mefanemico Acido flufenamico Meclofenamato		
Derivati dell'acido propionico		Ibuprofene Naprossene Flurbiprofene Ketoprofene Fenoprofene Ossaprozina		
Derivati dell'acido enolico		Piroxicam Tenoxicam	Meloxicam	
Diaril-eterociclici			Celecoxib	Rofecoxib Etoricoxib Valdecoxib Parecoxib
Altri		Fenazone Dipirone	Nimesulide	

## Effetti avversi

L'inibizione delle prostaglandine porta ad un ampio ventaglio di effetti collaterali, che comprendono tossicità renale, eventi cardiovascolari, ipertensione, complicazioni gastrointestinali [3]. La maggior parte dei pazienti che assume dosi terapeutiche di questi farmaci, per brevi periodi, di solito le tollera bene. Nei trattamenti di lunga

durata però, e in presenza di comorbidità, il rischio di effetti avversi (EA) aumenta, soprattutto nei pazienti più anziani [1].

Lo sviluppo di inibitori selettivi di COX-2 ha offerto la possibilità di avere la stessa efficacia dei FANS classici, ma senza la lesività gastrica tipicamente associata all'inibizione di COX-1. In ogni caso, l'ipotesi iniziale di un dualismo tra COX-1 e COX-2 non è completamente vera: i nuovi farmaci selettivi riducono ma non eliminano gli effetti collaterali gastrointestinali, e sono correlati ad un aumento di effetti collaterali cardiovascolari [3].

Le reazioni avverse ai FANS possono essere di tipo A o di tipo B. Le **reazioni di tipo A** rappresentano la maggior parte delle reazioni avverse (85-90%) [12]. Queste reazioni sono prevedibili perché sono correlate all'azione farmacologica del farmaco. Possono avvenire in soggetti sani che assumono dosi sufficientemente alte di farmaco. Queste reazioni tendono ad avere bassa morbilità e mortalità e in alcuni casi possono essere gestite con la riduzione della dose del farmaco [13]. I tre apparati fondamentalmente colpiti sono il gastrointestinale, epato-renale e cardiovascolare [3]. Le **reazioni di tipo B** sono più rare (10-15%). Sono imprevedibili, non dose-dipendenti, associate ad alta mortalità, e avvengono in pazienti suscettibili [12, 13]. Possono essere dovute a una esagerata sensibilità a tossicità conosciute del farmaco, a reazioni idiosincratice, o a reazioni di ipersensibilità [12].

#### EA gastrointestinali

I FANS causano danno mucosale attraverso l'inibizione della COX-1 e la successiva riduzione delle prostaglandine mucosali citoprotettive, a livello dello stomaco e del piccolo intestino [14].

Una storia passata di eventi gastrointestinali, comorbidità, età superiore a 60 anni, numero, tipo e dose del FANS usato, uso contemporaneo di corticosteroidi, anticoagulanti o SSRI aumentano il rischio di questi effetti [15, 16].

I più comuni effetti collaterali gastrointestinali dei FANS (un terzo dei pazienti) sono eventi moderati come dispepsia, bruciore di stomaco, reflusso gastroesofageo, nausea. La maggior parte di questi effetti avversi è limitata al tratto gastrointestinale superiore. Sono effetti subito rilevabili dal paziente e subito diagnosticati dal clinico [14, 17].

Gli effetti tossici meno frequenti ma potenzialmente più seri avvengono soprattutto nel segmento più distale del tratto gastrointestinale e non sono subito rilevabili [17]. Si tratta di erosioni mucosali poco profonde e ulcerazioni, che possono risultare poi in sanguinamenti con successive anemia e carenza di ferro [14, 17]. Il sanguinamento delle ulcere è dato sia dal danno diretto mucosale dei FANS, sia dalla propensione al sanguinamento che danno questi farmaci [16]. L'ulcerazione profonda può complicarsi in perforazione. L'infiammazione cronica secondaria a questi danni può raramente risultare in un'ostruzione del piccolo intestino da formazione diaframmatica [14].

L'utilizzo a lungo termine dei FANS porta a un incremento del contenuto intestinale di batteri GRAM-, e l'eccessiva crescita batterica nel piccolo intestino può portare alla soppressione della secrezione gastrica. L'uso concomitante di PPI può peggiorare il corso dell'enteropatia da FANS [15].

I pazienti con un trattamento a base di FANS in corso per osteoartriti e artrite reumatoide sono dal 15% al 20% più prone all'incidenza di ulcera peptica [10]. Complicazioni di ulcere peptiche gastroduodenali avvengono fino a 5 volte più frequentemente tra chi consuma FANS [14].

Il rischio relativo di sanguinamento o perforazione del tratto gastrointestinale superiore dipende dal tipo di FANS. Gli inibitori selettivi di COX-2 sono meno tossici a livello del tratto gastrointestinale rispetto ai FANS non selettivi, con l'ibuprofene generalmente più sicuro (RR 2,7), mentre più dannosi sono il diclofenac (RR 4,0) o il naprossene (RR 5,6) [14]. Indometacina, ketoprofene e piroxicam sembrano avere la più alta prevalenza di effetti avversi gastrici [10].

#### EA epatici

L'incidenza di danno epatico acuto aumenta tra chi fa uso di FANS. Questo effetto può aumentare con il concomitante uso di medicinali epatotossici. La maggior parte dei casi è moderata e asintomatica, con il fegato che ritorna a uno stato fisiologico alla

cessazione del trattamento [10]. Questi farmaci sono responsabili di circa il 10% di tutti i casi di epatotossicità farmaco-indotta [3].

#### EA renali

Si stima che l'1-5% degli utilizzatori di FANS potrebbe sviluppare effetti avversi renali [17]. L'utilizzo dei FANS può provocare insufficienza renale acuta (IRA) attraverso la riduzione del flusso renale (con conseguente diminuzione del GFR e aumentato rischio ischemico-infiammatorio), riduzione dell'escrezione di sodio e acqua (con conseguente ritenzione sodio, edemi, ipertensione), riduzione della stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (con conseguenti disordini elettrolitici) [8, 9, 17, 18]. Le conseguenze possono essere diverse: necrosi papillare renale, nefrite interstiziale acuta, iperkaliemia, ipertensione e disordini metabolici. I pazienti che presentano già condizioni di questo tipo e che assumono FANS sono più vulnerabili a sviluppare nefrotossicità [8, 17]. Anche se rara, i FANS possono causare insufficienza renale cronica (IRC) secondaria alla nefrite interstiziale o alla necrosi papillare. Sembra che una storia di continue IRA renda i pazienti più prone allo sviluppo di IRC [17]. Una proteinuria da sindrome nefrosica è riportata in circa l'80% dei pazienti, ed è in particolare associata a fenoprofene, naprossene e ibuprofene [8].

L'IRA FANS-mediata è comunque una condizione rara, ma alcuni fattori ne aumentano l'incidenza, come età avanzata, comorbidità, ipertensione arteriosa sistemica, e tutte le patologie che portano a una diminuzione del volume effettivo arterioso, come la sindrome nefrosica con un alto livello di proteinuria, cirrosi epatica, scompenso cardiaco e nefrite lupica [8].

È stato ipotizzato che la ritenzione acuta di sodio causata dai FANS sia mediata in particolare dall'inibizione di COX-2, mentre il calo della GFR sia dovuto all'inibizione di COX-1. Perciò i FANS con pochi o nessun effetto sulla COX-2, come l'aspirina a basse dosi, causano raramente ritenzione di sodio e la conseguente ipertensione.

I FANS possono ridurre la risposta ai diuretici di circa il 20%, in particolare i diuretici dell'ansa, e questo effetto potrebbe essere più comunemente evidente nei pazienti con ritenzione cronica di sodio, come chi soffre di scompenso cardiaco congestizio. Alcune evidenze mostrano un minore potenziale nefrotossico per basse dosi di FANS non selettivi, come acido acetilsalicilico e ibuprofene, rispetto agli inibitori selettivi di COX-2 [8].

#### EA cardiovascolari

Sia gli inibitori selettivi che non selettivi di COX sono stati associati ad aumentato rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare [11]. Il termine "cardiotossicità" è in realtà impreciso. Fa riferimento a due meccanismi non legati a una effettiva tossicità a livello del miocardio: un meccanismo è un effetto farmacologico diretto a livello renale, e l'altro è un effetto sull'endotelio [19].

Come visto in precedenza, l'inibizione delle prostaglandine a livello renale può causare un quadro di ipertensione. Il risultato può essere anche un aumentato rischio di emorragia intracranica. L'effetto di questi farmaci è cumulativo nel tempo e dipende da dose e durata del trattamento, e interagisce con altri fattori di rischio [19].

Il principale problema a livello cardiovascolare con i FANS è però quello di un aumentato rischio di eventi coronarici, come sospettato per la prima volta dal trial VIGOR [19]. Tutti i FANS, inibendo la COX-2 endoteliale, aumentano il rischio cardiovascolare e il rischio è probabilmente correlato all'entità dell'inibizione della COX-2, che è a sua volta correlata alla potenza del FANS e alle dosi utilizzate. L'ipotesi che gli inibitori non selettivi presentino un rischio cardiovascolare ridotto, per la concomitante inibizione della COX-1 e i conseguenti effetti antiplastrinici, non solo non trova riscontro negli studi clinici, ma è sostanzialmente priva di razionale farmacologico. Infatti, l'inibizione della COX-1 piastrinica deve essere del 95% ed essere protratta nel tempo, affinché la inibizione della produzione di TXA2 sia clinicamente significativa [20]. Non esiste nessun FANS in grado di produrre tale inibizione, con l'eccezione dell'acido acetilsalicilico, in virtù del suo legame irreversibile con la COX-1. Ne consegue che l'acido acetilsalicilico è l'unico FANS con attività antitrombotica, che il rischio di sanguinamento con i FANS, con l'esclusione del tasto gastroenterico, andrebbe riconsiderato, e che non esistono i cosiddetti "FANS bilanciati".

Una eccezione è rappresentata dal naprossene che sembra essere il FANS con il minore rischio cardiovascolare. Ciò potrebbe essere dovuto ad almeno due fattori, rispettivamente di natura farmacocinetica e farmacodinamica:

- 1) la lunga emivita e l'uso di determinati dosaggi consentirebbero al naprossene di inibire la COX-1 per lunghi periodi di tempo, "quasi" come l'acido acetilsalicilico;
- 2) la bassissima potenza con la quale il naprossene inibisce la COX-2 endoteliale [21].

Molti studi hanno mostrato come il naprossene sia però associato a un più alto rischio di sanguinamento gastrointestinale rispetto agli altri FANS [11]. Questo è ovviamente correlato alla prolungata inibizione della COX-1 gastrica [21].

#### Reazioni di tipo B

La sensibilità esagerata a effetti tossici conosciuti risulta da una proprietà farmacologica del farmaco conosciuta e prevedibile, ma in questo caso la tossicità avviene dopo l'esposizione a una concentrazione del farmaco bassa o sub-terapeutica, probabilmente a causa di un alterato metabolismo del farmaco o di una incrementata sensibilità al farmaco a livello degli organi bersaglio. Un esempio è la comparsa di acufene dopo una singola dose di acido acetilsalicilico [12].

Le reazioni idiosincratice sono spesso relative a un singolo farmaco, ma non collegate alle sue proprietà farmacologiche. Esempi di queste reazioni sono eritema fisso da farmaci, sindrome di Stevens-Johnson, necrosi epidermica tossica, eritema nodoso, polmoniti da ipersensibilità, meningite asettica, nefrite interstiziale, vasculite leucocitoclastica bollosa [12].

Le reazioni di ipersensibilità possono generalmente essere classificate in reazioni a esordio acuto (entro 24 ore dall'esposizione al farmaco) e reazioni a esordio tardivo (dopo 24 ore dall'esposizione al farmaco).

Le reazioni a esordio acuto possono essere non-immunomediate o immunomediate [12, 22].

ASA e ibuprofene sono i farmaci che causano più di altri reazioni di ipersensibilità [23]. Le reazioni non-immunologiche rappresentano la maggioranza tra tutte le reazioni di ipersensibilità. I pazienti con questo tipo di reazioni si presentano quasi sempre con una storia di reazioni a diversi FANS, inclusi quelli con diversa struttura chimica. Le reazioni immunologiche, invece, consistono nella reazione a un singolo FANS, con l'eventuale eccezione di quelli con una struttura chimica simile [12].

### Classificazione molecolare

I FANS sono classificati anche in base alla loro struttura chimica (**Tabella 2**). Li suddividiamo in:

- Salicilati (aspirina, diflunisal).
- Derivati dell'acido acetico (indometacina, sulindac, etolodac, tolmetin, ketorolac, diclofenac, aceclofenac, nabumetone).
- Fenamati (acido mefanemico, meclofenamato, acido flufenamico).
- Derivati dell'acido propionico (ibuprofene, naprossene, fenoprofene, flurbiprofene, oxaprozin, ketoprofene).
- Derivati dell'acido enolico (piroxicam, meloxicam, tenoxicam).
- Diaril-eterociclici (celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib).
- Altri (nimesulide, fenazone, dipirone) [4, 24-27].

Esistono quindi innumerevoli molecole, appartenenti a varie categorie molecolari, con una maggiore o minore selettività, e con una maggiore o minore potenza. Le caratteristiche farmacocinetiche sono invece, come visto, abbastanza simili tra loro, con l'unica eccezione dell'emivita, un importante fattore nella scelta del farmaco e della posologia. Oltre a queste caratteristiche, bisogna considerare che la risposta dei pazienti ai FANS varia, e, se un paziente non risponde a un FANS, un altro FANS potrebbe risultare maggiormente efficace [6].

## Interazioni

### *Interferenze tra FANS e aspirina*

L'aspirina a basse dosi è spesso co-somministrata con altri FANS o paracetamolo in caso di comorbidità cardiovascolari e reumatologiche infiammatorie [28].

L'uso concomitante di aspirina a basse dosi e altri FANS può aumentare l'incidenza o la severità degli effetti avversi [2]. Studi epidemiologici hanno infatti rivelato che questa combinazione aumenta significativamente la probabilità di effetti avversi gastrointestinali rispetto all'uso singolo di uno di questi FANS [29]. Questo fatto è stato inequivocabilmente dimostrato con l'utilizzo di ibuprofene e di naprossene [4].

Un altro problema sorge dal fatto che alcuni FANS legano in maniera competitiva gli stessi siti di legame sulla COX-1 dell'aspirina, interferendo con il suo meccanismo [2] e portando ad aumentato rischio di trombosi e relative complicazioni [30].

L'affinità a COX-1 definisce come e quanto ampiamente un FANS possa interferire con il meccanismo d'azione dell'aspirina. L'inibizione competitiva della COX piastrinica può essere dose-dipendente e varia a seconda del FANS [2] (**Tabella 3**).

Studi hanno riportato un'abolizione quasi completa dell'attività dell'aspirina, in vivo, da parte dell'acido flufenamico e nimesulide. L'ossaprozina e il dipirone interferiscono ma meno potentemente [28]. Altri farmaci per i quali è stata notata interazione sono indometacina, acido mefanemico e fenazone [2].

Al contrario ketorolac, diclofenac, ketoprofene, etoricoxib e meloxicam non interferiscono con l'aspirina. Alcuni studi sottolineano che neanche il paracetamolo vi interferisce [2, 28, 31].

Esiste però una ragguardevole quantità di dati contrastanti su alcuni farmaci.

Il celecoxib, per esempio, interferisce con l'aspirina in vitro e in vivo, ma non interferisce con l'aspirina a basse dosi nei pazienti con osteoartrite [28]. La sua azione di interferenza potrebbe essere quindi malattia-specifica [2].

Anche per il sulindac e il rofecoxib esiste letteratura contrastante [2]. Quest'ultimo non diminuisce l'effetto cardioprotettivo dell'aspirina [31], a meno che non sia assunto prima di quest'ultima e non in contemporanea [30].

Alcuni studi considerano l'ibuprofene e il naprossene come inibitori dell'attività dell'aspirina [2, 28], ma varie evidenze supportano l'assenza di tale interferenza [31].

**Tabella 3** Sommario dei dati raccolti su vari FANS e paracetamolo quando usati con l'aspirina a basse dosi.

Interferenze con aspirina	Dati contrastanti	Nessuna interferenza con aspirina
Acido flufenamico	Celecoxib	Ketorolac
Nimesulide	Sulindac	Paracetamolo
Ossaprozina	Rofecoxib	Diclofenac
Dipirone	Ibuprofene	Ketoprofene
Acido mefanemico	Naprossene	Etoricoxib
Indometacina		Meloxicam
Fenazone		

La potenziale interazione tra aspirina a basse dosi e altri FANS è un problema clinico. Non ci sono studi sufficientemente importanti da poter essere usati come linea guida. Le evidenze ad oggi si basano su studi diversi tra loro, con vari disegni e su diverse popolazioni [2], e c'è poca consapevolezza circa questa potenziale interazione tra il personale sanitario e i pazienti stessi [30].

### *Interferenze tra FANS e altri farmaci*

I FANS potrebbero attenuare l'efficienza degli ACE-inibitori, bloccando la produzione delle prostaglandine vasodilatatorie e natriuretiche. La combinazione tra FANS e ACE-inibitori può anche portare a marcata iperkaliemia, con il rischio di aritmia cardiaca, soprattutto negli anziani e nei pazienti con ipertensione, diabete mellito, o malattia ischemica cardiaca [4].

I corticosteroidi e gli SSRI possono incrementare la frequenza o la severità delle complicanze gastrointestinali, quando combinati con i FANS [4].

I FANS possono aumentare il rischio di sanguinamento in pazienti che assumono warfarin; perciò, una somministrazione concomitante dovrebbe essere evitata [4].

Molti FANS possono competere per il sito di legame con altri farmaci, come warfarin, sulfaniluree o metotressato. Il dosaggio di questi agenti richiede un aggiustamento per prevenire eventuali tossicità [4].

I pazienti che assumono litio dovrebbero essere monitorati perché i FANS, compresa l'aspirina, riducono l'escrezione renale di questo farmaco e possono portare a tossicità [4].

## Paracetamolo, un farmaco a sé stante

*Il paracetamolo è generalmente classificato tra i FANS, ma oltre a non possedere attività antinfiammatoria, presenta meccanismi farmacodinamici peculiari.*

Il paracetamolo è generalmente classificato tra i FANS, per la sua capacità di inibire *in vitro* la COX-1 e la COX-2. Tuttavia, la sua potenza di inibizione è molto ridotta rispetto agli altri membri della classe, e in particolare manca di effetto antinfiammatorio, dal momento che la sua azione è inibita in situazioni di elevata concentrazione di perossidi, come accade tipicamente nei tessuti infiammati [32].

L'abilità del paracetamolo di attraversare con grande facilità la barriera emato-encefalica, unita all'importanza del ruolo svolto da alcuni suoi metaboliti, giustificerebbe invece gli effetti analgesico e antipiretico.

Si è ipotizzato infatti che l'effetto analgesico del paracetamolo sia dovuto ad un'azione a livello centrale data da due suoi metaboliti.

Uno di questi metaboliti è l'*N*-arachidonil-fenolamina, meglio noto come AM404. Esso è un debole agonista dei recettori per i cannabinoidi CB1 e CB2, ma soprattutto è un inibitore del trasportatore responsabile della ricaptazione dell'anandamide, il più importante cannabinoide endogeno noto, causandone l'accumulo sinaptico ed extra-sinaptico e prolungandone gli effetti farmacologici, in particolare a livello dei gangli dorsali e delle corna posteriori del midollo spinale [33].

AM404 è anche un agonista dei recettori TRPV1 [34], espressi a vari livelli, tra cui a livello del grigio periacqueduttale, dal quale origina la via bulbospinale discendente inibitoria, che liberando serotonina nelle corna posteriori del midollo spinale inibisce la trasmissione sinaptica e svolge quindi azione analgesica [35]. Un altro metabolita del paracetamolo è l'*N*-acetil-p-benzochinoneimina, meglio noto come NAPQI (è il metabolita alla base anche dell'epatotossicità del paracetamolo). Esso, a livello spinale, attraverso un'azione sui TRPA1, inibisce il rilascio di glutammato, e quindi l'attività della sinapsi spinale [36].

Pertanto, il paracetamolo potenzierebbe il tono endocannabinoide in numerose aree del sistema nervoso, nonché l'attività della via discendente inibitoria. Queste ipotesi renderebbero il paracetamolo un farmaco appropriato per il trattamento del dolore persistente che vede proprio nel malfunzionamento della sinapsi spinale un meccanismo patogenetico rilevante.

Negli ultimi anni, gli studi sui meccanismi cellulari e molecolari responsabili della febbre hanno chiarito che esistono due vie principali responsabili del fenomeno: una via che prevede la produzione delle prostaglandine e che è sensibile agli inibitori della COX-2, e una seconda via che prevede la produzione di Endotelina-1, la quale attraverso il suo recettore ETb medierebbe la risposta febbrile senza produzione di prostaglandine.

Il paracetamolo sembrerebbe agire su entrambe queste vie. Nelle cellule endoteliali ipotalamiche che esprimono la COX-2 infatti il contenuto di perossidi è decisamente più basso che a livello periferico, e questo consentirebbe al paracetamolo di svolgere la sua azione antipiretica in maniera simile ai FANS [37].

## Utilizzo clinico dei FANS

### Febbre

*I FANS vengono utilizzati per trattare febbre, dolore, infiammazione, ma anche problemi a livello del sistema cardiocircolatorio.*

I FANS riducono la febbre in molte situazioni, ma non interferiscono sulla variazione circadiana della temperatura, o sull'aumento di temperatura corporea in risposta ad attività fisica o aumentata temperatura ambientale [4].



## Sistema cardiocircolatorio

Le prostaglandine mantengono la pervietà del dotto arterioso di Botallo, e sono stati utilizzati nei neonati FANS come l'indometacina e l'ibuprofene per stimolare la chiusura del dotto.

L'assunzione di aspirina prolunga i tempi di sanguinamento a causa dell'acetilazione irreversibile della COX-1 piastrinica [4]. L'aspirina a basse dosi è diffusamente utilizzata in pazienti anziani e in pazienti con disturbi cardiovascolari per prevenire infarti cardiaci e ictus [30].

## Dolore e infiammazione

I FANS sono efficaci sul dolore infiammatorio di bassa-moderata intensità. Hanno un'efficacia minore rispetto agli oppioidi, i quali però hanno effetti avversi a livello del SNC. La co-somministrazione di questi due farmaci può ridurre la dose di oppioidi necessaria per raggiungere il controllo del dolore, e ridurre quindi la possibilità di effetti avversi [4].

I FANS tendono a mancare di efficacia nel dolore neuropatico. Sono invece comunemente utilizzati per trattare gli attacchi di emicrania, sia da soli che in combinazione con triptani o antiemetici [4], e sono raccomandati come farmaco di prima linea nel trattamento del dolore oncologico [2].

Per la loro efficacia nel dolore infiammatorio sono spesso utilizzati per gli attacchi acuti di gotta e per disturbi muscolo-scheletrici come spondilite anchilosante, artrite reumatoide e osteoartrosi [4]. Per quest'ultima, in pazienti con dolore importante, sono oggi universalmente raccomandati da linee guida nazionali e internazionali [38], e sono a tutti gli effetti considerati il trattamento di prima linea [39].

## I FANS nel trattamento dell'osteoartrosi

*I FANS rappresentano la prima linea di trattamento farmacologico nelle osteoartrosi. Se usati oculatamente risultano ottimi in termini di sicurezza ed efficacia.*

L'osteoartrosi è una delle cause principali di invalidità negli adulti e anziani a livello mondiale [40]. La patogenesi del dolore nelle osteoartrosi comprende da un lato la sensibilizzazione periferica del neurone di I ordine o nocicettore da parte di numerose molecole pro-infiammatorie, quali prostaglandine e citochine, e dall'altro lato l'instaurarsi di meccanismi di sensibilizzazione centrale, con il coinvolgimento del midollo spinale che partecipa all'amplificazione del dolore [39].

Non esiste una terapia in grado di prevenire, fermare o far regredire la progressione della malattia [39]. L'obiettivo del trattamento è la riduzione dell'intensità del dolore e il miglioramento della funzione e della qualità della vita, tramite una combinazione di trattamenti farmacologici e non farmacologici. I FANS, come già anticipato, sono raccomandati come prima linea di terapia [40].

Nell'utilizzo dei FANS devono però essere tenuti in considerazione vari fattori, riguardanti sia il paziente che il farmaco.

Ci sono varie differenze tra i FANS che influiscono sulla loro efficacia e sicurezza, come ad esempio:

- le caratteristiche farmacocinetiche, come l'emivita plasmatica e la capacità di attraversare la barriera emato-encefalica e le membrane sinoviali;
- le caratteristiche farmacodinamiche, come la selettività per le isoforme di COX;
- tutto ciò che concerne le interazioni, sia con l'aspirina a basse dosi che con altri farmaci, specie nei pazienti in politerapia (come capita spesso nel paziente anziano);
- il regime posologico e la durata del trattamento;
- la modalità di somministrazione (orale, parenterale o topica);
- gli effetti avversi.

Le differenze tra i profili di sicurezza tra i vari FANS dipendono anche da caratteristiche individuali, come:

- età e sesso;
- alterazioni genetiche, sia a livello dell'enzima che metabolizza il FANS (nella maggior parte dei casi CYP2C9), sia a livello delle COX;
- microbiota intestinale;
- fenotipo dell'osteoartrosi;
- comorbidità [40].

Tutte queste caratteristiche si possono intersecare tra loro. I pazienti più anziani, per esempio, sono più tipicamente affetti da comorbidità, oltre che essere spesso in politerapia, e sono quindi più facilmente soggetti ad effetti collaterali [38].

Un'attenzione importante deve essere per esempio data alla possibilità di utilizzare formulazioni topiche invece che orali, in particolare in pazienti con più di 75 anni, con comorbidità o con aumentato rischio di effetti collaterali [38, 41], senza ignorare però i possibili effetti avversi a livello epidermico [42].

Per quanto riguarda la posologia, soprattutto negli anziani con comorbidità, è suggerito l'utilizzo della più bassa dose efficace per il minor tempo necessario per il controllo dei sintomi, in cicli più o meno lunghi piuttosto che in maniera continuativa a lungo termine [38].

In una recente network metanalisi, si è dimostrato che etoricoxib 60 mg e diclofenac 150 mg possiedono una maggiore efficacia rispetto ad altri FANS nel controllo del dolore e della funzionalità muscolo-scheletrica, in caso di osteoartrosi di anca e di ginocchio [43].

Per evitare gli effetti collaterali a livello gastrointestinale, i FANS dovrebbero essere prescritti insieme a un inibitore di pompa protonica nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento gastrointestinale, prestando attenzione però al fatto che si sta instaurando una duplice terapia [42].

## Conclusioni

I FANS condividono tra di loro molte caratteristiche, ma presentano anche in parte proprietà farmacologiche diverse gli uni dagli altri, che spaziano dall'emivita, alla selettività nei confronti di COX, alla potenza d'azione, alla frequenza di insorgenza di effetti collaterali e alla possibilità di interazione con altri farmaci. È importante considerare tutte queste cose, come è altresì importante considerare le caratteristiche del paziente stesso e della patologia che presenta.

L'obiettivo del medico dovrebbe essere quindi sfruttare le differenze tra i FANS considerandole alla luce del quadro clinico che gli si pone davanti, per personalizzare l'intervento terapeutico e ottenere un buon rapporto beneficio/rischio, massimizzando l'efficacia della terapia, e riducendo gli effetti indesiderati dovuti ad un utilizzo inappropriato del farmaco.

## Bibliografia

- [1] Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int.* 2012; 32(6): 1491-1502.
- [2] Nalamachu S, Pergolizzi JV, Raffa RB, et al. Drug-drug interaction between NSAIDs and low-dose aspirin: a focus on cardiovascular and GI toxicity. *Expert Opin Drug Saf.* 2014; 13(7): 903-917.
- [3] Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2012; 11(1): 52-64.
- [4] Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollman BC. Goodman & Gilman's - The Pharmacological Basis of Therapeutics - 13<sup>th</sup> edition.
- [5] Wang B, Wu L, Chen J, et al. Metabolism pathways of arachidonic acids: mechanisms and potential therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther.* 2021; 6(1): 94.
- [6] Green GA. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2. *Clin Cornerstone.* 2001; 3(5): 50-60.
- [7] Arora M, Choudhary S, Singh PK, et al. Structural investigation on the selective COX-2 inhibitors mediated cardiotoxicity: A review. *Life Sci.* 2020; 251: 117631.
- [8] Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, et al. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol.* 2019; 41(1): 124-130.
- [9] Frolich JC. A classification of NSAIDs according to the relative inhibition of cyclooxygenase isoenzymes. *Trends Pharmacol Sci.* 1997; 18(1): 30-34.
- [10] Bahadur S, Keshri L, Pathak K. Adverse drug reactions and safety considerations of NSAIDs: clinical analysis. *Curr Drug Saf.* 2011; 6(5): 310-317.
- [11] Schjerning AM, McGettigan P, Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17(9): 574-584.
- [12] Walters KM, Woessner KM. An Overview of Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Reactions.
- [13] *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016; 36(4): 625-641.
- [14] Kowalski ML, Stevenson DD. Classification of reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013; 33(2): 135-145.
- [15] Tai FWD, McAlindon ME. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Clin Med (Lond).* 2021; 21(2): 131-134.
- [16] Hnepa YY, Chohey IV, Chubirko KI, Bratasyuk AM. Short- and Long-Term Effects of Nsaids on the Gastrointestinal Mucosa: Complex Analysis of Benefits and Complications Prevention. *Wiad Lek.* 2021; 74(4): 1011-1018.
- [17] Scheiman JM. NSAID-induced Gastrointestinal Injury: A Focused Update for Clinicians. *J Clin Gastroenterol.* 2016; 50(1): 5-10.

- [18] Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci.* 2013; 16(5): 821-847.
- [19] Vane JR, Botting RM. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflamm Res.* 1998; 47 (Suppl. 2): S78-87.
- [20] Moore N. Coronary Risks Associated with Diclofenac and Other NSAIDs: An Update. *Drug Saf.* 2020; 43(4): 301-318.
- [21] Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res.* 2015; 8: 105-118.
- [22] Capone ML, Tacconelli S, Sciulli MG, et al. Human pharmacology of naproxen sodium. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007; 322(2): 453-460.
- [23] Laidlaw TM, Cahill KN. Current Knowledge and Management of Hypersensitivity to Aspirin and NSAIDs. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5(3): 537-545.
- [24] Torres MJ, Barrionuevo E, Kowalski M, Blanca M. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014; 34(3): 507-524, vii-viii.
- [25] Cochrane DJ, Jarvis B, Keating GM. Etoricoxib. *Drugs.* 2002; 62(18): 2637-51; discussion 2652-2653.
- [26] Iolascon G, Gimenez S, Mogyorosi D. A Review of Aceclofenac: Analgesic and Anti-Inflammatory Effects on Musculoskeletal Disorders. *J Pain Res.* 2021; 14: 3651-3663.
- [27] Nilsen OG. Clinical pharmacokinetics of tenoxicam. *Clin Pharmacokinet.* 1994; 26(1): 16-43.
- [28] Tang HP, Gong HR, Zhang XL, et al. Sodium salicylate enhances neural excitation via reducing GABAergic transmission in the dentate gyrus area of rat hippocampus in vivo. *Hippocampus.* 2021; 31(5): 512-521.
- [29] Saxena A, Balaramnavar VM, Hohlfeld T, Saxena AK. Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets. *Eur J Pharmacol.* 2013; 721(1-3): 215-224.
- [30] Catella-Lawson F, Crofford LJ. Cyclooxygenase inhibition and thrombogenicity. *Am J Med.* 2001; 110 (Suppl. 3): 28S-32S.
- [31] Stepsky D, Rimon G. Competition between low-dose aspirin and other NSAIDs for COX-1 binding and its clinical consequences for the drugs' antiplatelet effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015; 11(1): 41-52.
- [32] Alqahtani Z, Jamali F. Clinical Outcomes of Aspirin Interaction with Other Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Systematic Review. *J Pharm Pharm Sci.* 2018; 21(1s): 29854.
- [33] Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, et al. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev.* 2006; 12(3-4): 250-275.
- [34] Ghanem CI, Pérez MJ, Manautou JE, Mottino AD. Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity. *Pharmacol Res.* 2016; 109: 119-131.
- [35] Mallet C, Barrière DA, Ermund A, et al. TRPV1 in brain is involved in acetaminophen-induced antinociception. *PLoS One.* 2010; 5(9): e12748.
- [36] Koyuncu O, Leung S, You J, et al. The effect of ondansetron on analgesic efficacy of acetaminophen after hysterectomy: A randomized double blinded placebo controlled trial. *J Clin Anesth.* 2017; 40: 78-83.
- [37] Andersson DA, Gentry C, Alenmyr L, et al. TRPA1 mediates spinal antinociception induced by acetaminophen and the cannabinoid Delta(9)-tetrahydrocannabinol. *Nat Commun.* 2011; 2: 551.
- [38] Zampronio AR, Soares DM, Souza GE. Central mediators involved in the febrile response: effects of antipyretic drugs. *Temperature (Austin).* 2015; 2(4): 506-521.
- [39] Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, et al. Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs Aging.* 2019; 36 (Suppl. 1): 15-24.
- [40] Yu SP, Hunter DJ. What is the selection process for osteoarthritis pharmacotherapy? *Expert Opin Pharmacother.* 2020; 21(12): 1393-1397.
- [41] Magni A, Agostoni P, Bonezzi C, et al. Management of Osteoarthritis: Expert Opinion on NSAIDs. *Pain Ther.* 2021; 10(2): 783-808.
- [42] Rannou F, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 45(4 Suppl.): S18-21.
- [43] Zeng C, Wei J, Persson MSM, et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Sports Med.* 2018; 52(10): 642-650.
- [44] da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ.* 2021; 375: n2321.