

**APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA E
FARMACOLOGICA.
ANTIINFIAMMATORI E ANESTETICI
LOCALI**

Luigi Alberto Pini



UNIMORE
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI
MODENA E REGGIO EMILIA

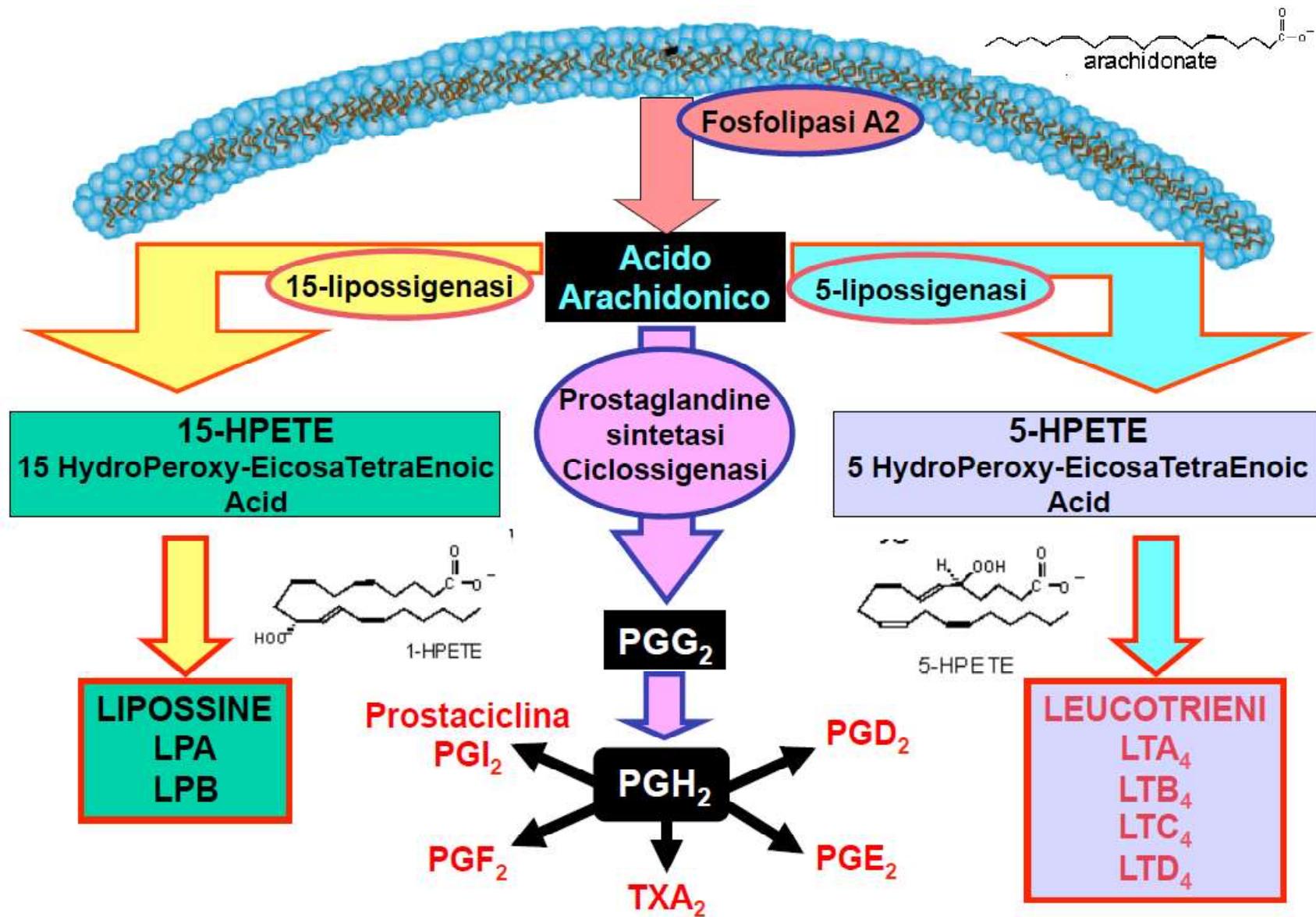
13 Aprile 2016

I FANS in Italia

Figura C.8b

Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), distribuzione in quartili del consumo territoriale 2010 di classe A-SSN (DDD/1000 ab die pesate)





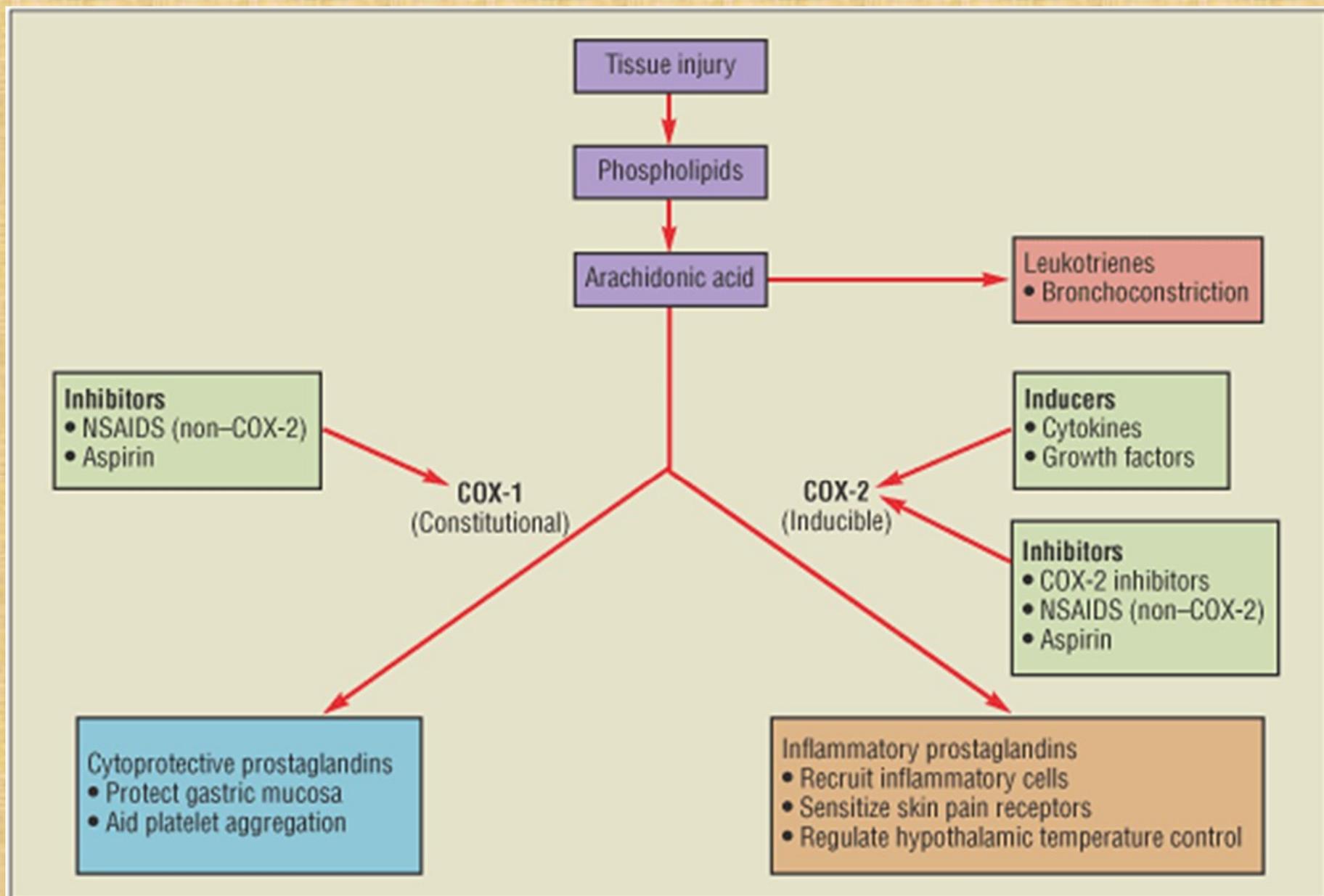


FIGURE 1. Algorithm of the biochemical pathway shows that the formation of prostaglandins occurs via both cyclooxygenase enzymes (COX-1 and COX-2).

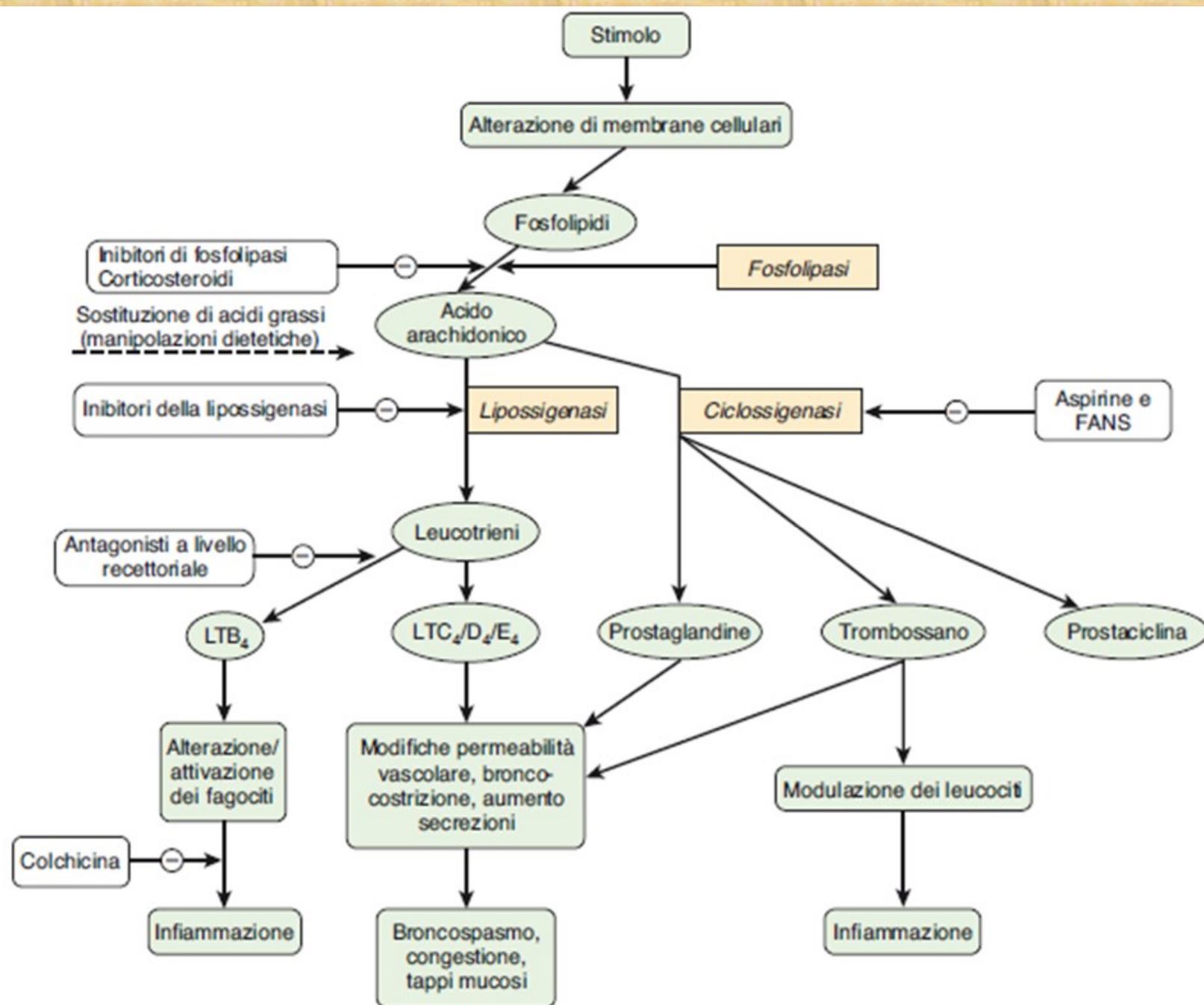


Figura 36-2. Schema dei mediatori derivati dall'acido arachidonico e sede di azione di farmaci (LTB₄, LTC₄: leucotrieni B₄, C₄).

Aspirin

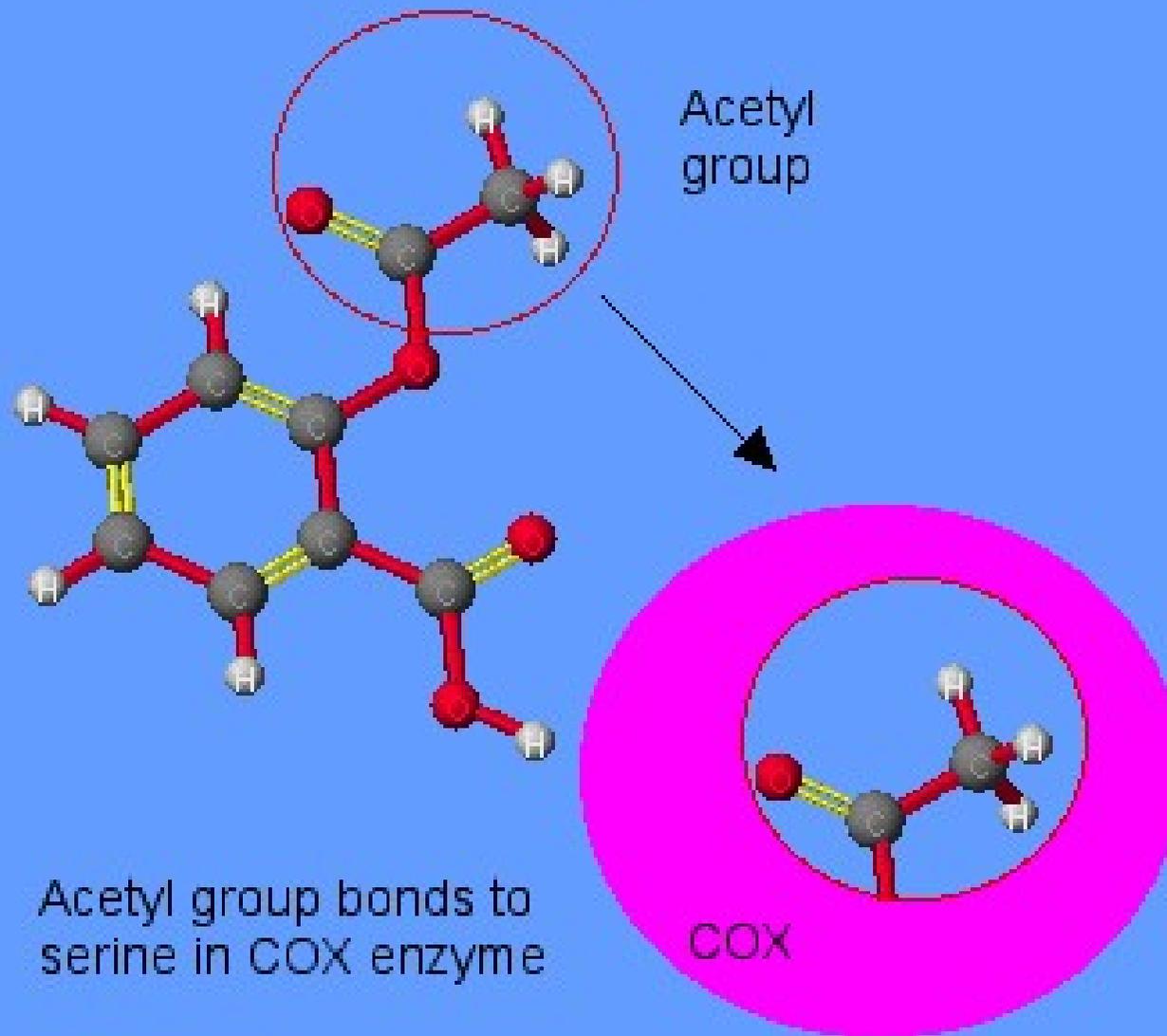


Tabella 36-1. Proprietà dell'aspirina e di recenti farmaci antinfiammatori non steroidei

Farmaco	Emivita (ore)	Escrezione urinaria del farmaco non metabolizzato	Dose antinfiammatoria consigliata
Aspirina	0,25	< 2%	1200-1500 mg tre volte al giorno
Salicilato ¹	2-19	2-30%	Si veda nota 2
Celecoxib	11	27% ³	100-200 mg due volte al giorno
Diclofenac	1,1	< 1%	50-75 mg quattro volte al giorno
Diflunisal	13	3-9%	500 mg due volte al giorno
Etodolac	6,5	< 1%	200-300 mg quattro volte al giorno
Fenoprofene	2,5	30%	600 mg quattro volte al giorno
Flurbiprofene	3,8	< 1%	300 mg tre volte al giorno
Ibuprofene	2	< 1%	600 mg quattro volte al giorno
Indometacina	4-5	16%	50-70 mg tre volte al giorno
Ketoprofene	1,8	< 1%	70 mg tre volte al giorno
Ketorolac	4-10	58%	10 mg quattro volte al giorno ⁴
Meloxicam	20	Dati non disponibili	7,5-15 mg una volta al giorno
Nabumetone ⁵	26	1%	1000-2000 mg una volta al giorno ⁶
Naproxene	14	< 1%	375 mg due volte al giorno
Oxaprozina	58	1-4%	1200-1800 mg una volta al giorno ⁶
Piroxicam	57	4-10%	20 mg una volta al giorno ⁶
Sulindac	8	7%	200 mg due volte al giorno
Tolmetina	1	7%	400 mg quattro volte al giorno

¹ Principale metabolita dell'aspirina ad azione antinfiammatoria.

² Il salicilato viene normalmente somministrato sotto forma di aspirina.

³ Escrezione urinaria totale comprendente i metaboliti.

⁴ Consigliato solamente per la terapia del dolore acuto (ad esempio chirurgico).

⁵ Il nabumetone è un pro-farmaco; l'emivita e l'escrezione urinaria si riferiscono al suo metabolita attivo.

⁶ Una singola somministrazione al giorno è sufficiente per via della lunga emivita.

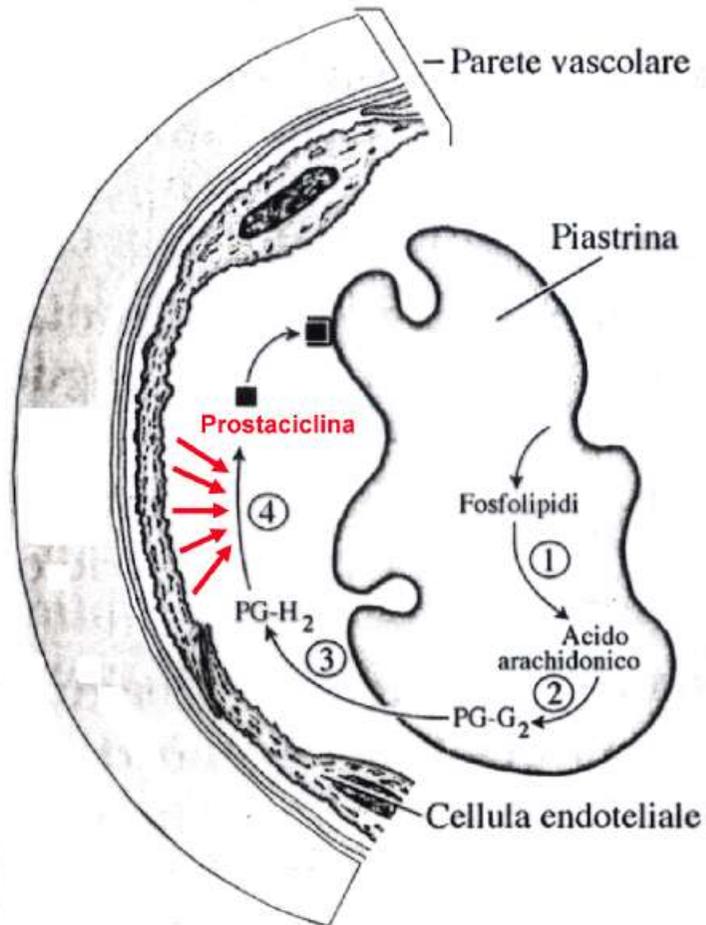
FANS e dolore acuto

- FANS ad azione più rapida sono in ordine crescente:
- Paracetamolo (20 min al picco di concentrazione plasmatica)
- Aspirina (23 min al picco di concentrazione plasmatica)
- Etoricoxib (1 ora al picco di concentrazione plasmatica)
- Indometacina (1,3 ore al picco di concentrazione plasmatica)
- Ibuprofene (1,6 ore al picco di concentrazione plasmatica)
- Ketoprofene (1-2 ore al picco di concentrazione plasmatica)

FANS e azione analgesica

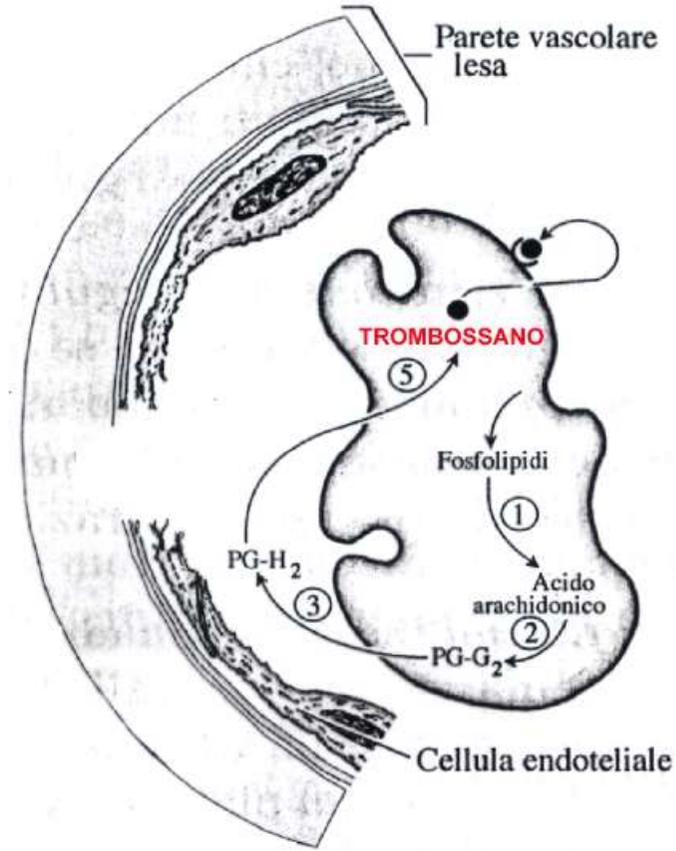
- In ordine crescente di NNT troviamo:
- Ibruprofene 800 mg (NNT 1,6)
- Ketorolac 20 mg (NNT 1,8)
- Ketorolac 60 mg i.m. (NNT 1,8)
- Diclofenac 100mg (NNT 1,9)
- Piroxicam 40 mg (NNT 1,9)

Condizioni normali

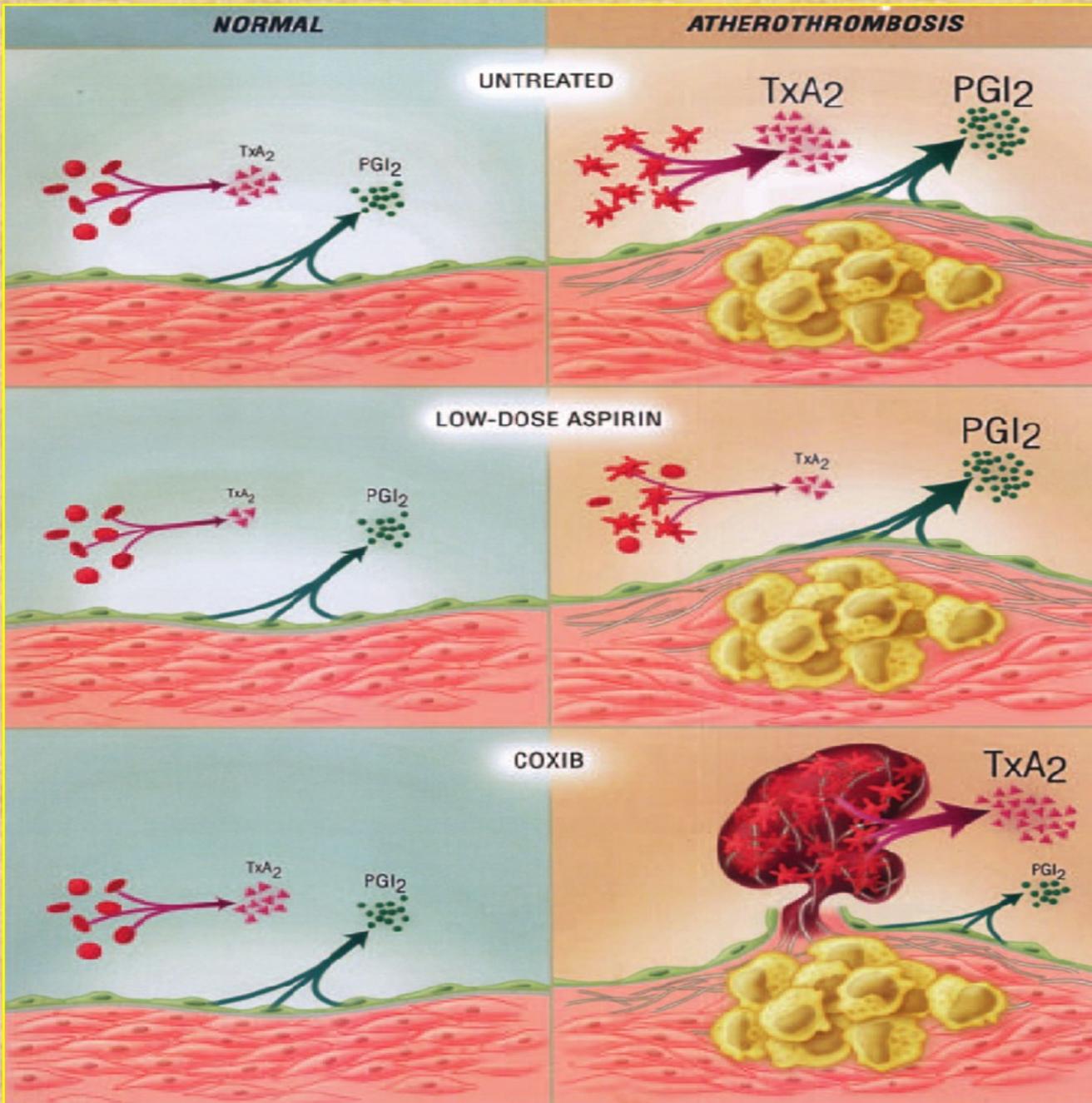


Lesione vascolare

TXA₂ promuove l'aggregazione piastrinica e la coagulazione del sangue



- ① Fosfolipasi A₂
- ② Ciclossigenasi
- ③ Perossidasi
- ④ Prostaciclina-sintetasi
- ⑤ Trombossano-sintetasi



Effetti Indesiderati dei FANS

- Gastrotossicità
- Nefrotossicità
- Tossicità cardio Vascolare
- Epatotossicità
- NB: L'assunzione concomitante di FANS, ACE inibitori e diuretici dell'ansa ha dimostrato in alcuni studi un aumento di rischio di insufficienza renale acuta negli anziani del 31%.

Reazioni Averse da FANS



Apparato gastrointestinale: Sono le più frequenti e vanno da manifestazioni non gravi come la dispepsia ,a effetti seri come l'ulcera o l'emorragia gastrointestinale

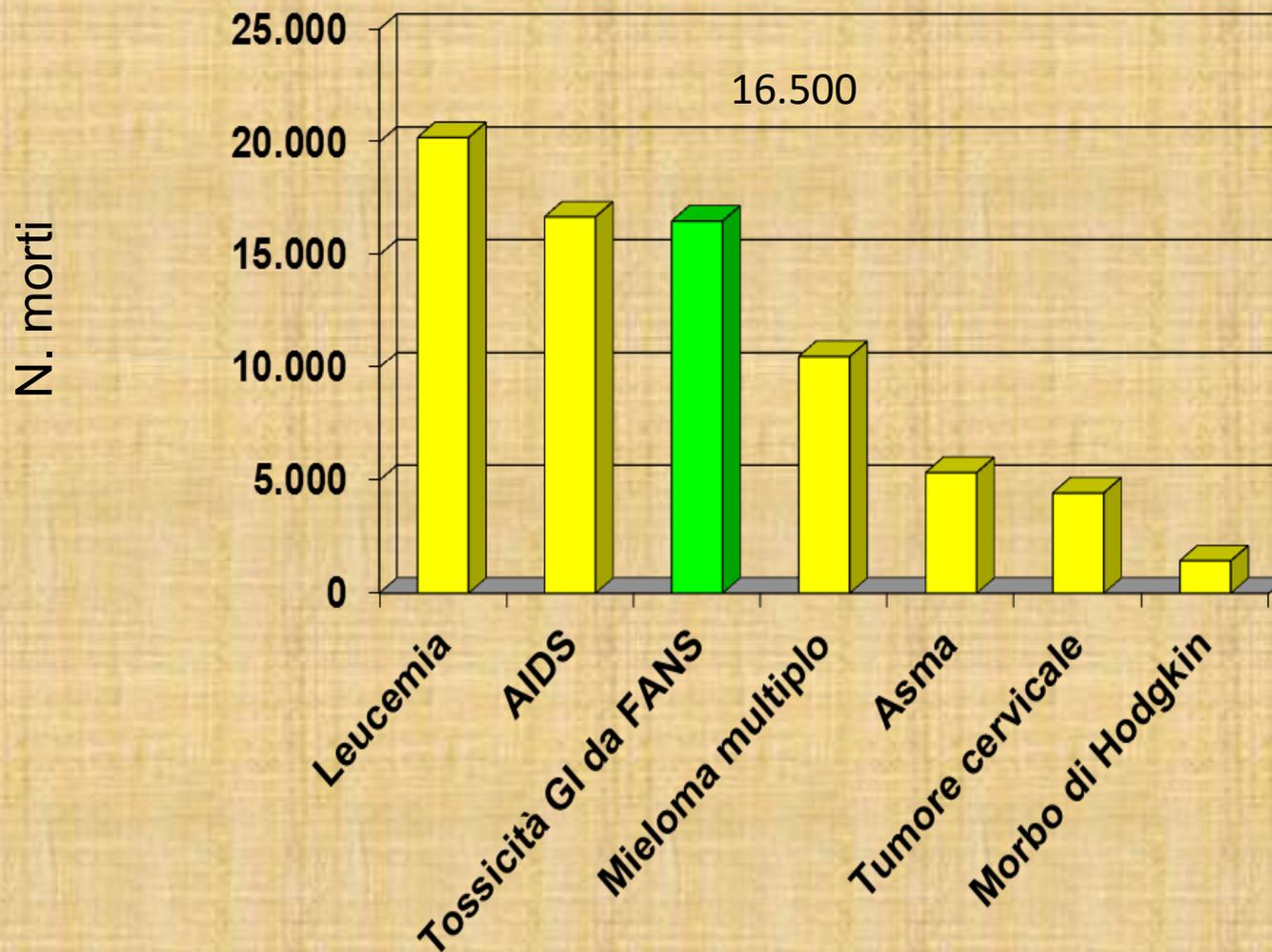


Ren: In corso di terapie prolungate e in pazienti a rischio o che assumono altri farmaci nefrotossici o che agiscono a livello renale (es. diuretici), si possono verificare nefropatie e insufficienza renale NB: L'assunzione concomitante di FANS, ACE inibitori e diuretici dell'ansa ha dimostrato in alcuni studi un aumento di rischio di insufficienza renale acuta negli anziani del 31%.

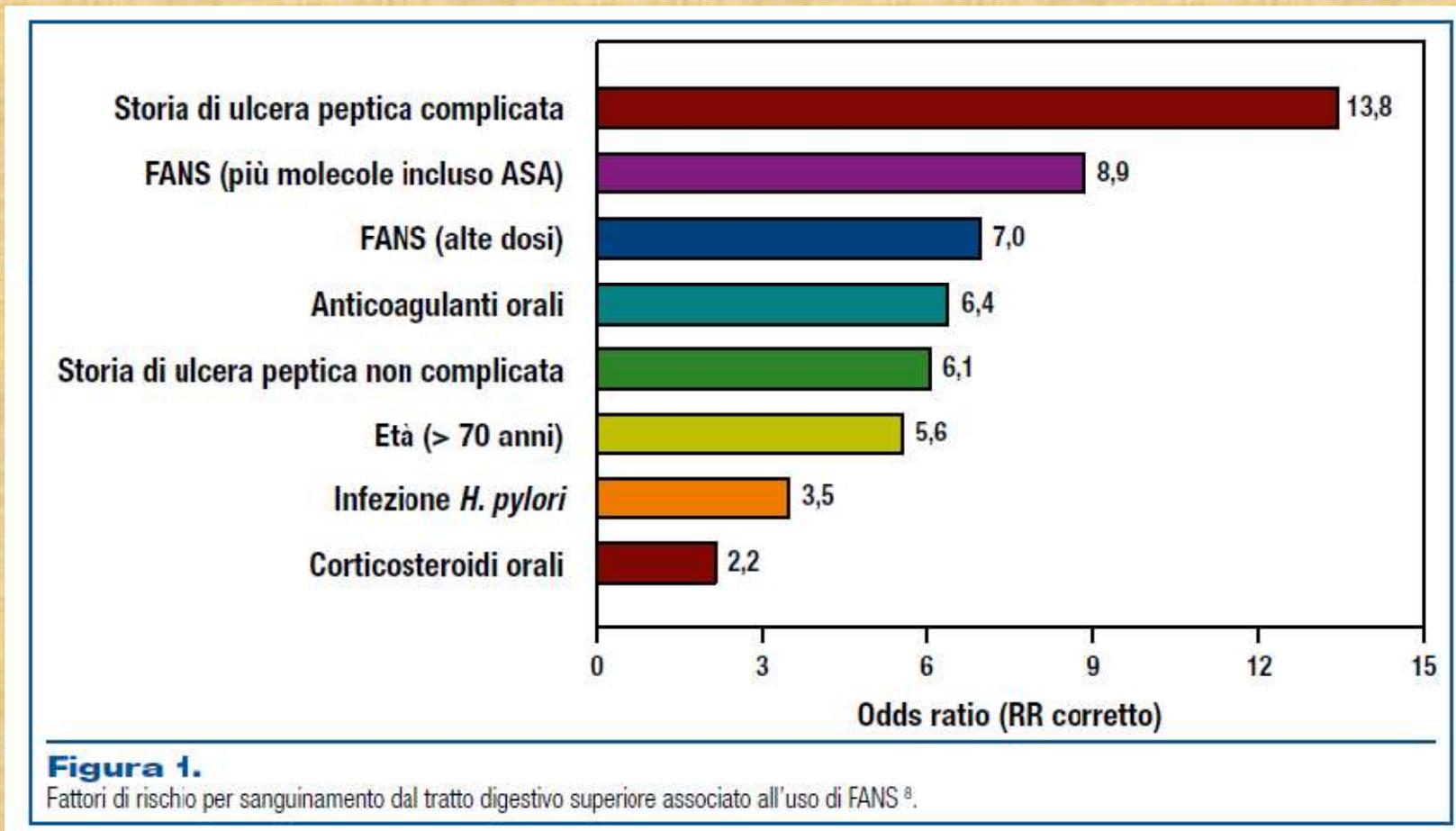


Fegato: Si possono manifestare epatopatie dose-dipendenti e su base allergica, anche indipendentemente dalla dose assunta

Dati di mortalità negli USA - 1997 (NEJM 1999; 340:1988)



FANS e tossicità gastrointestinale



FANS e tossicità renale

- ❑ 1-5 % dei pazienti che utilizzano FANS sviluppano alterazioni elettrolitiche (ritenzione di sodio e più raramente di potassio) e/o ritenzione di fluidi (edemi e aumento di peso)
- ❑ 0,5-1 % dei pazienti con fattori di rischio per patologie renali sviluppano una insufficienza renale acuta reversibile. I pazienti anziani sono a maggiore rischio per la possibile ridotta funzionalità renale causata dall'età

FANS e tossicità renale

- Il rischio di **insufficienza renale cronica**, in pazienti trattati giornalmente con FANS, è due volte più alto rispetto ai non utilizzatori. Il rischio aumenta notevolmente (16,6 volte) nei pazienti con età superiore ai 65 anni
- Tra i FANS l'**indometacina** è quello più nefrotossico, in quanto è il più potente inibitore delle prostaglandine renali (l'*aspirina* è l'inibitore meno potente)

Altri Effetti avversi dei FANS

GESTAZIONE E PARTO

- L'uso di FANS, inibendo la sintesi di prostaglandine, è in grado di *prolungare la gestazione e la durata del travaglio*
- Non è possibile escludere l'eventualità della comparsa di **effetti teratogeni**
- I FANS, e i loro metaboliti, sono spesso presenti nel *latte materno*

TOSSICITA' EMATICA

- **Anemia emolitica** (spesso su base autoimmune), e **disordini ematologici** legati a tossicità midollare (agranulocitosi, anemia aplastica e trombocitopenia), sono rari ma, quando compaiono, possono essere molto gravi

FANS e rischio cardiovascolare

- ✓ E' dovuta al blocco della sintesi di trombossani (vasocostrittori e proaggreganti) a livello piastrinico
- ✓ Anche a basse dosi, tutti i FANS hanno questo effetto, cui consegue un aumento del tempo di sanguinamento
- ✓ L'aspirina agisce inattivando in modo irreversibile la ciclo-ossigenasi piastrinica: l'effetto di una singola dose può durare fino a 8-10 giorni, fino a quando non si rendono disponibili nuove piastrine

Trelle S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ 2011

Tabella riepilogativa del possibile rischio cardiovascolare.

FANS	Rate ratio (IC 95%)		
	Infarto Miocardico	Stroke	Morte cardiovascolare
Naprossene	0,82 (0,37-1,67)	1,76 (0,91-3,33)	0,98 (0,41-2,37)
Ibuprofene	1,61 (0,50-5,77)	3,36 (1-11,60)	2,39 (0,69-8,64)
Diclofenac	0,82 (0,29-2,20)	2,86 (1,09-8,36)	3,98 (1,48-12,70)
Celecoxib	1,35 (0,71-2,72)	1,12 (0,60-2,06)	2,07 (0,98-4,55)
Etoricoxib	0,75 (0,23-2,39)	2,67 (0,82-8,72)	4,07 (1,23-15,70)
Rofecoxib	2,12 (1,26-3,56)	1,07 (0,60-1,82)	1,58 (0,88-2,84)
Lumiracoxib	2 (0,71-6,21)	2,81 (1,05-7,48)	1,89 (0,64-7,09)

Intolleranza ai FANS

- La patogenesi è incerta, non è chiaro il ruolo del sistema immunitario nel determinare la comparsa di reazioni di intolleranza ai FANS
- Nello scatenare reazioni di intolleranza esiste un significativo livello di "cross-reazione" tra i diversi FANS, a dispetto della loro diversità chimica
- Accanto a quelle che si manifestano a carico dello stomaco, e reazioni di intolleranza sono tra gli effetti collaterali dei FANS che si osservano con maggior frequenza

Tab. II. Classificazione delle reazioni di ipersensibilità a FANS (da Kowalski et al., 2011¹², mod.).

Reazioni	Clinica	Patogenesi	Patologia associata
Immedieate	Rinite/asma	Inibitori di COX-1, con cross reattività	Asma/rinosinusite, poliposi nasale
	Orticaria/angioedema	Inibitori di COX-1, con cross reattività	Orticaria cronica
	Orticaria/angioedema	Inibitori di COX-1, con cross reattività	Nessuna
	Orticaria/angioedema/anafilassi	IgE mediata, senza cross reattività	Atopia, allergia alimentare o a farmaci
Ritardate	Eruzioni cutanee fisse Esantemi maculo papulari Esantemi bollosi Polmonite Meningite asettica Nefrite Dermatite da contatto	Cellulo mediate (tipo IV, cellule T citotossiche, cellule NK) Indotte da uno o più FANS	Nessuna

Incidenza degli effetti avversi da FANS

- ❖ *Reazioni epatotossiche*: 1-10 per 100.000 pazienti/anno, sia citotossiche che colestatiche (Teoh 2003, Velayudham 2003)
- ❖ *Renali*: 1-5 % dei pazienti presentano delle alterazioni
- ❖ *Reazioni cutanee*: frequenti, ma spesso non gravi
- ❖ *Anafilassi*: 1:1.000.000 (van Puijenbroek 2002)
- ❖ Rara, infine, è la *sindrome di Reye* da aspirina

La vicenda dei COX-2 inibitori

- ❑ I COX-2 inibitori (rofecoxib, celecoxib, ecc...) sono stati sviluppati con l'idea di ottenere dei FANS meno *gastrolesivi* rispetto a quelli classici, con maggiore attività sulla COX-1
- ❑ Gli studi osservazionali post-marketing e la segnalazione delle reazioni avverse da parte dei medici hanno evidenziato che anche i COX-2 provocano gravi effetti gastrointestinali
- ❑ L'aspetto preoccupante di questi farmaci, che ha portato al ritiro dal mercato del rofecoxib e del valdecoxib, è la possibilità di incrementare eventi avversi cardiovascolari come l'infarto del miocardio

Interazioni farmacologiche

	<i>FANS</i>	<i>PARACETAMOLO</i>
ALTRI FANS	Non associare	
SSRI	Aumenta il rischio di sanguinamento gastrointestinale, c'è un rischio assoluto superiore di 1 ogni 80 pazienti trattati per anno	
ALCOL	Aumenta la tossicità gastrica e l'effetto anti-aggregante piastrinico dei FANS	Non esistono evidenze certe in letteratura
CONTRACCETTIVI ORALI		L'analgesia del paracetamolo è ridotta
PROPRANOLOLO	i riduce l'attività anti-ipertensiva del β -bloccante per un'interazione farmacocinetica con i FANS	La clearance del paracetamolo è ridotta

Conclusioni finali sui FANS

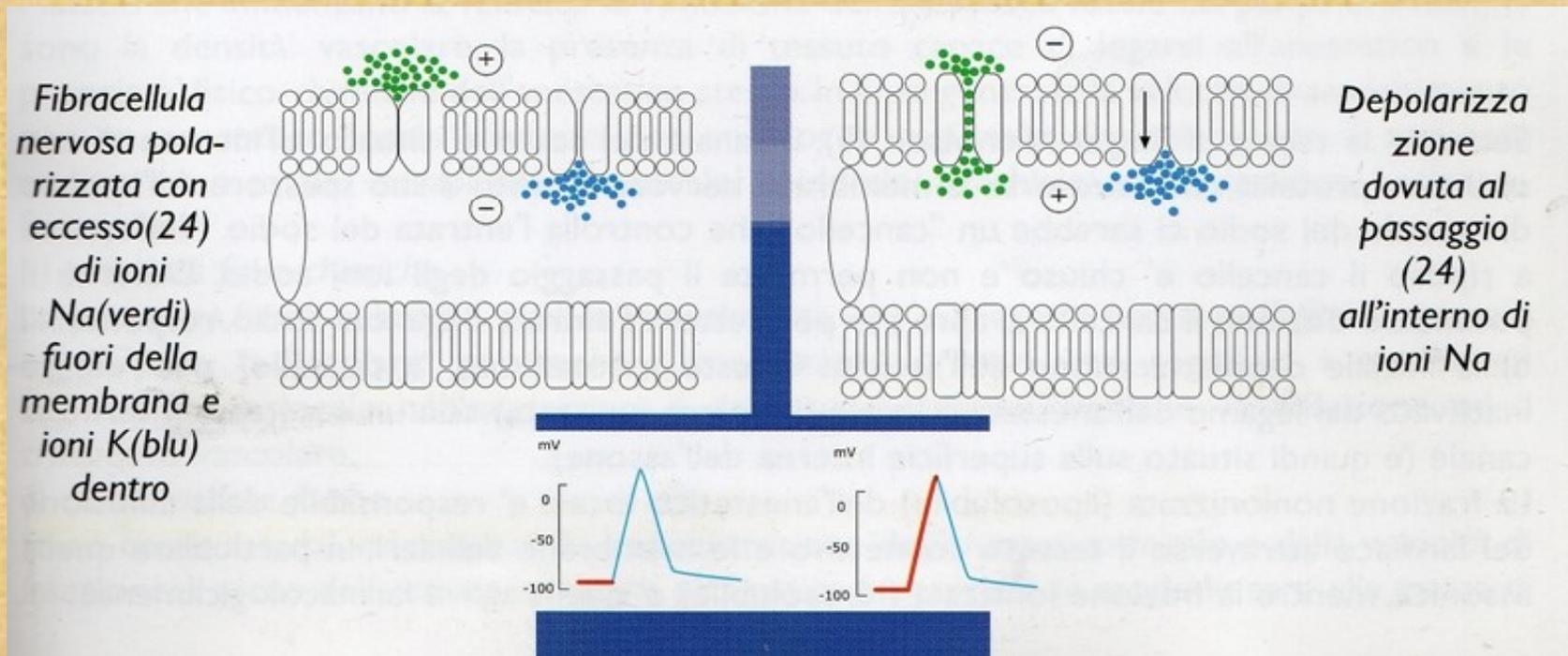
- ✓ I FANS danno effetti avversi su molti organi ed apparati, ma le emorragie digestive rappresentano il rischio maggiore per numerosità e gravità
- ✓ Per diminuire i rischi di ADR da FANS si deve:
 1. Somministrare i FANS meno rischiosi al minimo dosaggio utile per il minor tempo possibile
 2. Evitare co-medieazioni pericolose (ad esempio antiaggreganti, anticoagulanti, steroidi, ecc...), alcool e fumo
 3. Valutare attentamente i fattori di rischio del paziente

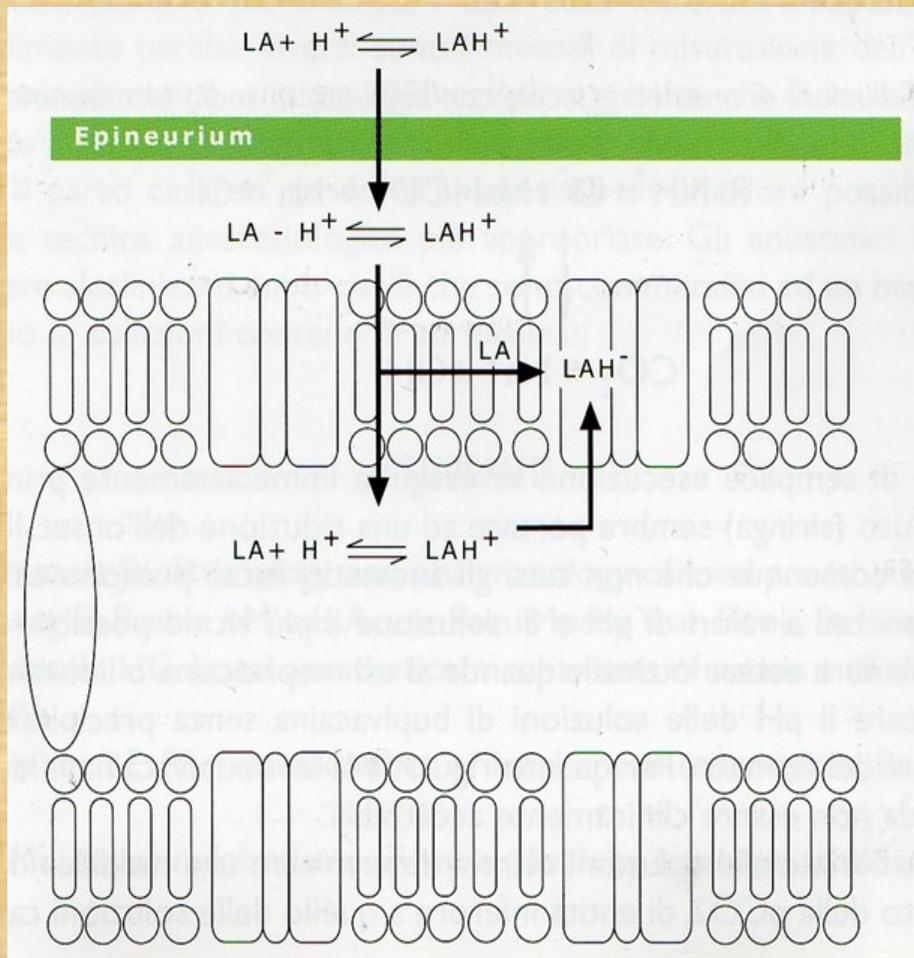
ANESTETICO LOCALE

Una sostanza che posta a contatto con una fibra nervosa ne altera reversibilmente la capacità di attivare e condurre un potenziale d'azione



MECCANISMO DI AZIONE





Per agire (legarsi al sito all'interno del canale ionico) l'anestetico locale deve essere in forma dissociata = idrofilica, ma per oltrepassare la membrana delle strutture adiacenti al nervo (epinevrio, perinevrio ed endonevrio) deve essere in forma neutra = lipofila

I FATTORI CHE INFLUENZANO L'ATTIVITÀ FARMACOLOGICA

- ✓ LIPOSOLUBILITÀ - POTENZA DEL FARMACO
- ✓ COSTANTE DI DISSOCIAZIONE (pKa) - LATENZA D'AZIONE
- ✓ BINDING PROTEICO – DURATA D'AZIONE

. LIPOSOLUBILITA'

I composti più liposolubili sono i più potenti, per la maggior diffusibilità tra le membrane biologiche. *Per AL possono essere sequestrati da tessuto adiposo peridurale o perinevrario*

. PKa

È il grado di dissociazione a PH fisiologico. *Tanto più il PH è lontano da PKa, tanto minore è il farmaco in forma neutra, quindi tanto maggiore sarà la latenza*

. BINDING PROTEICO

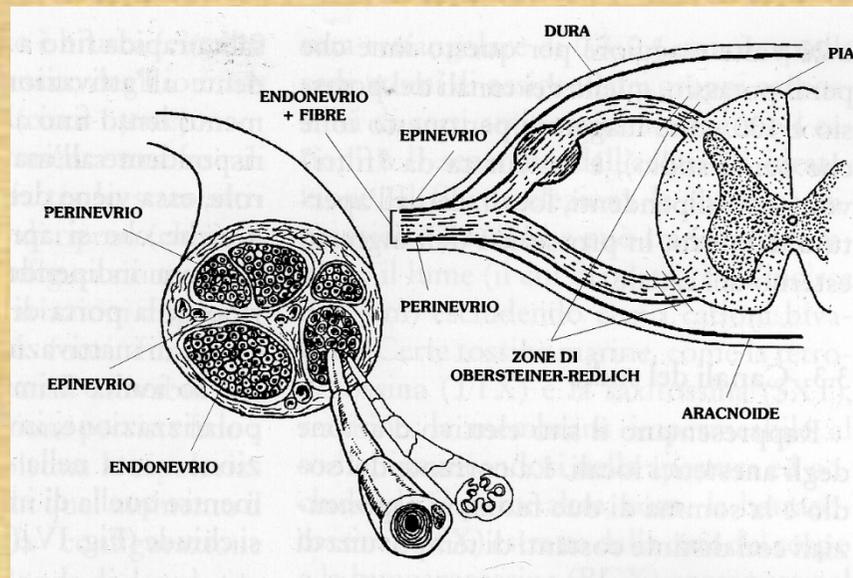
È direttamente proporzionale alla durata d'azione dell'anestetico. *Definisce l'affinità di legame del farmaco con la proteina di membrana dove risiede il sito d'azione del farmaco*

DOSE

- Influenza l'inizio, l'intensità e la durata del blocco
- Aumentando la concentrazione a parità di volume aumenta l'intensità e si riduce la latenza
- Aumentando il volume a parità di concentrazione aumenta l'estensione del blocco

SITO DI INIEZIONE

- Influenza l'inizio e la durata dell'azione anestetica in base alle caratteristiche anatomiche ed alle varie tecniche di anestesia locoregionale utilizzate
- Il blocco subaracnoideo insorge prima di quello peridurale, e questo prima di quello del plesso brachiale



Anestesia di superficie

- Applicazione diretta di soluzioni acquose di anestetici locali (tetracaina, lidocaina e cocaina) sulla cute o sulle mucose
- Assorbimento sistemico rapido con pericolo di tossicità sistemica



Anestesia per infiltrazione



- Iniezione di un anestetico locale (lidocaina, procaina e bupivacaina) direttamente nella cute dell'area interessata senza tenere conto della ramificazione dei nervi cutanei
- Non si inietta in tessuti irrorati da arterie terminali in quanto la vasocostrizione indotta dall'adrenalina può portare a una gangrena

Anestesia locoregionale

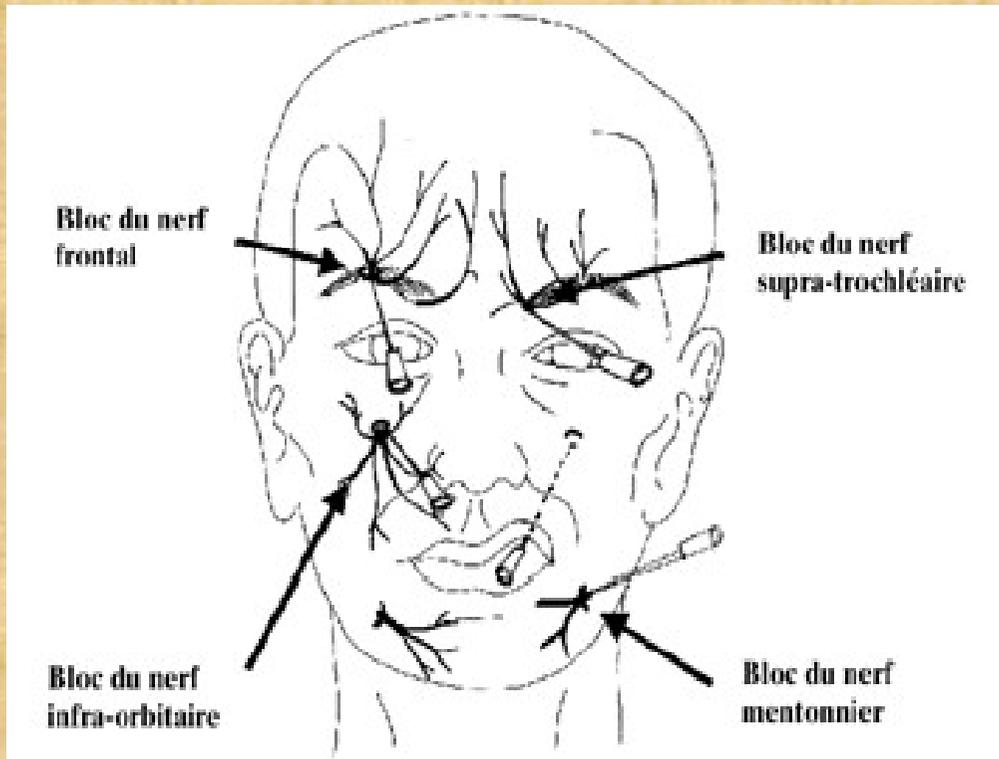
- Iniezione sottocutanea di un anestetico locale (lidocaina, procaina e bupivacaina) effettuata per anestetizzare una regione distale rispetto al sito di iniezione
- Risulta essenziale la conoscenza della neuroanatomia



Anestesia locoregionale

- L'anestesia loco-regionale ha il vantaggio di una più rapida ripresa del paziente e di causare meno **effetti collaterali** (mal di gola, nausea, vomito e disorientamento)
- L'anestesia loco-regionale diventa l'anestesia di scelta per i pazienti a rischio, come i cardiopatici o i soggetti con malattie respiratorie, in quanto si evita la somministrazione di elevati dosaggi di anestetici che possono deprimere la funzionalità cardiovascolare e respiratoria

Anestesia tronculare



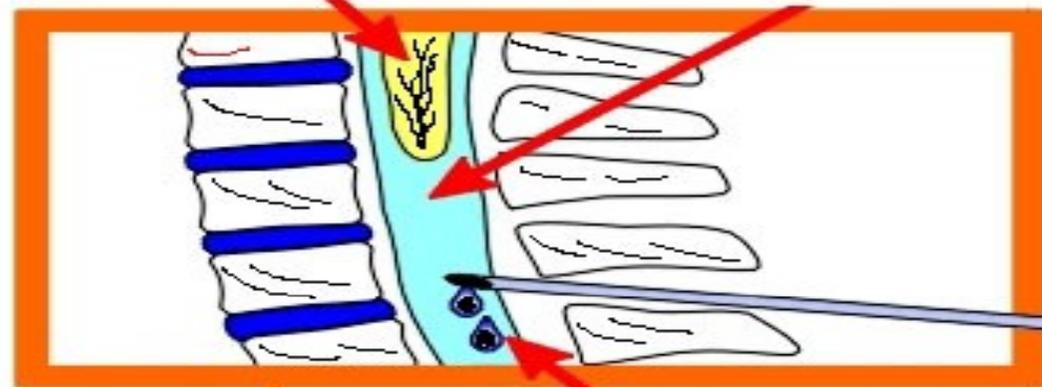
- ✓ Iniezione di una soluzione di anestetico locale nelle vicinanze di nervi periferici o plessi nervosi che presiedono alla sensibilità della zona interessata
- ✓ Blocco sensitivo e motorio

Anestesia spinale

- ❖ Prevede l'iniezione dell'anestetico nel liquor dello spazio subaracnoideo a livello lombare (al di sotto della 2° vertebra lombare)
- ❖ E' una tecnica sicura ed efficace indicata per interventi sul basso addome, sugli arti inferiori e il perineo
- ❖ Provoca rari danni neurologici persistenti e un mal di testa posturale

Midollo Spinale

**Liquor
cefalorachidiano**



**Ago da
Spinale**

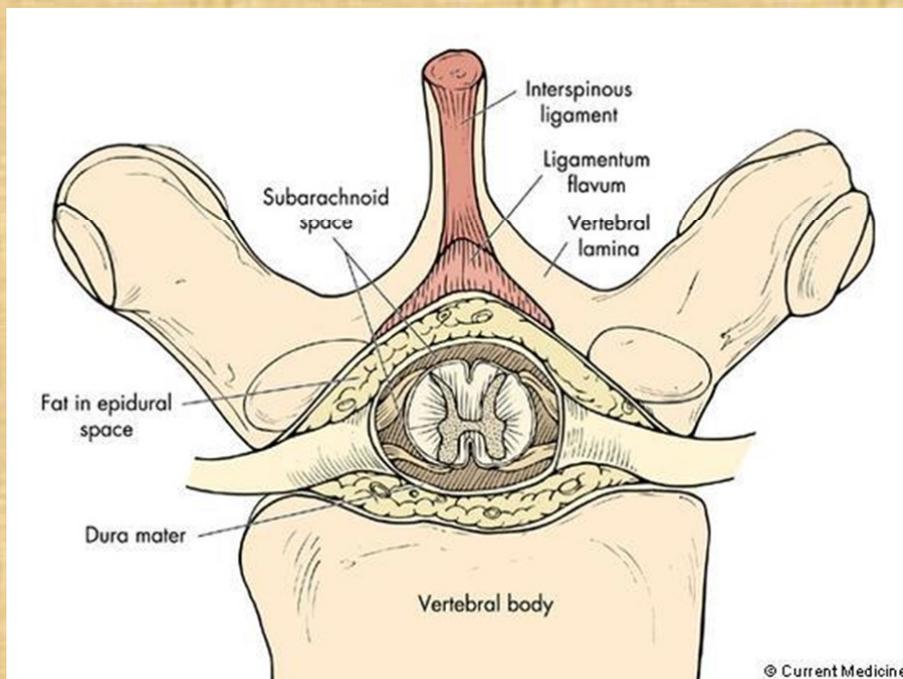
**Soluzione anestetica
iniettata nel liquor**



Anestesia spinale



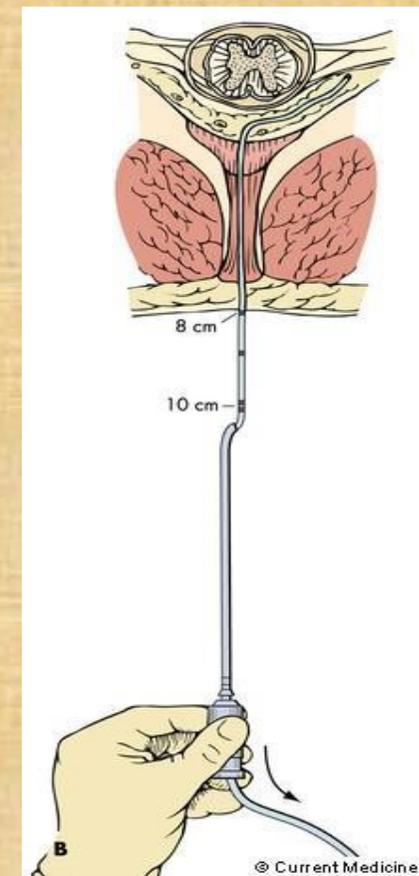
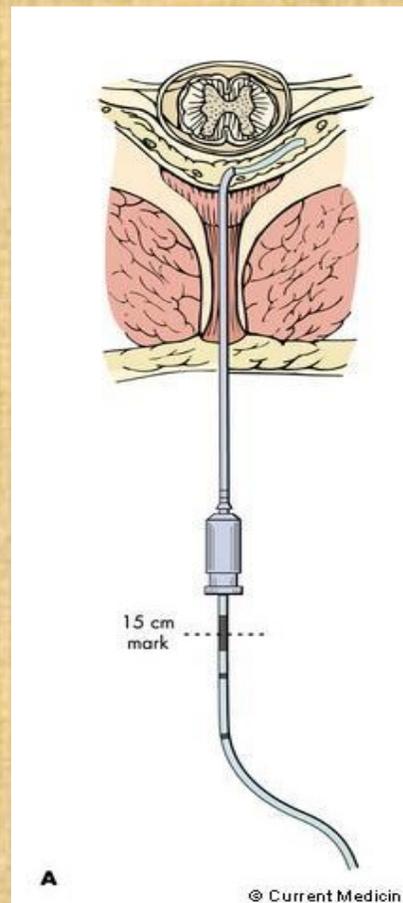
Anestesia epidurale



- ❑ Prevede l'iniezione dell'anestetico nello spazio epidurale. Può essere effettuata nelle regioni spinali lombari, toraciche o cervicali
- ❑ Pericolo di danni neurologici ed elevato assorbimento sistemico

Anestesia epidurale

Con questa metodica è possibile posizionare nello spazio peridurale un cateterino attraverso il quale si possono somministrare dosi subentranti di farmaco, che prolungano il tempo di analgesia sino a svariate ore. Si parla in questo caso di "peridurale continua", tecnica con la quale, tra l'altro si può in ostetricia realizzare il parto indolore



CARBONAZIONE

- Alcalinizzando la soluzione si ottiene una quota maggiore di farmaco in forma neutra e quindi maggiormente in grado di attraversare le membrane fosfolipidiche
- La quantità di bicarbonato da aggiungere dipende dalla pKa del farmaco
 - LIDOCAINA (pKa = 7.9) → 1 ml di bicarbonato al 8,4 % ogni 10 ml di soluzione
 - BUPIVACAINA (pKa = 8.1) → 0,1 ml di bicarbonato al 8,4 % ogni 10 ml di soluzione

MISTURE DI ANESTETICI LOCALI

Il razionale è quello di sfruttare la rapidità di onset di uno e la lunga durata d'azione di un altro:

1. MEPIVACAINA + BUPIVACAINA
2. LIDOCAINA + BUPIVACAINA
3. MEPIVACAINA + ROPIVACAINA
4. MEPIVACAINA + L-BUPIVACAINA

I VASOCOSTRITTORI

Essi sono importanti per aumentare la durata e l'effetto dell'anestesia locale

I vasocostrittori usati negli anestetici locali di uso odontoiatrico sono:

- Epinefrina**
- Levonordefrina**

Sono più efficaci nell'anestesia plessica che nell'anestesia tronculare.

Vengono di norma utilizzati a concentrazione 1:50.000 – 1:100.000 – 1:200.000 e la concentrazione maggiore è usata in chirurgia perché l'effetto emostatico permette la visibilità migliore del campo operatorio.

Addizione di un vasocostrittore

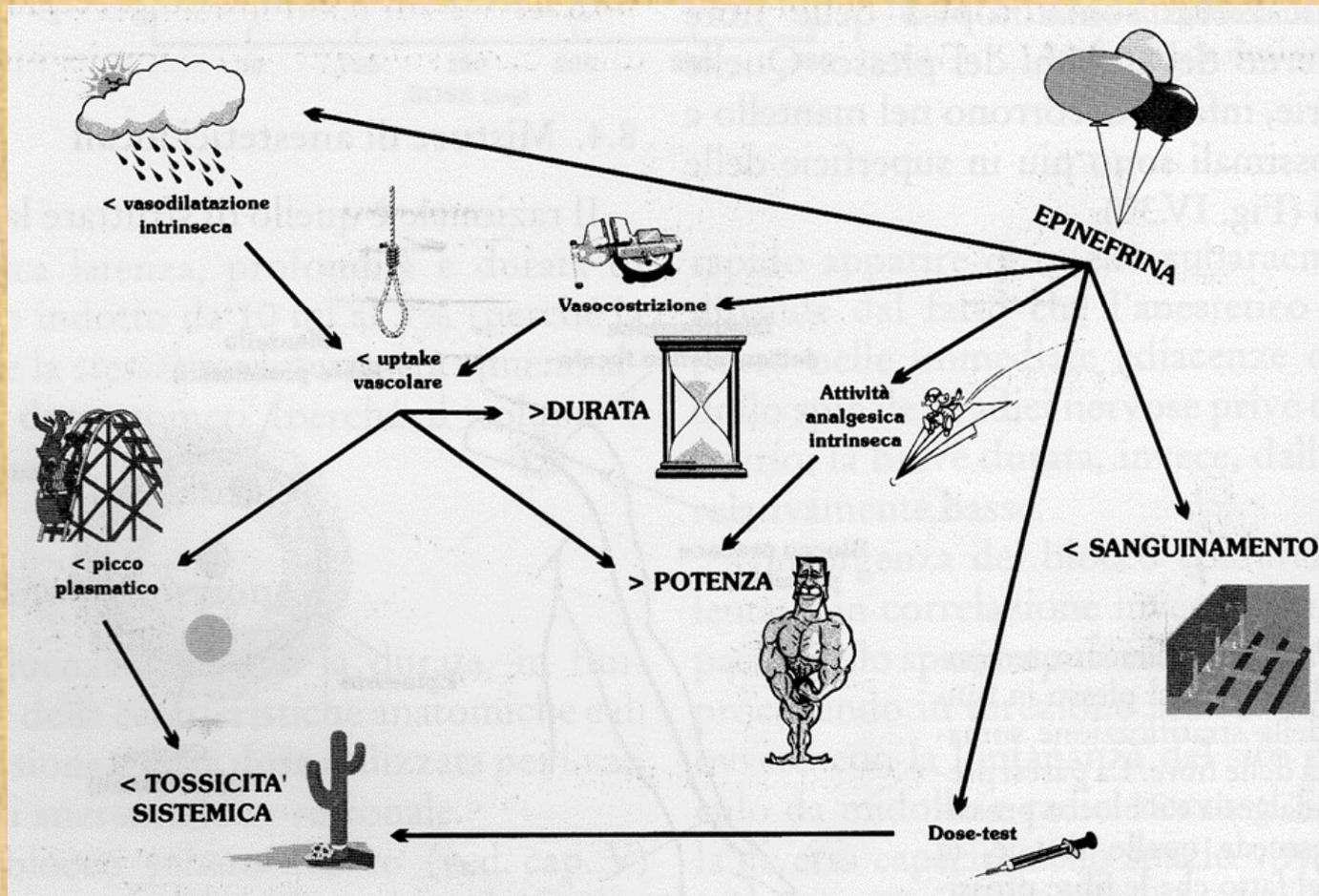


Tabella VI. Interazioni farmacologiche dell'epinefrina e della levonordefrina

β bloccanti non selettivi

Esempio: nadololo, oxprenololo, pindololo, propranololo

L'interazione può determinare un aumento della pressione arteriosa

Si consiglia di ridurre la dose di vasocostrittore

Antidepressivi triciclici

Esempio: imipramina, amitriptilina, desipramina

L'interazione può determinare un aumento della pressione arteriosa

La levonordefrina è controindicata

Si consiglia di ridurre la dose di epinefrina

GRAVIDANZA

Accentua distribuzione, durata e intensità del blocco.

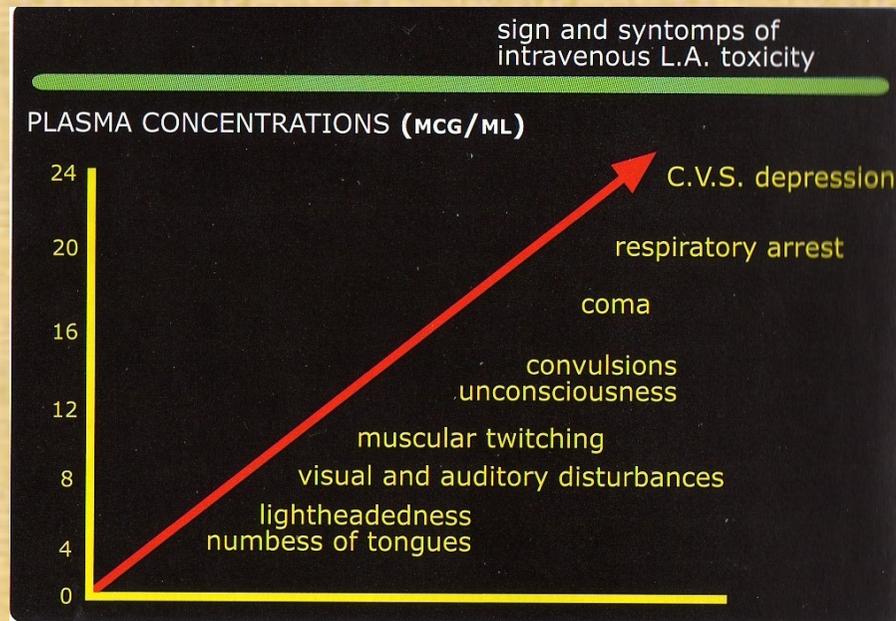
Nel secondo trimestre la responsabilità è stata attribuita alle modificazioni anatomiche (riduzione spazio subaracnoideo per aumento pressione endoaddominale..).

Siccome le modificazioni esistono anche nel primo trimestre, è stato chiamato in causa il progesterone, che potrebbe potenziare il blocco di conduzione.

- **Anestetici Locali e Allattamento**

- Se assorbiti passano nel latte materno dove di concentrano

TOSSICITA'



- Una parte, talvolta rilevante, dell'AL iniettato va incontro ad assorbimento sistemico.
- Il picco ematico dipenderà dalla dose, dalla distanza del target neuronale e dalla superficie di assorbimento.
- A loro volta il binding proteico e uptake polmonare ed epatico fungono da fattori limitanti il raggiungimento o meno di una concentrazione che ricada nel range tossico

TOSSICITA' CEREBRALE

- INIEZIONE INTRAVASCOLARE ACCIDENTALE: compaiono entro 1-2 minuti
- ASSORBIMENTO MASSIVO da parte di tessuti riccamente vascolarizzati
- DIFFUSIONE LIQUORALE in senso rostrale

VIA EMATICA

- Secchezza delle fauci
 - Acufeni
 - Eloquio impacciato
 - Comportamenti irrazionali
 - Euforia (amino-esteri)
 - Sedazione (amino-amidi)
 - Nistagmo
 - Fascicolazioni
 - Movimenti coreiformi
- Convulsioni: la soglia convulsivante è più alta se si tratta di infusione continua. Sul piano tossicologico la velocità di somministrazione è più importante della dose
- Depressione generalizzata del SNC

TOSSICITA' CARDIOVASCOLARE

Tutte le disonie, in particolare variazioni del K, e l' ipercapnia abbassano la soglia aritmogena degli anestetici locali

- **CONDUZIONE ELETTRICA**

Prolungano la refrattarietà e rallentano la conduzione predisponendo alle aritmie da rientro per interazione con i canali del Na (la durata e il tipo di arresto cardiaco che potrebbero determinare dipendono dallo stato in cui si trova il recettore quando si legano)

- **CONTRATTILITA'**

Effetto inotropo negativo dose e potenza dipendenti.

Gli AL con elevata lipofilicità influenzano la funzionalità dei canali del Ca (per compressione ab estrinseco) determinando effetto inotropo negativo

Il legame degli AL con il sito d'azione è STEREOSPECIFICO, tanto che l'enantiomero destrogiro della bupivacaina è 7 volte più aritmogeno di quello levogiro.

Tutti gli AL sono miscele racemiche tranne la LEVOBUPIVACAINA e la ROPIVACAINA

PREVENZIONE

- Utilizzare la dose minima efficace
 - Punto di inoculo il più vicino possibile al nervo da bloccare
 - Iniezione lenta
 - ASPIRARE per riconoscere l'eventuale iniezione
- Monitoraggio del paziente
 - Cardiovascolare
 - Continuo contatto verbale (durante e dopo il blocco)
- BENZODIAZEPINE: riducono l'eccitabilità del SNC innalzando la soglia convulsivante

Reazioni avverse degli Anestetici Locali

Tabella III. Reazioni avverse agli anestetici locali

Psicogene

Sincope (più comune)

Iperventilazione

Nausea e vomito

Alterazioni frequenza cardiaca e pressione arteriosa

Reazione simil allergica

Allergiche

Esteri (allergie alle amidi sono molto rare)

Metabisulfito (presente con epinefrina e levonordefrina)

Metilparaben (non più presente nelle soluzioni attuali)

Reazioni avverse degli Anestetici Locali

Tabella III. Reazioni avverse agli anestetici locali

Effetti tossici

Principalmente a carico del sistema nervoso centrale

Sedazione, vertigini, diplopia, disturbi del sensorio, disorientamento

Una elevata concentrazione ematica può portare a tremori, depressione respiratoria, contrazioni tonico-cloniche

Il quadro può evolvere nel coma, arresto respiratorio e circolatorio

Metaemoglobinemia

Associata alla prilocaina, artocaina e benzocaina

Parestesie

Apparentemente più frequenti con artocaina e prilocaina
