

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

**Luigi Alberto Pini**



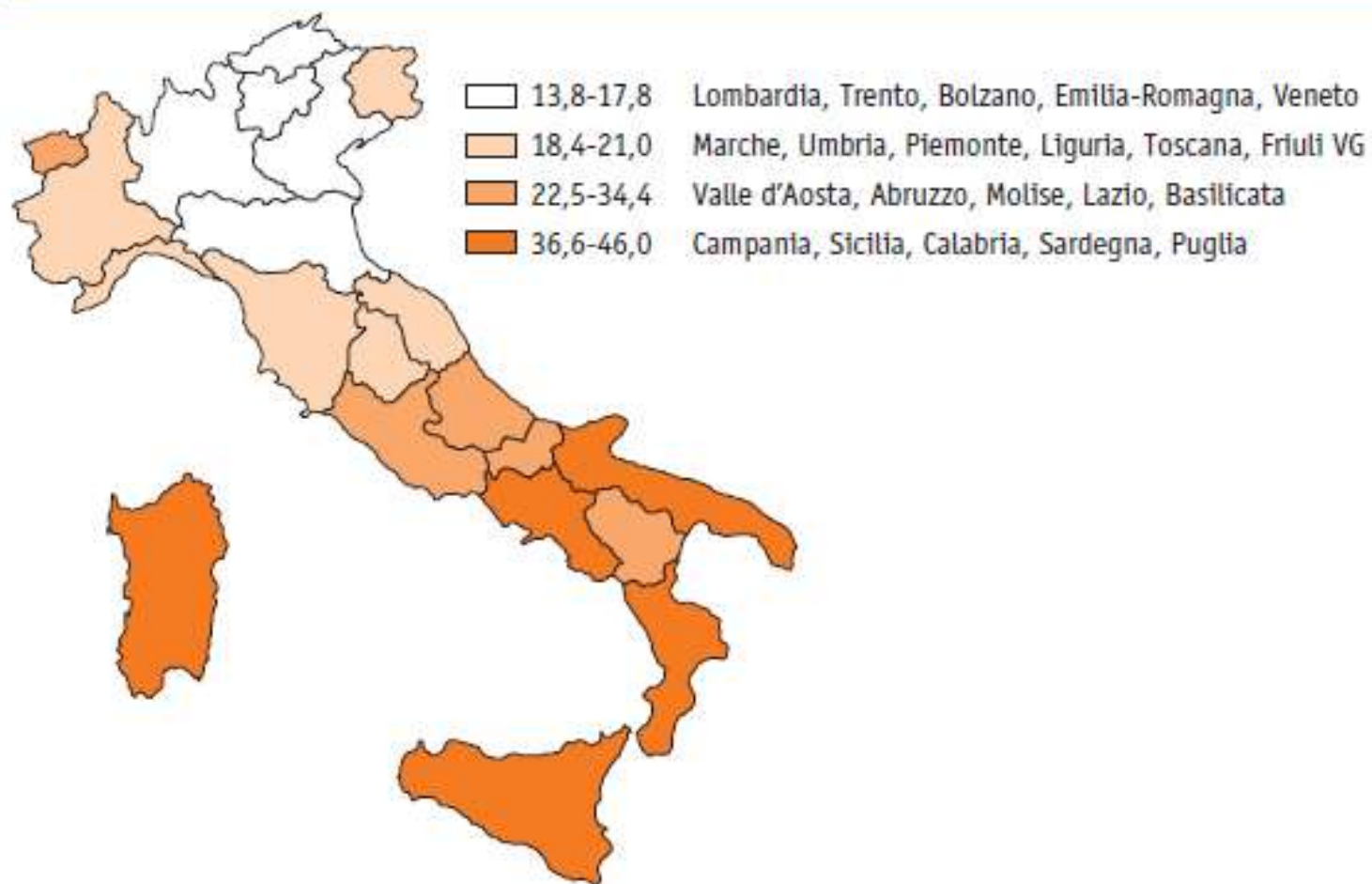
**UNIMORE**  
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI  
MODENA E REGGIO EMILIA

13 Aprile 2016

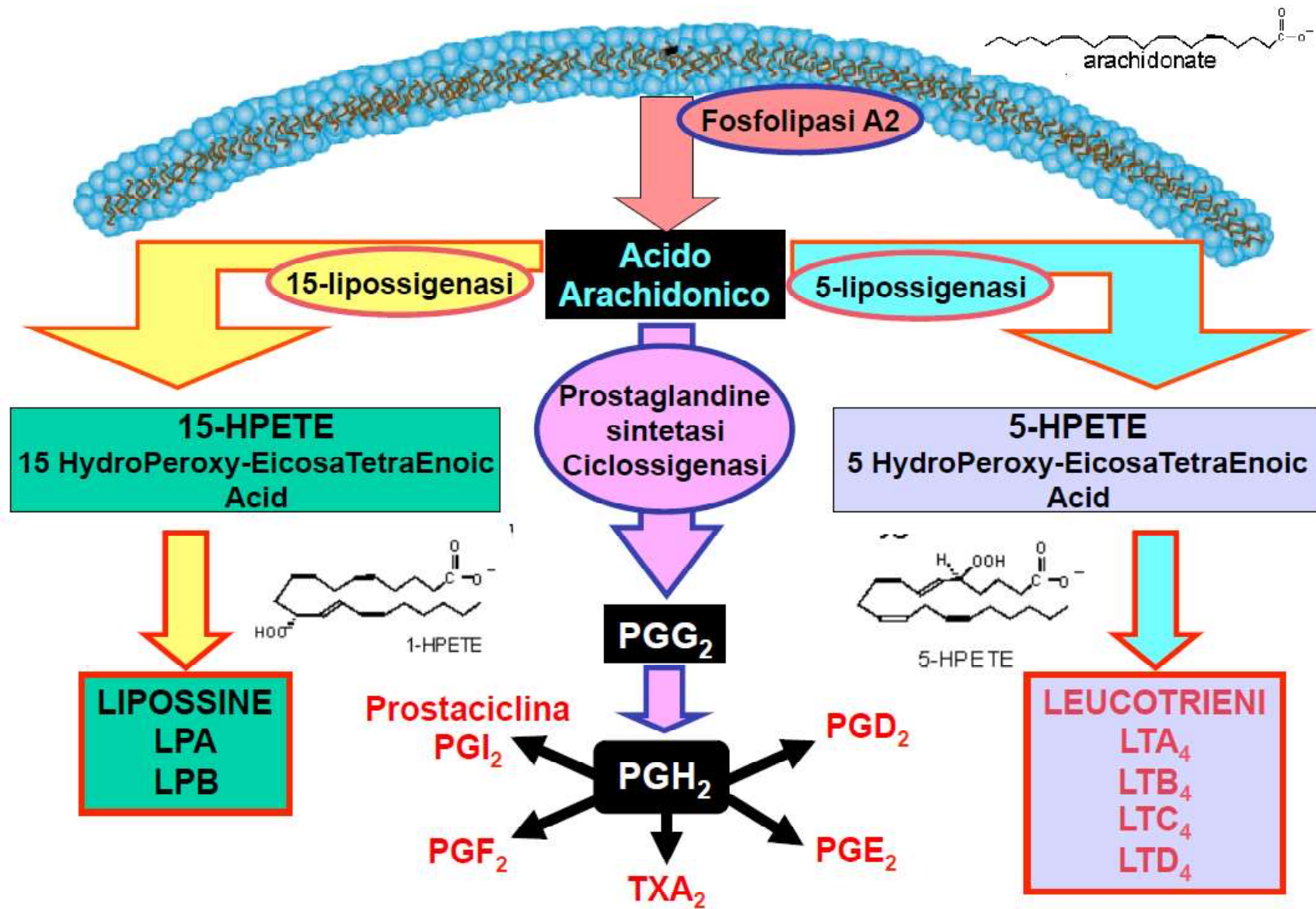
# I FANS in Italia

**Figura C.8b**

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







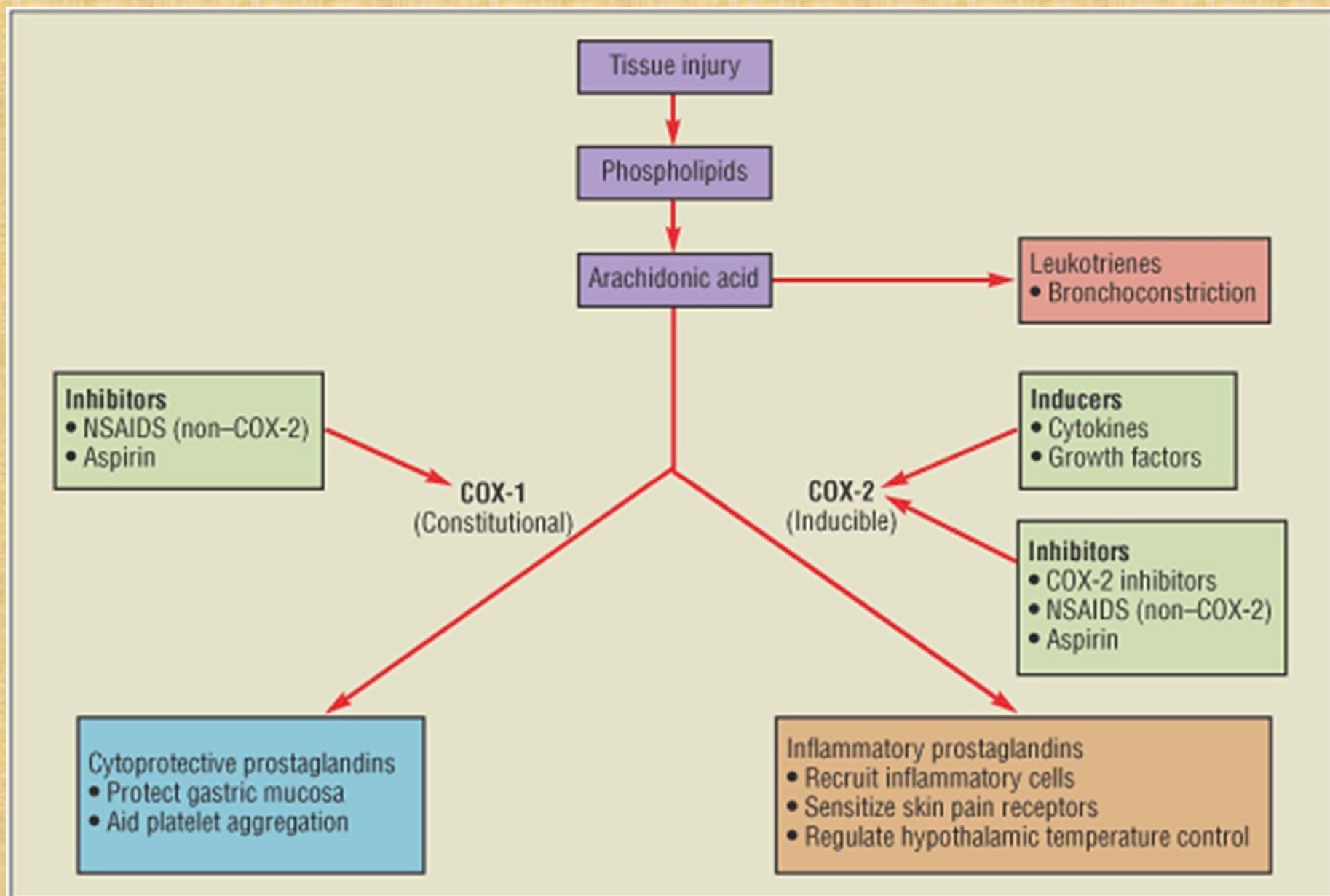


FIGURE 1. Algorithm of the biochemical pathway shows that the formation of prostaglandins occurs via both cyclooxygenase enzymes (COX-1 and COX-2).

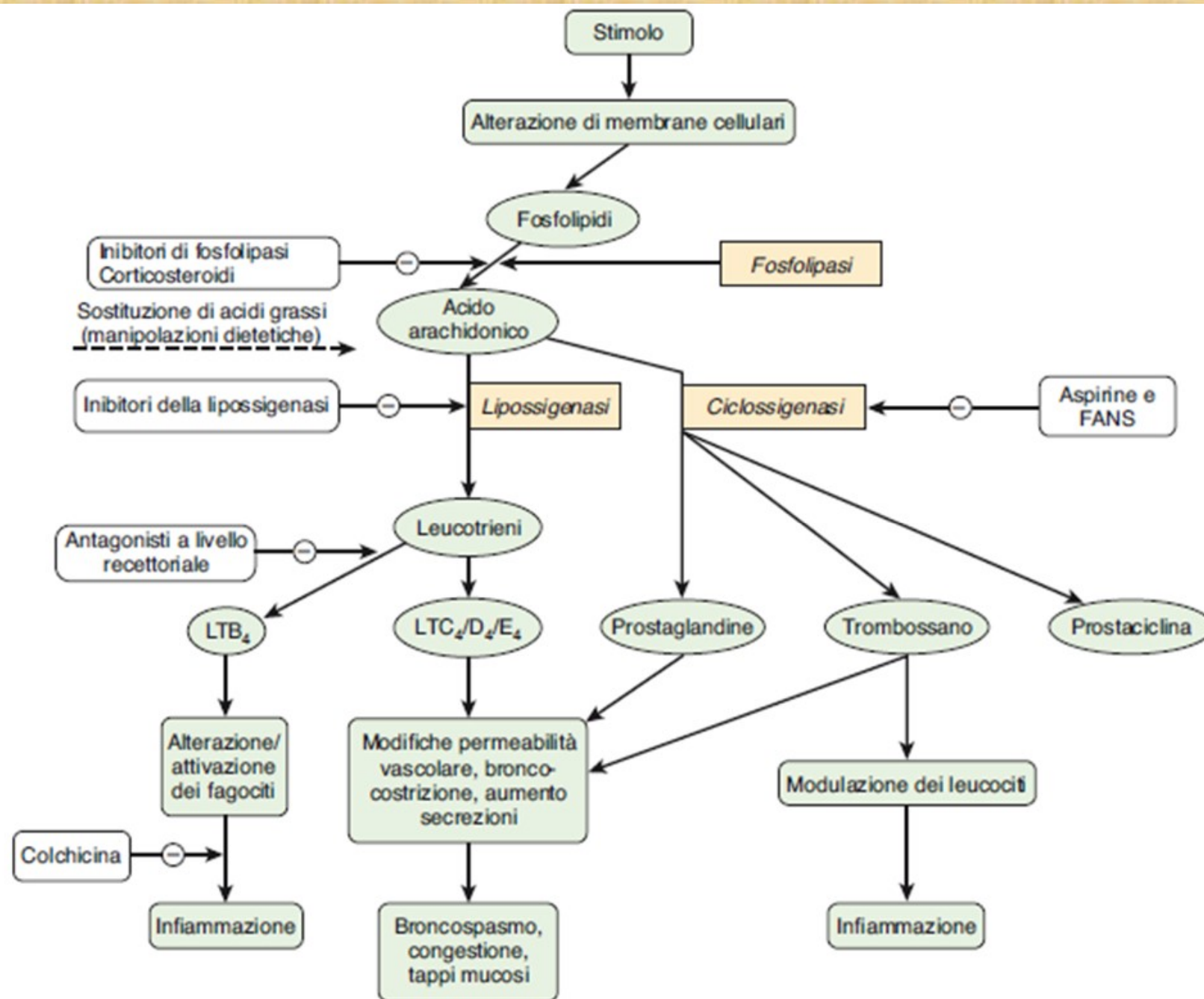


Figura 36-2. Schema dei mediatori derivati dall'acido arachidonico e sede di azione di farmaci (LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>: leucotrieni B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>).



# Aspirin

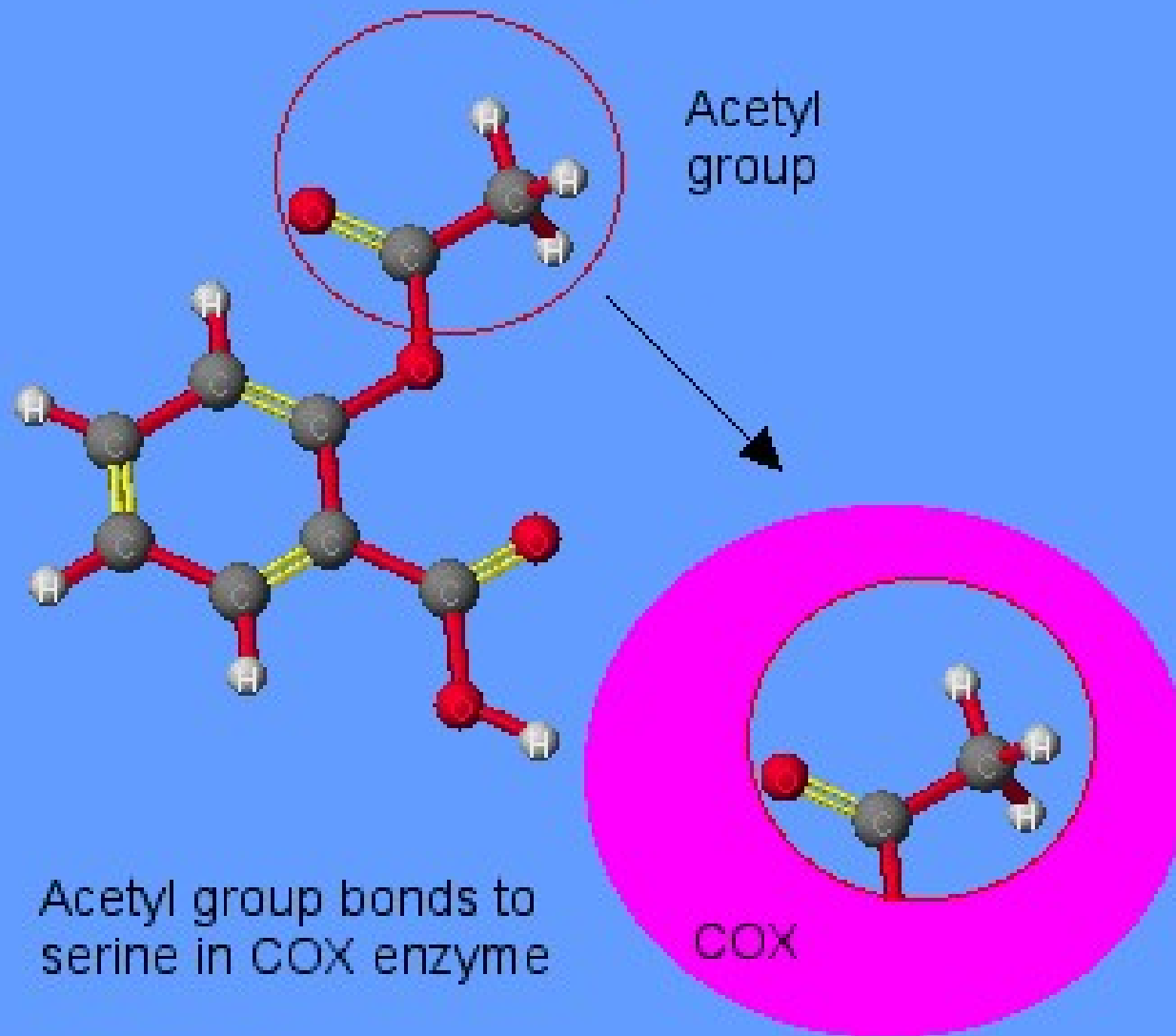


Tabella 36-1. Proprietà dell'aspirina e di recenti farmaci antinfiammatori non steroidei

Farmaco	Emivita (ore)	Escrezione urinaria del farmaco non metabolizzato	Dose antinfiammatoria consigliata
Aspirina	0,25	< 2%	1200-1500 mg tre volte al giorno
Salicilato <sup>1</sup>	2-19	2-30%	Si veda nota 2
Celecoxib	11	27% <sup>3</sup>	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 <sup>4</sup>
Meloxicam	20	Dati non disponibili	7,5-15 mg una volta al giorno
Nabumetone <sup>5</sup>	26	1%	1000-2000 mg una volta al giorno <sup>6</sup>
Naproxene	14	< 1%	375 mg due volte al giorno
Oxaprozina	58	1-4%	1200-1800 mg una volta al giorno <sup>6</sup>
Piroxicam	57	4-10%	20 mg una volta al giorno <sup>6</sup>
Sulindac	8	7%	200 mg due volte al giorno
Tolmetina	1	7%	400 mg quattro volte al giorno

<sup>1</sup> Principale metabolita dell'aspirina ad azione antinfiammatoria.

<sup>2</sup> Il salicilato viene normalmente somministrato sotto forma di aspirina.

<sup>3</sup> Escrezione urinaria totale comprendente i metaboliti.

<sup>4</sup> Consigliato solamente per la terapia del dolore acuto (ad esempio chirurgico).

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

<sup>6</sup> Una singola somministrazione al giorno è sufficiente per via della lunga emivita.

# FANS e dolore acuto

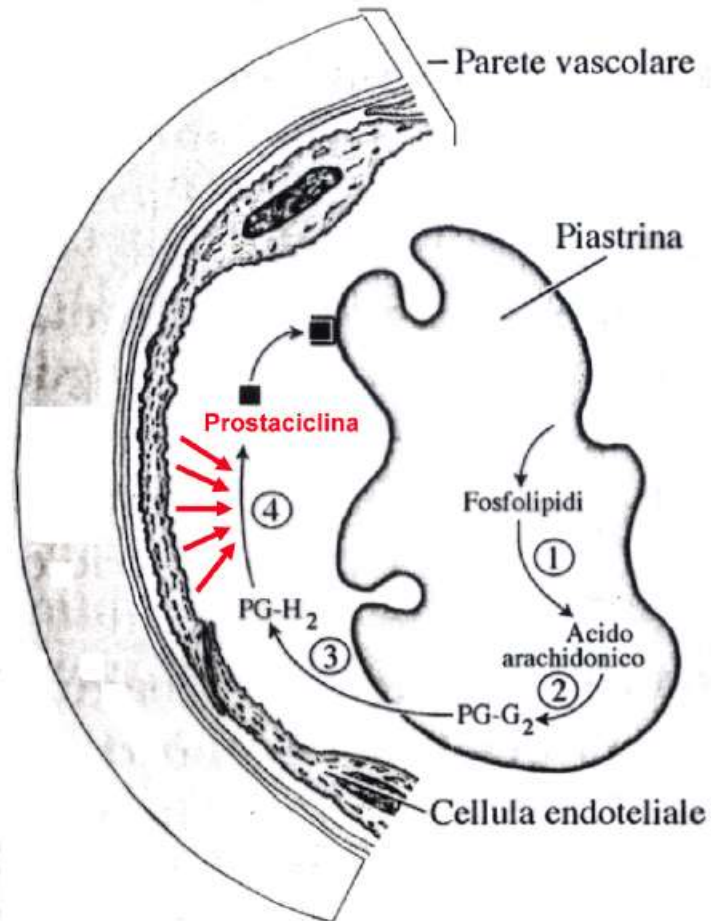
- FANS ad azione più rapida sono in ordine crescente:
- Paracetamolo (20 min al picco di concentrazione plasmatica)
- Aspirina ( 23 min al picco di concentrazione plasmatica)
- Etoricoxib (1 ora al picco di concentrazione plasmatica)
- Indometacina (1,3 ore al picco di concentrazione plasmatica)
- Ibuprofene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



# FANS e azione analgesica

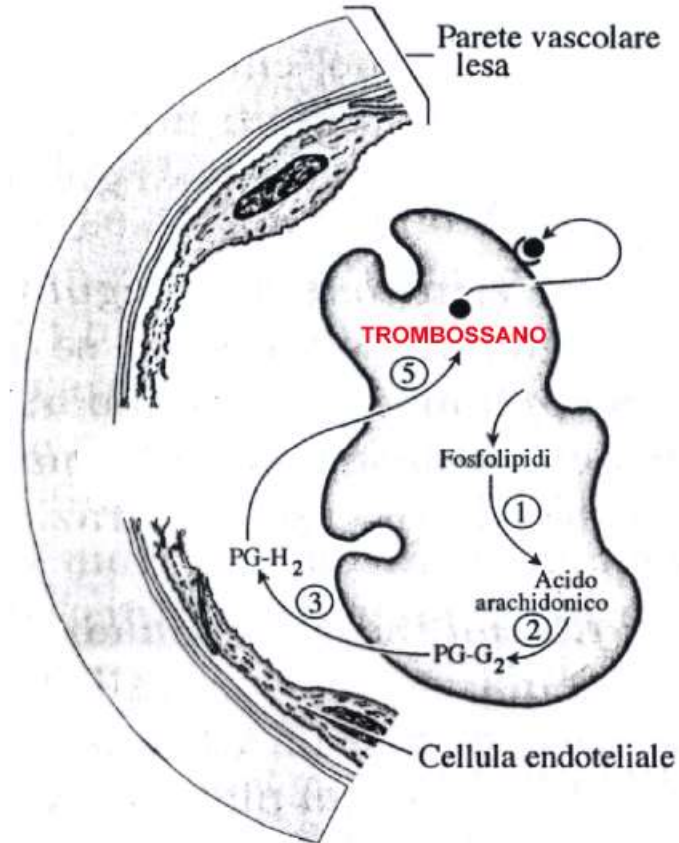
- In ordine crescente di NNT troviamo:
- Ibruprofene 800 mg (NNT 1,6)
- Ketorolac 20 mg (NNT 1,8)
- Ketorolac 60 mg i.m. (NNT 1,8)
- Diclofenac 100mg (NNT 1,9)
- Piroxicam 40 mg (NNT 1,9)

### Condizioni normali



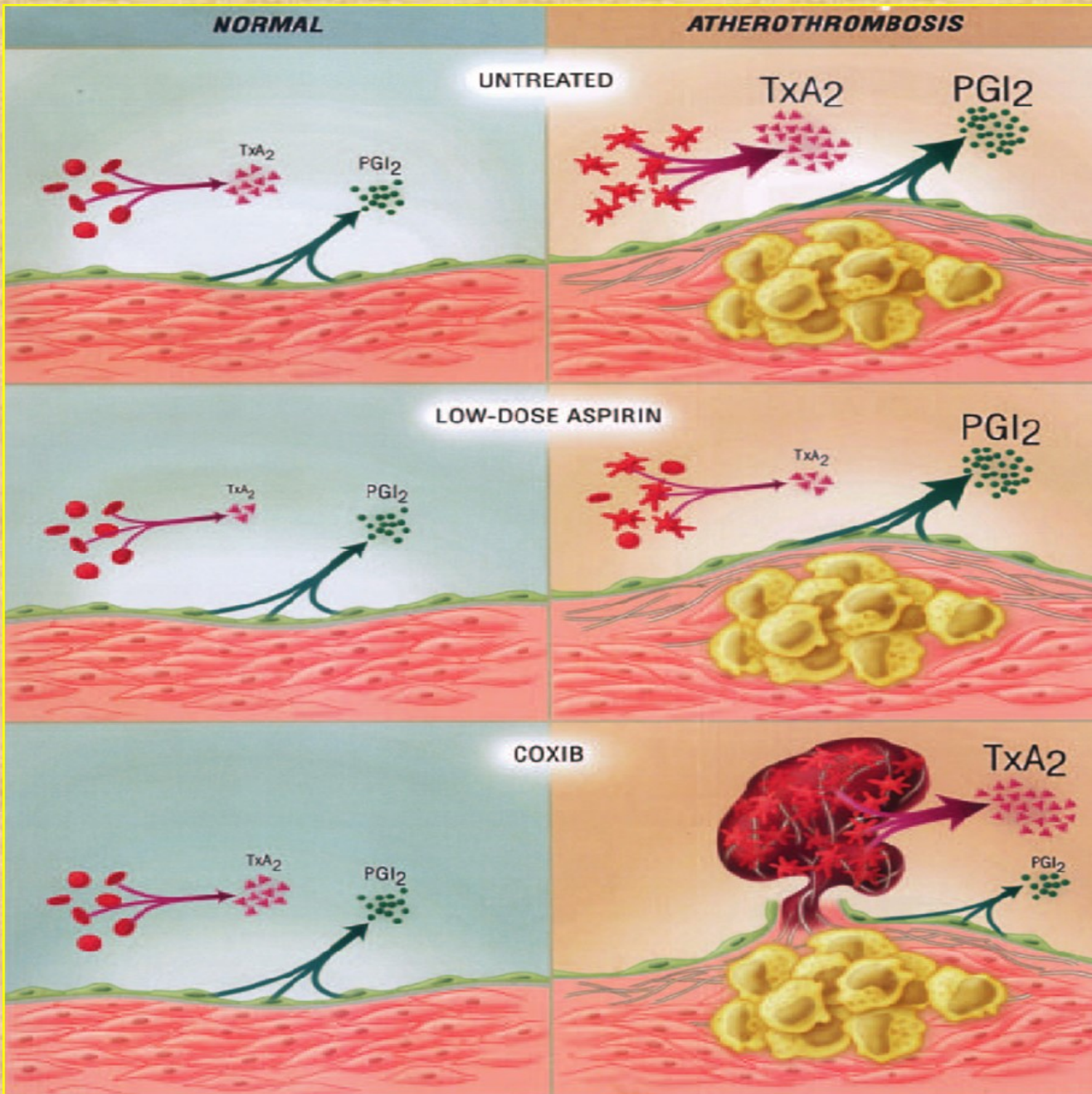
### Lesione vascolare

**TXA<sub>2</sub> promuove l'aggregazione piastrinica e la coagulazione del sangue**



- ① Fosfolipasi A<sub>2</sub>    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



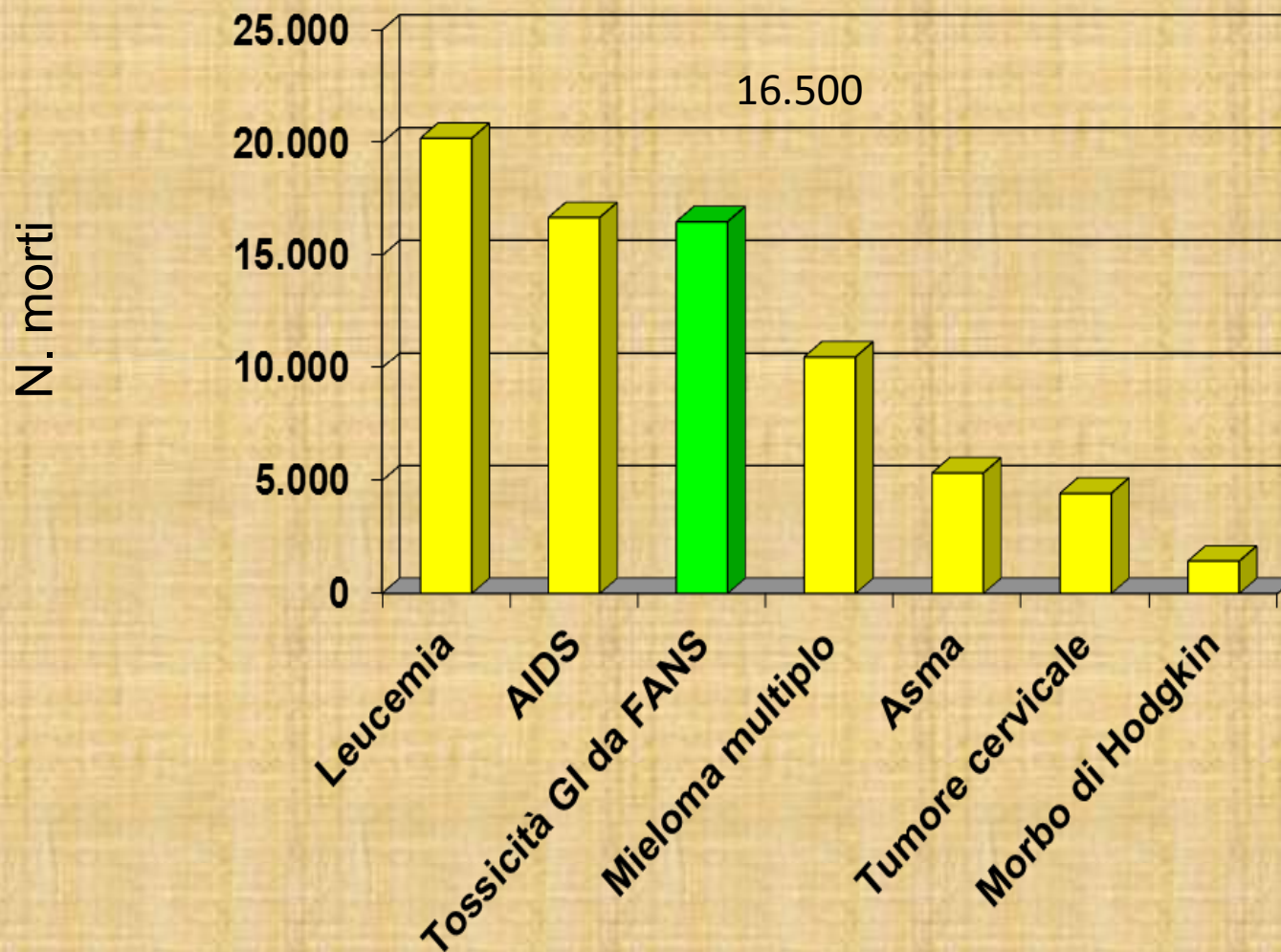
*Ren:* In corso di terapie prolungate e in pazienti a rischio o che assumono altri farmaci nefrotossici o che agiscono a livello renale (es. diuretici), si possono verificare nefropatie e insufficienza renale NB: L'assunzione concomitante di FANS, ACE inibitori e diuretici dell'ansa ha dimostrato in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

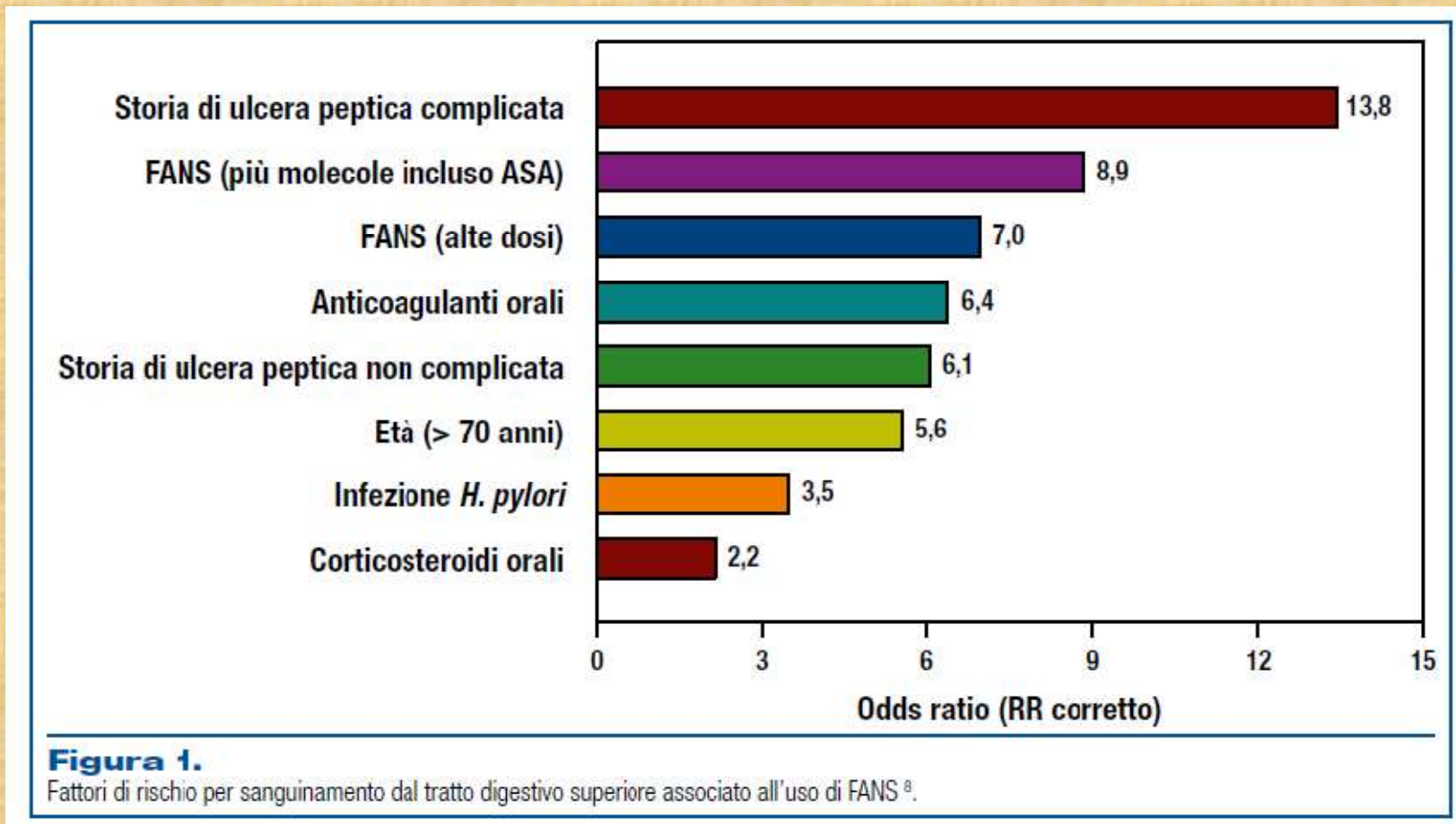


# Dati di mortalità negli USA - 1997 (NEJM 1999; 340:1988)





# 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., 2011<sup>12</sup>, 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>
<b>ALTRI FANS</b>	Non associare	
<b>SSRI</b>	Aumenta il rischio di sanguinamento gastrointestinale, c'è un rischio assoluto superiore di 1 ogni 80 pazienti trattati per anno	
<b>ALCOL</b>	Aumenta la tossicità gastrica e l'effetto anti-aggregante piastrinico dei FANS	Non esistono evidenze certe in letteratura
<b>CONTRACCETTIVI ORALI</b>		L'analgesia del paracetamolo è ridotta
<b>PROPRANOLOLO</b>	i riduce l'attività anti-ipertensiva del $\beta$ -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

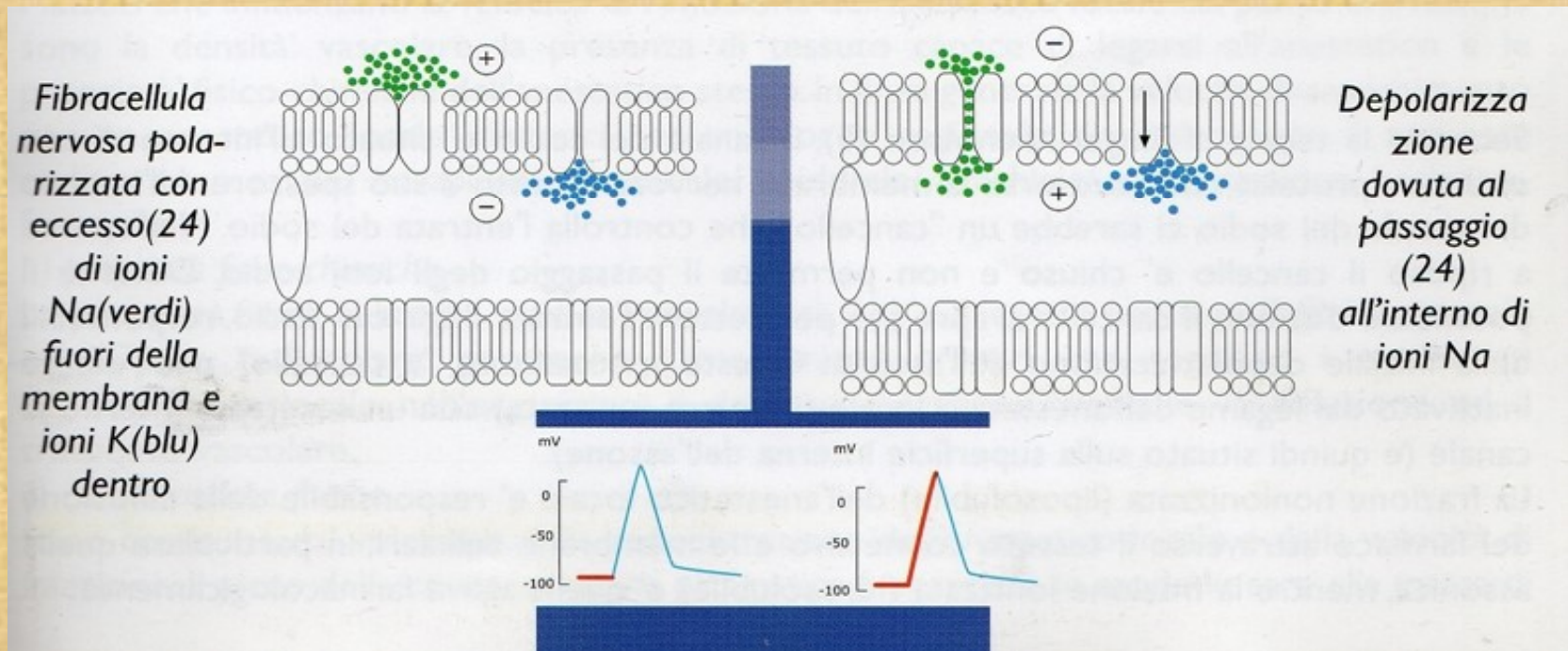
# ANESTETICO LOCALE

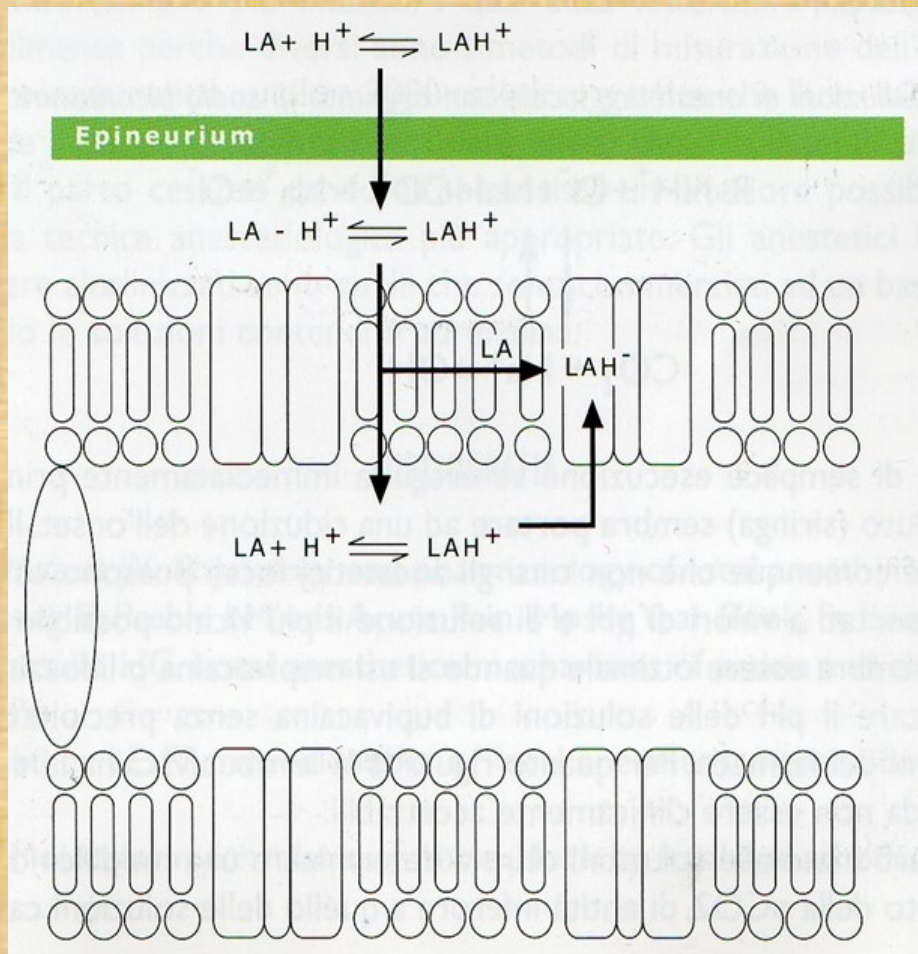
Una sostanza che posta a contatto con una fibra nervosa ne altera reversibilmente la capacità di attivare e condurre un potenziale d'azione





# 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 = lipofilica



# 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*

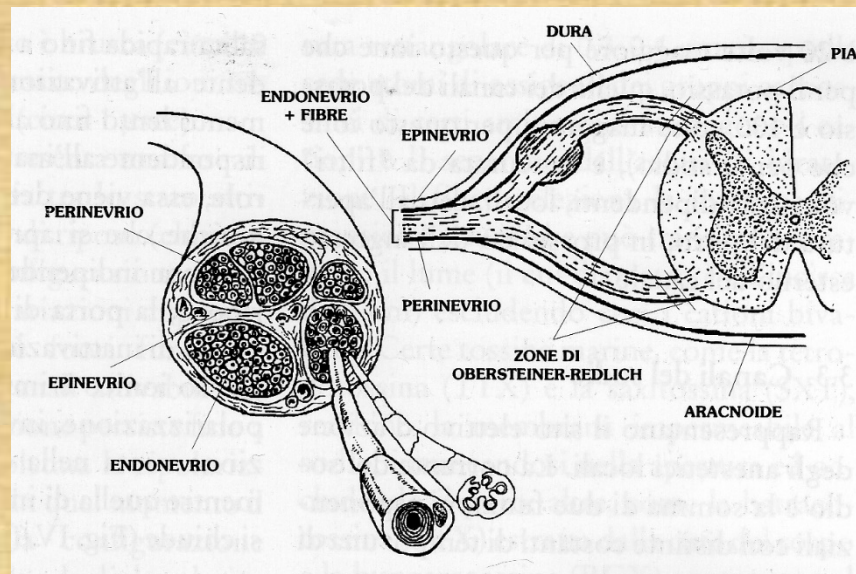


# DOSE

- 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

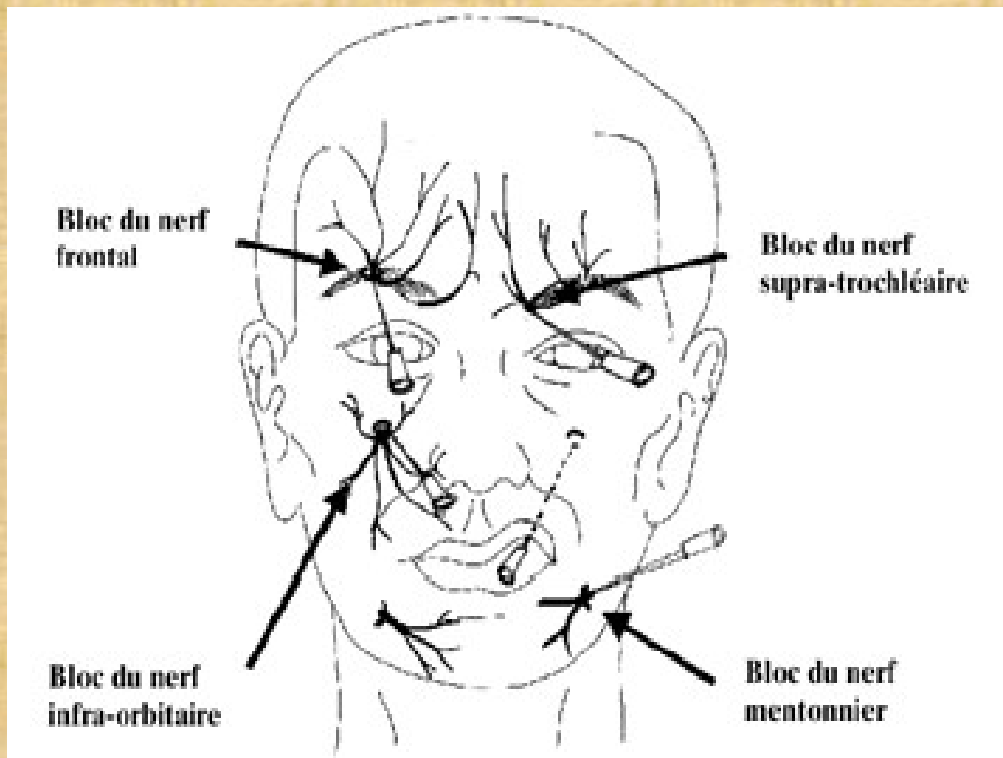


# Anestesia locoregionale

- 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

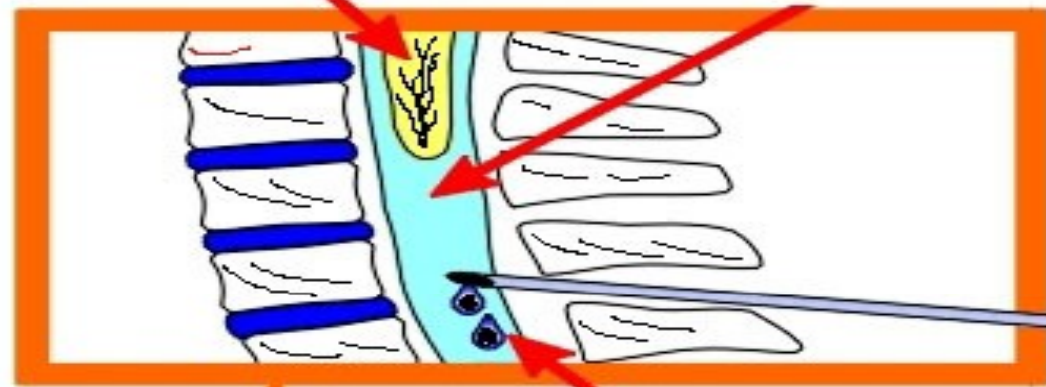
# Anestesia spinale

- ❖ 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**

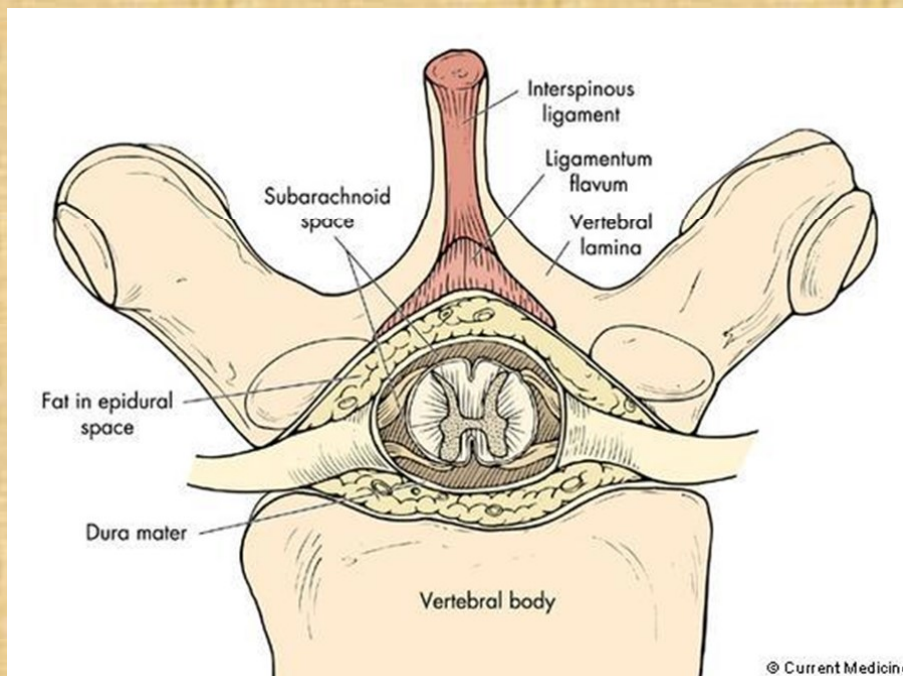


# Anestesia spinale





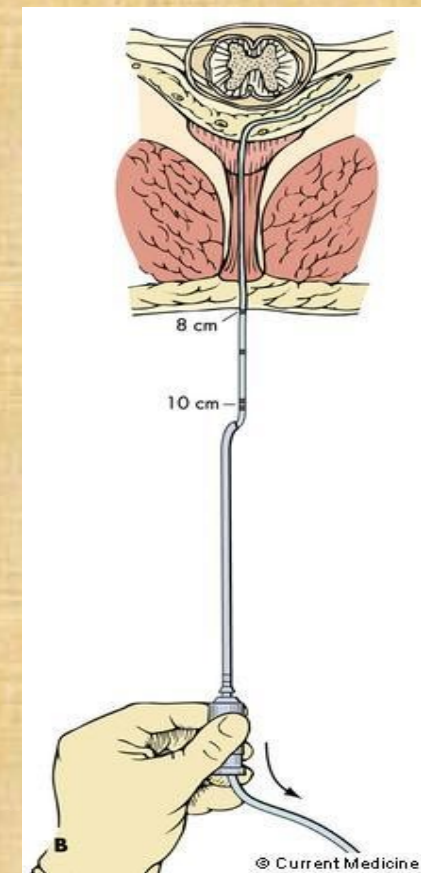
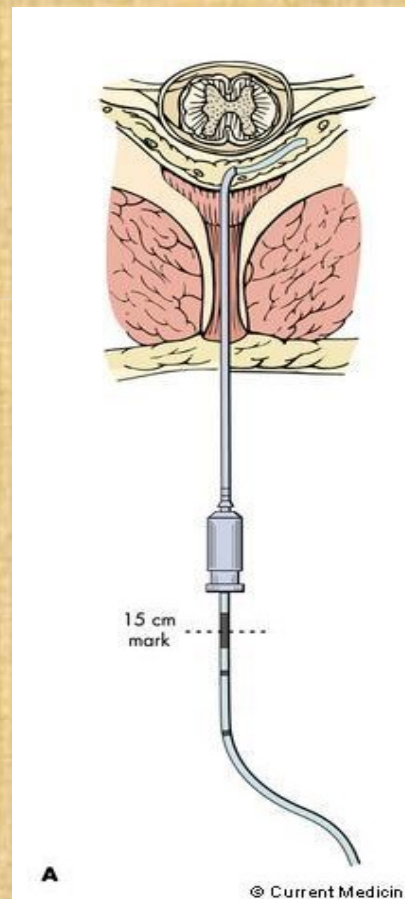
# Anestesia epidurale



- ❑ 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

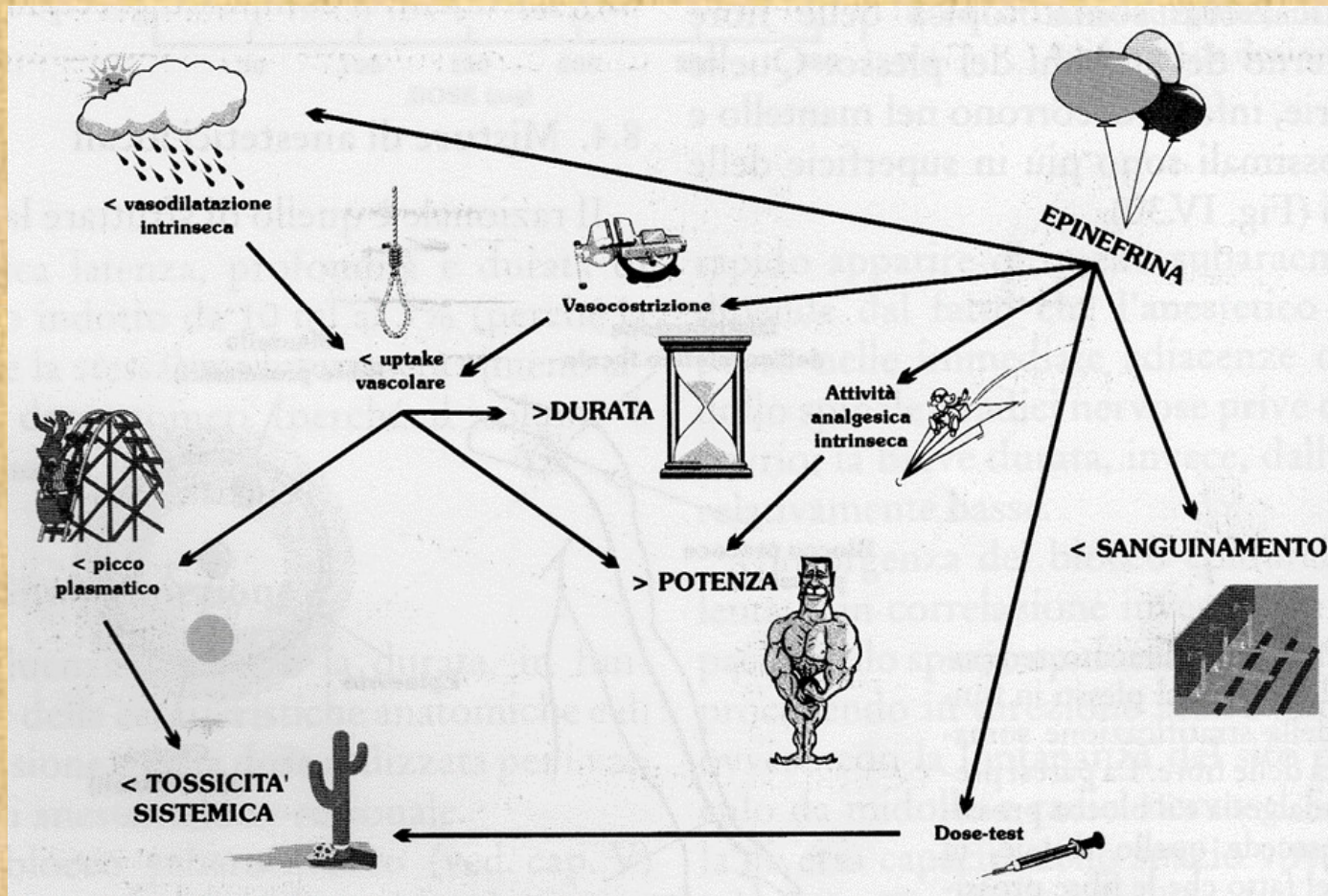
I vasocostrittori usati negli anestetici locali di uso odontoiatrico sono:

- 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

### $\beta$ 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..).

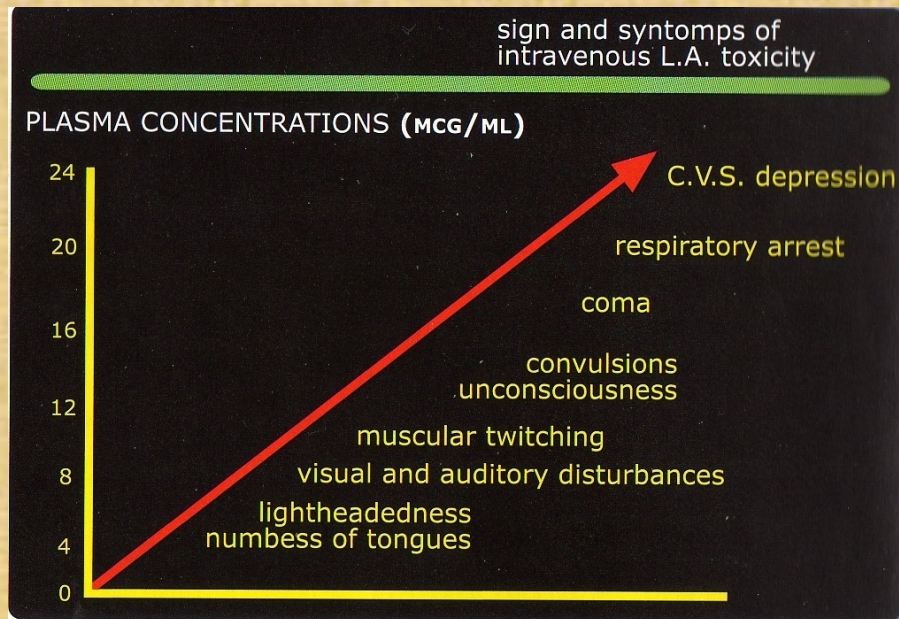
Siccome le modificazioni esistono anche nel primo trimestre, è stato chiamato in causa il progesterone, che potrebbe potenziare il blocco di conduzione.



- **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
- **SEGNI CLINICI**
- 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 lipofilità 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

---