

NUOVI FANS E VIE DI SOMMINISTRAZIONE ALTERNATIVE

A.F. SABATO, C. PISANELLI*, M.G. CELESTE**, G. SERAFINI***, A. GATTI^

Università degli Studi di Roma "Tor Vergata" Cattedra di Anestesia Generale e Speciale Odontostomatologica

**Servizio di Farmacia - Azienda Ospedaliera San Filippo Neri - Roma*

***Servizio di Farmacia ASL RM/C Ospedale S. Eugenio - Roma*

****Università degli Studi di Roma "Tor Vergata" Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione (Dir. Prof. G. Leonardis)*

^Università degli Studi di Roma "Tor Vergata" Cattedra di Anestesia e Rianimazione (Dir. Prof. G. Leonardis)

INTRODUZIONE

Nella graduatoria dei farmaci più prescritti e più impiegati in tutti i settori della pratica clinica, la classe farmacologica dei FANS occupa attualmente una posizione di tutto rilievo oltre a vantare la maggiore anzianità nella storia dei farmaci di sintesi (salicilato di sodio 1875, paracetamolo 1878).

Essa è costituita da una congerie di composti dissimili tra loro sia dal punto di vista chimico che farmacologico.

La triade ANALGESICO-ANTINFIAMMATORO-ANTIPIRETICO che ne generalizza le proprietà farmacologiche, giustifica tra l'altro il vasto impiego in quasi tutte le condizioni cliniche.

Negli ultimi dieci anni i notevoli sforzi della ricerca in questo importante settore (spesso coronati da ragguardevoli successi) si sono articolati in tre filoni :

1 - il filone chimico ove si è tentata la sintesi di nuovi composti più potenti e con effetti collaterali attenuati rispetto alle molecole già esistenti

2 - il filone tecnico-farmaceutico volto alla continua ricerca di forme e formulazioni farmaceutiche contraddistinte da una migliore cinetica di assorbimento di molecole già utilizzate da tempo nella pratica clinica

3 - il filone clinico che si è proposto di valutare in pratica le differenze tra i vari termini del gruppo sia in termini di profilo farmacoterapeutico che di elettività d'organo o di tessuto come corollario di accurati studi farmacocinetici.

E' auspicabile che tutto ciò possa portare ad un più preciso e razionale aggiornamento della classificazione clinica dei FANS basata sulla pratica terapeutica e non solamente sulla suggestiva letteratura propagandistica generando criteri di scelta più razionali e, cosa di non poco conta, ad

una valutazione COSTO\EFFICACIA e COSTO\BENEFICIO ormai implicitamente imposta dalle leggi finanziarie in materia di sanità per farmaci, come i FANS, di ampia utilizzazione.

Significato dei nuovi FANS in terapia del dolore

Uno degli aspetti che caratterizza i FANS da altri farmaci utilizzati nel trattamento del dolore è la possibilità di somministrazioni per periodi di tempo molto prolungati nelle sindromi nelle quali l'elaborazione degli impulsi nocicettivi non costituisce più una risposta ad uno stimolo dannoso ma diviene responsabile di effetti distruttivi e disgreganti dell'integrità fisica e psichica dell'individuo che ne è affetto.

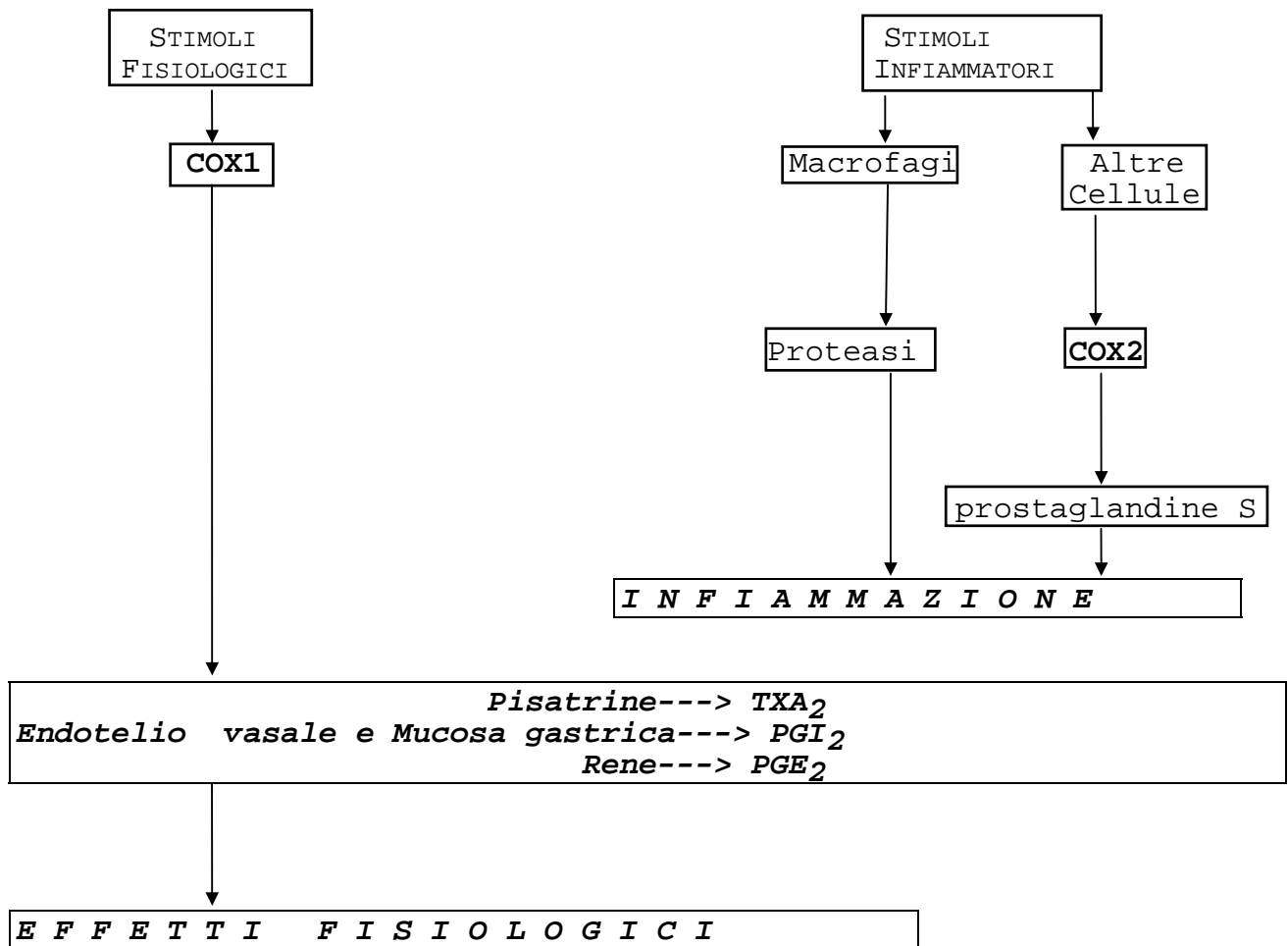
Come in tutte le somministrazioni croniche subentrano quindi problemi quali effetti collaterali, tossicologia spesso espressa con vere e proprie lesioni anatomopatologiche di organi, diminuzione di efficacia e ridotta compliance.

I FANS dell'ultima generazione hanno dato nella sperimentazione clinica promettenti possibilità di minimizzare alcuni di questi inconvenienti. Particolarmente interessante si è rivelata la selettività farmacodinamica delle molecole studiate più recentemente.

Il recente chiarimento delle differenze biochimiche e dei conseguenti ruoli fisiologici delle due unità isoenzimatiche delle ciclossigenasi (ciclossigenasi I o COX1 e ciclossigenasi II o COX2)^[1] hanno orientato la ricerca verso la sintesi di composti che presentassero una maggiore attività inibitoria enzimatica nei confronti della ciclossigenasi II.

La COX1 ha il compito di controllare omeostaticamente la produzione fisiologica di prostaglandine. In seguito a stimoli fisiologici di varia natura la COX1 catalizza la biosintesi del trombossano A₂ nelle piastrine, della prostaglandina I₂ nell'endotelio vasale e nella mucosa dello stomaco ed infine della prostaglandina E₂ nel rene ed in altri siti.

La COX2 viene invece biosintetizzata per induzione a seguito di stimoli infiammatori contemporaneamente alla migrazione nel tessuto infiammato di macrofagi produttori di enzimi proteasici e di altre cellule produttrici di altri mediatori della infiammazione tra cui tra cui le prostaglandine S la cui produzione è catalizzata dalla COX2.



Questa fondamentale differenza tra le due unità isoenzimatiche ha anche chiarito che gran parte della tossicologia dei FANS non selettivi come la gastrolesività e la nefrotossicità è dovuta alla inibizione della COX1 mentre la attività terapeutica è da ascrivere alla sola interazione con la COX2.

Ovviamente i FANS classici interagiscono in misura diversa con i due isoenzimi ed è stato visto che l'*ibuprofen* presenta la minima attività anti-COX1 mentre il *piroxicam* tra quelli più attivi sulla COX1; ciò si accorda bene con i dati esistenti sugli effetti collaterali delle due molecole.

Gli studi epidemiologici hanno confermato che l'intensità e la diffusione dei tipici effetti collaterali dei FANS sono direttamente proporzionali al rapporto tra inibizione della COX2 ed inibizione della COX1 (COX2\COX1). I dati si riferiscono in particolar modo al sanguinamento gastrico e alla riduzione della circolazione intrarenale con le prevedibili conseguenze.

Tra i nuovi composti dotati di attività inibitrice selettiva nei confronti della coclossigenasi II particolarmente interessante è risultato il **MELOXICAM**^{[2][3]}_[4] testato su oltre cinquemila pazienti.

In studi comparativi con piroxicam, diclofenac e naprossene hanno mostrato una netta diminuzione del danneggiamento gastrico e della tossicità in generale. Pertanto il principio attivo presenta un netto miglioramento del rapporto RISCHIO/BENEFICIO^{[5][6][7]}.

Altri promettenti FANS che si contraddistinguono sia per la ridotta gastrolesività e per la diminuzione della temuta tossicologia renale^[8] che per le peculiarità farmacocinetiche che consentono somministrazioni prolungate sono: lo **ZALTOPROFENE**^[9] e l'**ACECLOFENAC** per uso sia orale che iniettabile^[10], il **LOXOPROFENE SODICO**^[11] e l'**AMPIROXICAM**^[22], quest'ultimo un profarmaco del piroxicam del quale non presenta alcuna gastrolesività.

L'aceclofenac è un derivato del diclofenac attivo alla dose orale di 100 mg e sperimentato anche per via parenterale alla dose di 150 mg^[12]. In uno studio multicentrico comparativo^[13] effettuato su pazienti affetti da lombalgia acuta ha mostrato proprietà antinfiammatorie ed analgesiche equivalenti a quelle del diclofenac ma con una tollerabilità superiore. Inizialmente sono stati somministrati 150 mg per via intramuscolare nei primi due giorni e successivamente compresse da 100 mg tre volte al dì per cinque giorni in confronto a 75 mg di diclofenac sodico per via intramuscolare nei primi due giorni e due compresse al dì da 50 mg nei cinque giorni successivi. Otto ore dopo la prima somministrazione parenterale la diminuzione dell'intensità del dolore si è mostrata più pronunciata nel gruppo a cui è stato somministrato l'aceclofenac. Altre valutazioni effettuate successivamente sono pure a favore dell'aceclofenac. Un solo paziente del gruppo a cui è stato somministrato aceclofenac e ben cinque pazienti del gruppo del diclofenac hanno dovuto interrompere il trattamento a causa degli effetti collaterali.

Il lornoxicam è un derivato clorurato del tenoxicam del quale conserverebbe la medesima potenza antalgica e dotato in più di una più capillare diffusività tissutale.^[15]

A livelli ancora puramente sperimentali si sta indagando sulle attività antinocicettive del **BROMFENAC** e **DEXPEMEDOLAC**^[16] per somministrazione intratecale ed intracerebroventricolare nel ratto, come pure il composto (b)-N-N-dimetilcarbamoilmetil-2-[7-(2-metil-5H-[1]-Benzopirano[2,3-B]-Piridil)]-Propionato o Y-23023^[17]

ed altri ancora^{[18][19][20]}.

Uno studio clinico condotto con lo zaltoprofene nel trattamento del dolore post-operatorio^[21] ha mostrato una diminuzione percentuale degli effetti gastrolesivi rispetto ad altri FANS.

Le nuove vie di somministrazione

Dopo il successo clinico della somministrazione del piroxicam sotto forma di liofilizzato incluso in una matrice di gelatina e mannitolo fatta assorbire attraverso la rete vasale del pavimento orale che convogliando il farmaco direttamente nella vena cava superiore evitando il circolo portale e quindi il metabolismo epatico oltre a limitare eventuali danneggiamenti esofagei ed espletando analgesia in tempi brevissimi in ogni tipo di dolore[26][27][28], si sono succeduti altri studi volti alla quantizzazione del potere analgesico in clinica di FANS di comprovata efficacia adottando nuove vie di somministrazione.

La somministrazione di paracetamolo per via endovenosa sotto forma di profarmaco, il **PROPACETAMOLO** produce elevati effetti analgesici in ogni tipo di dolore[29][30][31] essendo un farmaco di cui è stata recentemente ribadita la componente analgesica centrale [32] probabilmente dovuta alla preferenziale inibizione della ciclossigenasi cerebrale e spinale piuttosto che di quella dei tessuti periferici, forse supportata anche da una distribuzione nel liquido cerebrospinale in seguito a somministrazione endovenosa[33]. Il potere analgesico dipenderebbe anche dal metodo di somministrazione[34].

La somministrazione post-operatoria di ketoprofene con microinfusore[35] ha ridotto in modo significativo l'entità ed i tempi di richiesta di buprenorfina nelle ventiquattro ore successive all'intervento chirurgico. Il dato più rilevante è quello concernente il tempo di richiesta dell'oppioide, dal quale si può dedurre l'intervallo libero dal dolore. E' stata altresì dimostrata l'efficacia anche pre- e intra-operatoria della somministrazione del ketoprofene in micropompa nel controllo del dolore post-operatorio[35][36] dove risulterebbe non una diminuzione complessiva del consumo di altri analgesici ma semplicemente ne ritarderebbe il tempo di richiesta.

Infine le attuali sperimentazioni riguardano vie alternative al fine di evitare il contatto diretto con la mucosa gastrica; tra queste sono da citare l'inclusione dei FANS in matrici fosfolipidiche zwitterioniche[37] e la somministrazione in sistemi transdermici del flurbiprofen date le sue caratteristiche farmacocinetiche favorevoli ad un tale tipo di assorbimento[38].

Conclusioni

In tutte le patologie algiche i FANS vengono somministrati in quanto la riduzione della biosintesi delle prostaglandine da essi attuata a più livelli, comporta sempre una significativa riduzione del dolore e del consumo di analgesici appartenenti ad altre categorie farmacologiche; a ciò si affianca un netto miglioramento di sintomi spesso correlati ad alcune forme di dolore (febbre, flogosi, nausea ecc.).

Data l'importanza clinica di questi farmaci, l'obiettivo principale della ricerca non è quello di aumentare la potenza analgesica dei FANS ma di migliorarne la tollerabilità sistemica annullando o riducendo gli effetti collaterali che si verificano nelle somministrazioni croniche, di ottenere un più rapido esordio dell'effetto analgesico nelle somministrazioni acute ed infine di aumentare la compliance dei pazienti.

Attualmente si cerca di raggiungere questi obiettivi o con la sintesi di composti ad azione selettiva o mettendo a punto vie di somministrazione alternative valutando poi in entrambi i casi la tollerabilità e la rapidità di efficacia con metodologie standardizzate.

BIBLIOGRAFIA

- [1] - Crofford L. "*Improved non-steroid anti-inflammatory drugs; COX-2 enzyme inhibitors*"
William Harvey Press/Kluwer; London -1996-
- [2] - Huskisson E.C. ; Naries H. ; Bluhmki E. "*Efficacy and tolerability of meloxicam, a new NSAIS, in daily oral doses of 15, 30 and 60 mg in comparison to 20 mg piroxicam in patients with reumatoid arthritis*"
Scand J Rheumatol -1994- (Suppl 98):Abstract 115
- [3] - Lund B. ; Distel M. ; Bluhmki E. "*A double blind placebo-controlled study of three different doses of meloxicam in patients with osteoarthritis of the knee*"
Scand J Rheumatol -1994- (Suppl 98):Abstract 117
- [4] - Linden B. ; Distel M. ; Bluhmki E. "*Double-blind, randomized comparison of meloxicam and piroxicam in patients with osteoarthritis of the hip*"
Scand J Rheumatol -1994- (Suppl 98); Abstract 192.

- [5] - Lamgman M.J. ; Well J. ; "*Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs*"
Lancet -1994- 343: 1075-1078.
- [6] - Rodriguez L.A.G. ; Hershel J. "*Risks of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs*"
- [7] - Mitchell J.A. ; Akarasereemont P. ; Thiemermann C. ; Flower C. , Vane J.R. "*Selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase*"
Proc Nati Acad Sci -1994- 90:11.693-11697.
- [8] - Ekelof N.P. ; Olsen N.V. ; Ording H.
"*Renal side-effects in per- and postoperative pain treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs*"
Ugeskr-Laeg -1995- 157\19:2703-2707.
- [9] - Rabasseda X. ; Mealy N. ; Hopkins S.J.
"*Zaltoprofen : a new NSAID less likely to induce gastric mucosal lesions*"
- [10] - Honorato J. ; "*Dose-analgesic response study and aceclofenac plasma levels in humans*"
Curr Ther Res -1990- 47:605-11
- [11]- Kawano S. ; Tsuji S. ; Hayashi N. ; Takey Y. ; Nagano K. ; Fusamoto H. ; Kamada T.
"*Effects of loxoprofen sodium, a newly synthesized non-steroidal anti-inflammatory drug, and indomethacin on gastric mucosal haemodynamics in the human*"
J Gastroenterol-Hepatol -1995- 10\1:81-85.
- [12]- Torrent A.P. "*Dose-response study of the analgesic activity of aceclofenac in odontalgia following extraction of the third molar*"
Drug Invest -1990- 2:132-5.
- [13] - Agrifoglio E. ; Benvenuti M. ; Gatto P. ; Cherubino P. Marinoni E.C. ; Fontana A. ; Peretti G.
"*Aceclofenac : a new NSAID in the treatment of acute lumbago. Multicentre single blind study vs diclofenac*"
Acta Ther 20/1-2(33-45) -1994-
- [14]- Desjardins P.J. "*Analgesic efficacy of lornoxicam in dental impaction pain*"
Clin Pharmacol Ther -1992- 51:123.
- [15]- "*Lornoxicam.Safem registered*"

- [16]- Walter T.L. ; Chau T.T.
"Antinociceptive activities of non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAID) following intracerebroventricular (i.c.v.) and intratecal(i.t.) administration in mice"
Inflamm Res 44\suppl 2 (s133-s134)-1995-
- [17]- Iwahisa Y. ; Yasunaga Y. ; Ochi H. ; Matsuura M. ; Imayoshi T. ; Terasawa M. :
"Analgesic and antiinflammatory effect of (b)-N-N-dimethylcarbamoylmethyl-2[7(2-methyl-5H-[1]-Benzopyrano[2,3-B]-Piridil)]-Propionato (Y-23023), a non-steroidal antiinflammatory drug"
- [18]- Rang H.P. ; Urban L.
"New molecules in analgesia"
Br J Anaesth -1995- 75\2 :145-6.
- [19]-Satyabharayana K. ; Rao M.N.A.
"Synthesis of 4-[5-(substituted aryl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]-3-phenyl-sydnonones as antiinflammatory, antiarthritic and analgesic agents"
Eur J Med Chem 30\7-8:641-645
- [20]- Birch P.J.
"Clinical relevance of receptor pharmacology in the nociceptive pathway"
Pain Rev -1995- 2\1:13-27
- [21]- Monden M.
"Clinical study of zaltoprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug in postoperative pains"
JPN Pharmacol Ther -1995-
- [22]- Rabadessa X. ; Hopkins S.J.
"Ampiroxicam : a prodrug of piroxicam devoid of gastrointestinal toxicity"
Drugs-today -1994- 30\7 (557-563)
- [23]- Erol D.D. ; Demirdamar R. ;
"Analgesic and antiinflammatory activity screening of 6-acyl-3-piperidinomethyl-2(3h)-benzoxazolone derivatives"
Farmaco -1994- 49\10:663-6.
- [24]- Savini L. ; Massarelli P. ; Chiasserini L. Pellerano C. Bruni G.
"New 1-[quinolyl(4)-1,2,3-triazoles : synthesis and evaluation of antiinflammatory and analgesic properties"
Farmaco -1994- 49\10:633-39.
- [25]- Ronca F. ; Palmieri L. ; Ronca G.

"Effetto della formulazione e della via di somministrazione sulla velocità di assorbimento del piroxicam"
Basi Taz Ter -1994- vol XXIV:1-6

[26]- Consoli G. ; Covelli M. ; Di Matteo L. ; Marcolongo G. Tirri G. ; La Montagna G. e Pipitone V.

"Piroxicam compresse sublinguali a rapida dissoluzione versus naprossene nel trattamento dell'osteoartrite riacutizzata"

Minerva Medica -1994- 85(3):89-96.

[27]- Franchin F. ; Oriano C. ; Cuomo A. ; Pipino E.

"Valutazione dell'efficacia clinica del piroxicam compresse sublinguali a rapida dissoluzione nelle affezioni muscolo-scheletriche acute"

Incontri Di ortopedia 7(1):43-8.

[28]- Montecucco C. ; Caporali R. ; Ronchetti A. ; Rossi S. ; Comaschi E. ;

"Il piroxicam FDDF per via sublinguale nel trattamento dell'artrite reumatoide"

Minerva Med-1994-85:633-8.

[29]- Stipon J.P.; Le Bihan Y.; De Rotalier P. ;

"Evaluation of analgesic action of propacetamol in patients with acute ENT pain"

Sem Hop Paris-1983-59(39):2725-8.

[30]- Van Acken H. ; et coll

"Analgesic action and tolerance of propacetamol versus morphine and placebo after extraction of an impacted 3rd molar tooth"

Seventh World Congress on Pain, Paris,-August-1993-

[31]- Delacroix P.

"Analgesic action and tolerance of propacetamol in cancer pain"

Rev. Fr. Gynecol. Obstet-1983-78(6):487-9.

[32]- Piletta P. et coll

"Central analgesic effect of paracetamol"

Clin Pharmacol Ther-1991-(49),4:350-4.

[33]- Bannwarth et coll

"Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of paracetamol after a single intravenous dose of propacetamol"

Br J Clin Pharmacol-1992-17-20.

[34]- Luthy C.S. et coll.

"Effect of administration method of propacetamol on

its analgesic action"

Clin Pharmacol Ther-1993-(53),2,171,28

[35]- Forastiere E.M.A. ; Belcastro F. ; Costanzo L. ; Piastra M.
Diamanti P. e Greco R.

*"Effetti della somministrazione pre- intra e post-operatoria
dei FANS nel controllo del dolore post-operatorio"*

Pathos-1995-Vol 2(4):182-5.

[36]- Katz J.;

"Preoperative analgesia for post-operative pain"

ancet-1993-342:65-6.

[37]- Lichtenberger-L.M.; Wang Z.M.; Romero J.J.; Ulloa C.;
Perez J.C.; Giraud M.N.; Barreto J.C.

*"Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) associate
with zwitterioni phospholipids : insight into the mechanism
reversal of NSAID -induced gastrointestinal injury".*

Nat Med -1995- 1\2:154-8.

[38]- Davies N.M.

*"Clinical pharmacokinetic of flurbiprofen and its
enantiomers"*

Clin Pharmacokinet -1995- 28\2:100-14.