

tumor

Infiammazione

rubor

- tumor, rubor, calor, dolor (A. C. Celsus, De re medica, 30 DC) e functio lesa (Galeno, 2 secolo dopo Cristo)

calor

dolor

functio lesa

L'infiammazione, o flogosi, è un meccanismo di difesa innato, che costituisce una risposta protettiva, seguente all'azione dannosa di agenti fisici, chimici e biologici, il cui obiettivo finale è l'eliminazione della causa iniziale di danno cellulare o tissutale, nonché avviare il processo riparativo.

La risposta infiammatoria

- una fase acuta e transiente, caratterizzata da vasodilatazione locale ed aumento della permeabilità capillare;
- una fase subacuta ritardata, caratterizzata da migrazione di leucociti e cellule fagocitiche;
- una fase tardiva, cronica, proliferativa caratterizzata da fibrosi e degenerazione del tessuto

Numerosi **stimoli** possono indurre un processo infiammatorio locale o generale (agenti infettivi, ischemia, risposta immunitaria, stimoli meccanici e termici, ect.).

I comuni **sintomi** sono: eritema, calore ed edema locale, febbre, iperalgesia, aumento della permeabilità capillare, perdita della funzionalità d'organo = aumento della migrazione di cellule flogistiche, rottura lisosomiale con liberazione locale di **mediatori (istamina, serotonina, bradichinina, PAF, leucotrieni e prostaglandine)**.

Principali targets di farmaci antiflogistici e immunomodulatori:

-attualmente in uso clinico:

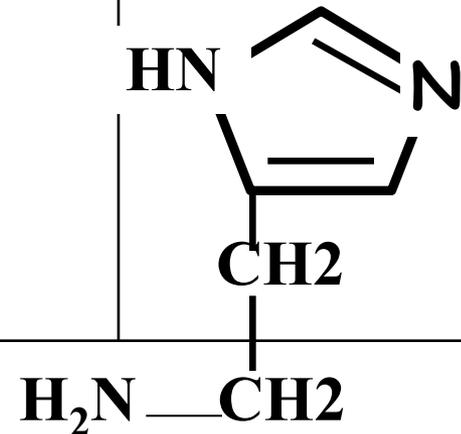
- a) Recettori di autacoidi (es.: H1, LTs)
- b) Enzimi produttori di autacoidi (es.: COX)
- c) Promotori e/o inibitori genoma (es.: glucocorticoidi, ciclosporina)
- d) Citochine (es.: TNF- α , IL-2)

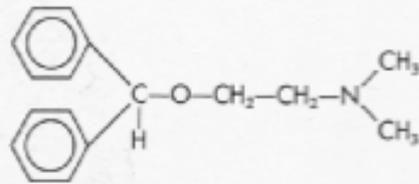
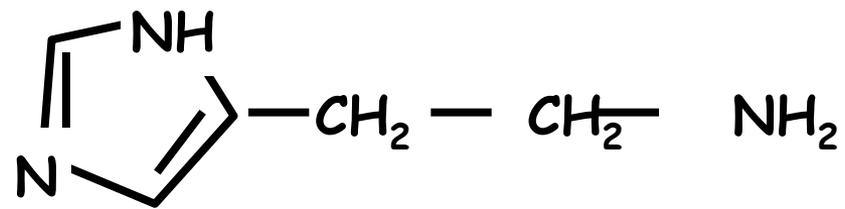
-in studio:

- a) Recettori di autacoidi (es.: BK, PAF,...)
- b) Potenziamiento dei meccanismi difensivi (es.: SOD-mimetici,.....)
- c) Citochine (es.: IL-1)

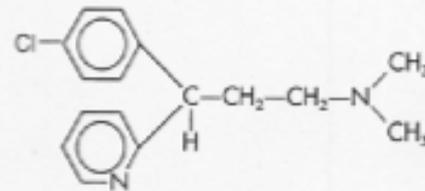
Effetti recettori istaminergici

H1	H2	H3	H4
<p>Stimolazione formazione NO, contrazione, aumento permeabilità vascolare, rilascio catecolamine e fosforilazione enzimi biosintetici (tirosinidrossilasi), inotropismo negativo (atrio), depolarizzazione per blocco correnti al potassio, firing neuronale</p>	<p>Stimolazione secrezione gastrica, rilasciamento, cronotropismo e inotropismo positivo, diminuzione firing neuronale, iperpolarizzazione, inibizione funzione linfocitaria</p>	<p>Inibizione rilascio neurotrasmettitori (<u>centrale</u>:istamina, ACh, serotonina, dopamina; <u>periferica</u>:NA e ACh, tachichinine) Aumento correnti al calcio m. liscio</p>	<p>? Immunomodulazione (?) infiammazione(?)</p>

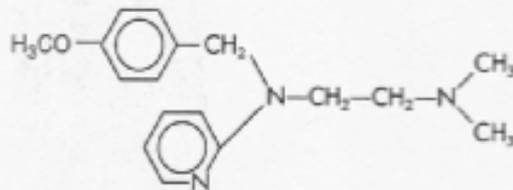




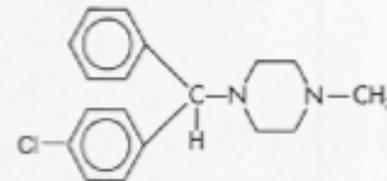
DIPHENHYDRAMINE* (an ethanolamine)



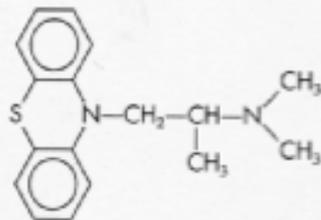
CHLORPHENIRAMINE † (an alkylamine)



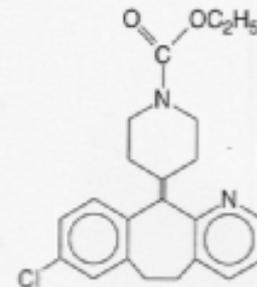
PYRILAMINE ‡ (an ethylenediamine)



CHLORCYCLIZINE § (a piperazine)



PROMETHAZINE (a phenothiazine)



LORATIDINE (a tricyclic piperidine)

Figure 25-3. Representative H₁ antagonists.

*Dimenhydrinate is a combination of diphenhydramine and 8-chlorotheophylline in equal molecular proportions.

†Pheniramine is the same less Cl.

‡Tripelemamine is the same less H₃CO.

§Cyclizine is the same less Cl.

Prima generazione:

- Alchilamine (clorfeniramina)
- Etanolamine (difenidramina*)
- Etilendiamine (pirilamina)
- Fenotiazine (prometazina, trimeprazina#)
- Piperazine (ciclizina, meclizina*#)
- Piperidine (ciproeptadina§)
- Didenzossepine tricicliche (doxepina)

Effetti collaterali:

Sedazione,
§ aumento
dell'appetito e del
peso

Vantaggi terapeutici:

*Trattamento vomito da
cinetosi
#lunga durata d'azione

Seconda generazione:

-Piperazine (cetirizina)

-Piperidine (terfenadina, astemizolo, loratadina, fexofenadina)

Vantaggi terapeutici:

Non provocano sonnolenza

Svantaggi terapeutici:

L'uso in associazione con antibiotici macrolidi e antimicotici imidazolici può provocare gravi aritmie;

Diminuzione dell'appetito e del peso

Indicazioni terapeutica anti H1

- Rinite su base allergica
- Orticaria (da esposizione al freddo, sole, ecc.)*
- Congiuntivite su base allergica*
- Dermatiti da contatto*
- Vomito da cinetosi, in associazione con altri farmaci nel trattamento del vomito da chemioterapici

*Spesso per somministrazione topica

Principali targets di farmaci antiflogistici e immunomodulatori:

-in uso clinico:

- a) Recettori di autacoidi (es.: H1, LT)
- b) Enzimi produttori di autacoidi (es.: COX)
- c) Promotori e/o inibitori genoma (es.: glucocorticoidi, ciclosporina)
- d) Citochine (es.: TNF- α , IL-2)

-in studio:

- a) Recettori di autacoidi (es.: BK, PAF,...)
- b) Potenziamento meccanismi difensivi (es.: SOD-mimetici,.....)
- c) Citochine (es.: IL-1)

FARMACI ANTIINFIAMMATORI

FANS

- *Acido acetilsalicilico*
- *Diflunisal*
- *Diclofenac*
- *Etodolac*
- *Fenamati*
- *Fenoprofene*
- *Flurbiprofene*
- *Ibuprofene*
- *Indometacina*
- *Ketoprofene*
- *Meloxicam*
- *Metilsalicilato*
- *Nabumetone*
- *Naproxene*
- *Nimesulide*
- *Oxaprozin*
- *Piroxicam*
- *Sulindac*
- *Tolmetina*

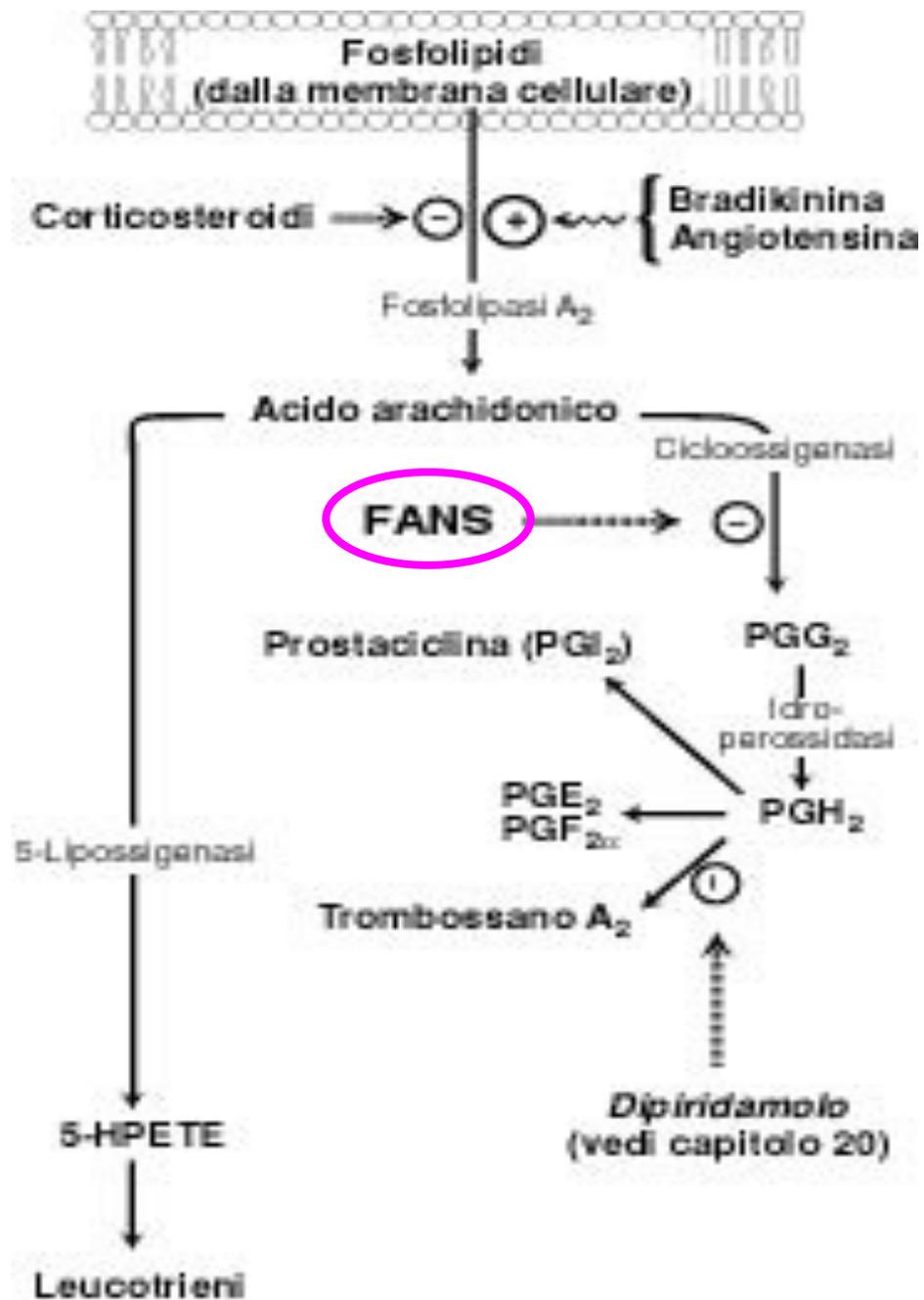
INIBITORI COX-2

Rofecoxib, Celecoxib

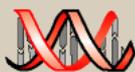
ALTRI ANALGESICI

Paracetamolo

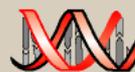
**Sintesi delle
prostaglandine a
partire dall'acido
arachidonico**



Vie della cicloossigenasi



Trascrizione del gene della COX-1



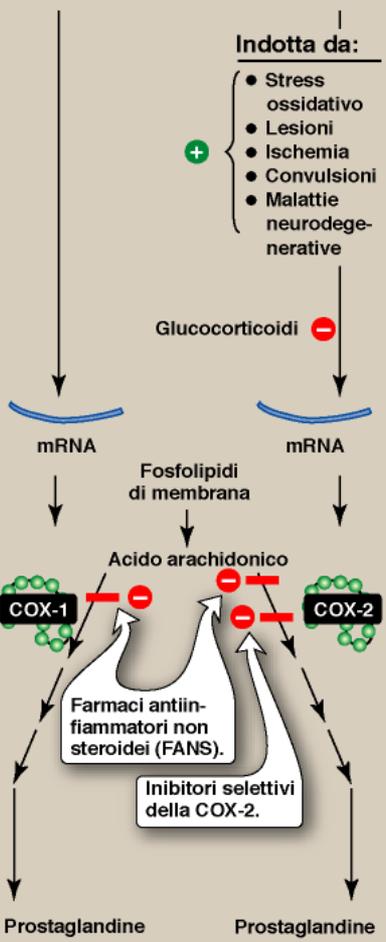
Trascrizione del gene della COX-2

Indotta da:

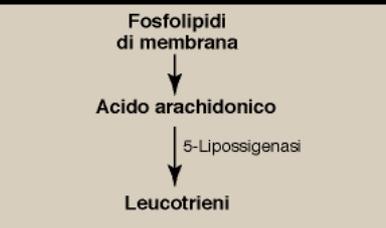
- Stress ossidativo
- Lesioni
- Ischemia
- Convulsioni
- Malattie neurodegenerative

+

Glucocorticoidi -



Via della lipossigenasi



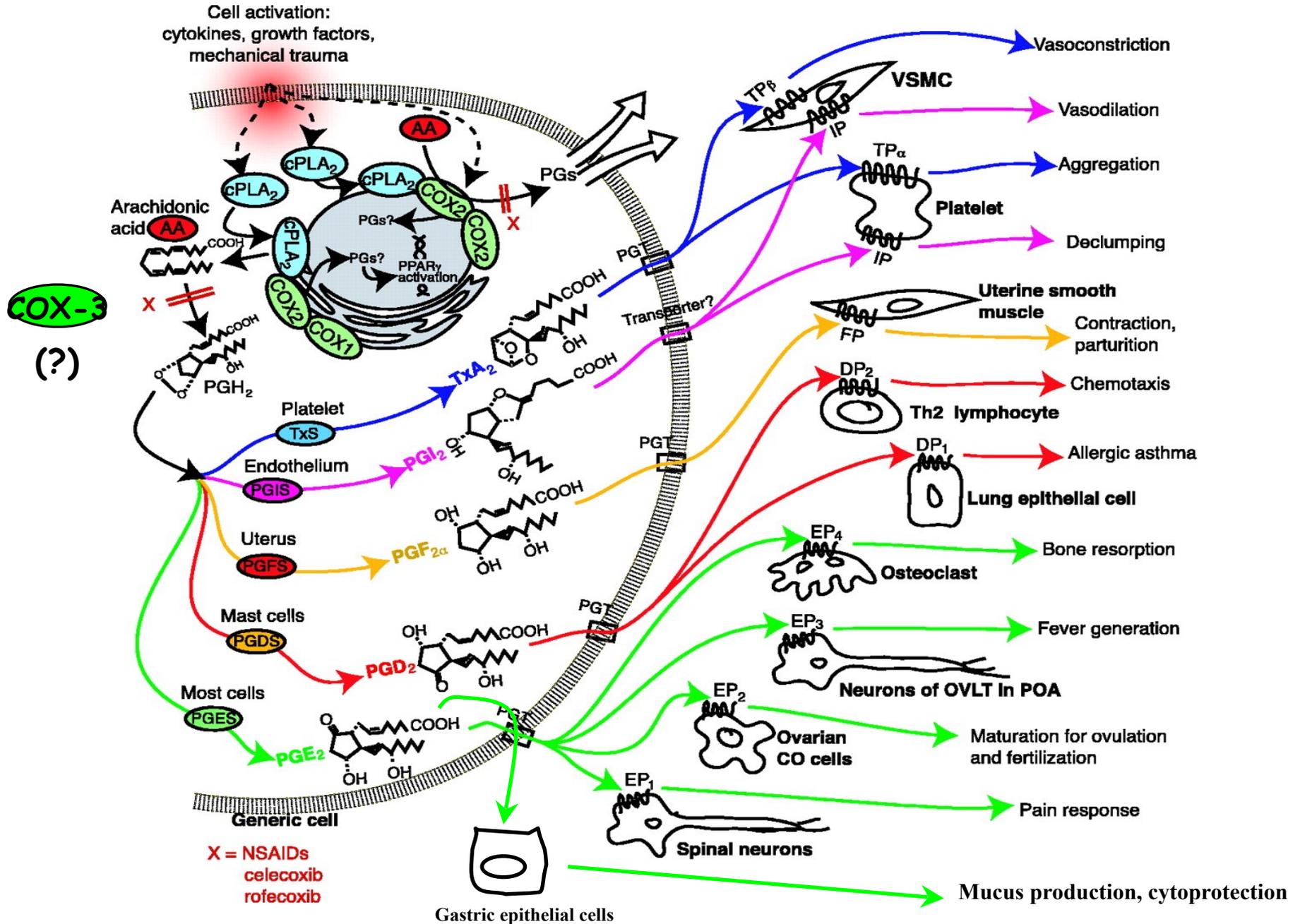


Table 29.2Actions of major prostaglandins and leukotrienes^a

Tissue	Effect	Eicosanoid
Platelets	↑ Aggregation ↓ Aggregation	TXA ₂ PGI ₂ , PGD ₂
Vascular smooth muscle	Vasodilation Vasoconstriction	PGI ₂ , PGE ₂ , PGD ₂ TXA ₂
Other smooth muscle	Bronchodilation Bronchoconstriction GI tract (contraction/relaxation, depends on muscle orientation) Uterine contraction	PGE ₂ PGD ₂ , PGF ₂ , TXA ₂ , LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄ PGF ₂ , PGE ₂ , PGI ₂ , PGD ₂
Vascular endothelium	Increased permeability Potentiates histamine/bradykinin	PGE ₂ , PGF ₂ LTC ₄ , LTB ₄ PGE ₂ , PGI ₂
Neutrophils/macrophages	Chemotaxis	LTB ₄
Gastrointestinal mucosa	Reduced acid secretion Increased mucus secretion Increased blood flow	PGE ₂ , PGI ₂ PGE ₂ PGE ₂ , PGI ₂
Nervous system	Inhibition of noradrenaline release Endogenous pyrogen in hypothalamus Sedation, sleep	PGD ₂ , PGE ₂ , PGI ₂ PGE ₂ PGD ₂
Endocrine/metabolic	Secretion of ACTH, GH, prolactin, gonadotrophins Inhibition of lipolysis	PGE ₂ PGE ₂
Kidney	Increased renal blood flow Antagonism of ADH Renin release	PGE ₂ , PGI ₂ PGE ₂ PGI ₂ , PGE ₂ , PGD ₂
Pain	Potentiates pain through bradykinin, 5HT	PGE ₂ , PGD ₂
Temperature	Pyretic in hypothalamus	PGE ₂

ACTH, adrenocorticotrophic hormone; ADH, antidiuretic hormone; GH, growth hormone; 5HT, 5-hydroxytryptamine; LT, leukotriene; PG, prostaglandin; TX, thromboxane.

^aProstaglandins, thromboxanes and leukotrienes are predominantly local hormones synthesised and catabolised close to their sites of action. The actions and unwanted effects of the NSAIDs can largely be explained by inhibition of the formation of the prostaglandins and thromboxanes.

Azioni di Prostaglandine e Prostacicline:

- Eritema ed aumento del flusso sanguigno locale per una azione persistente sui vasi cutanei e le vene superficiali.
- Sensibilizzazione delle terminazioni dolorifiche agli stimoli algogeni (proalgogeno)
- Aumento della temperatura corporea per diretta regolazione del centro termoregolatore (ipotalamo) con aumentata produzione di calore e diminuita termodispersione.

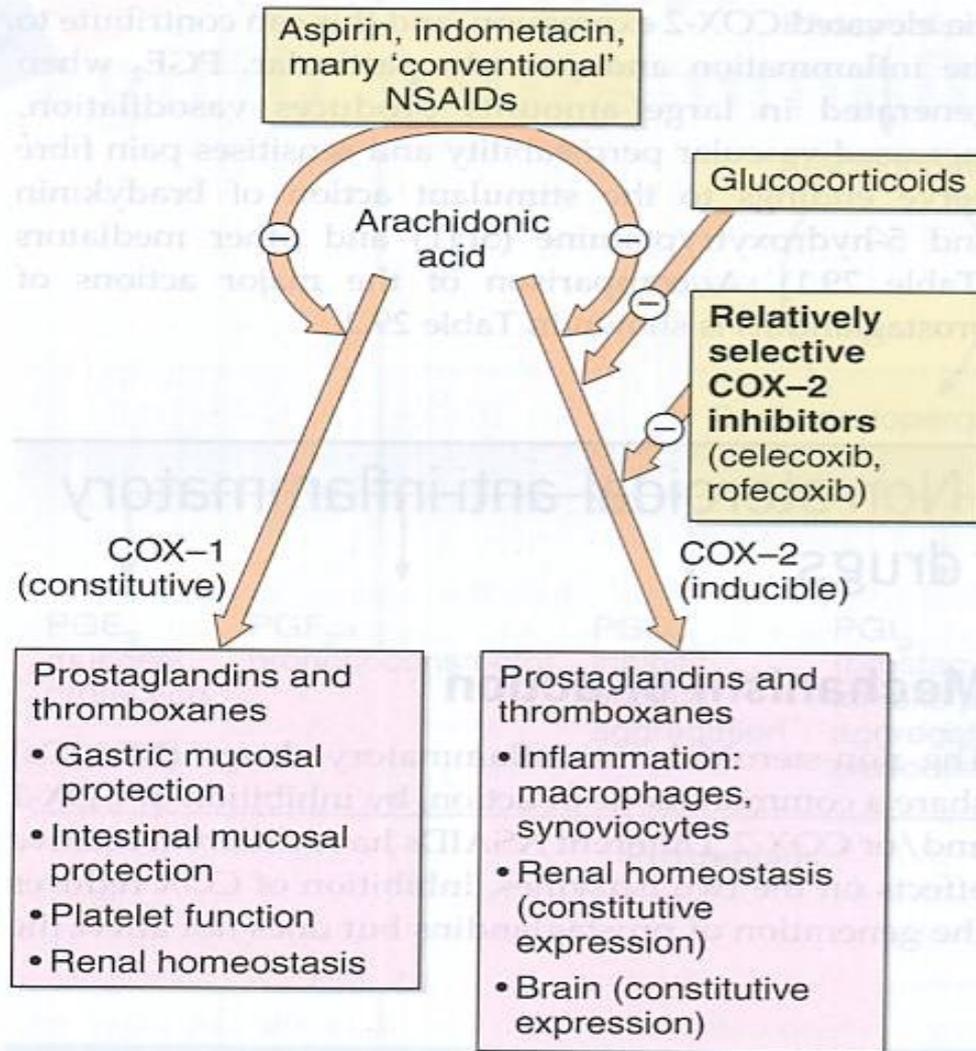


Fig. 29.2

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and cyclo-oxygenase (COX) 1 and 2 isozymes. Many 'conventional' NSAIDs inhibit COX-1 and COX-2. Selective COX-2-inhibiting NSAIDs may show the advantage of a lower gastrointestinal side-effect profile. However, COX-2 is widely distributed and may be constitutively expressed in some areas, e.g. kidney. Inhibition with long-term treatment may affect renal function.

Acetylsalicylic acid

Aspirin

A(cetyl)Spiraea

COOH

OCOCH₃



Posologia e parametri farmacocinetici di alcuni FANS

	Dose (mg/die)	Assorbimento p.os %	legame proteine	volume distr.	% Metabol	t/2 (h)	Elimin
ASA	2000/4000	90	50	0.15	100	1	rene(80)
Indometacina	50/150	98	90	0.30	85	3	rene(70)
Diclofenac	75/150	99	99	0.17	85	2	rene(75)
Naproxene	250/750	98	99	0.16	90	10	rene(94)
Piroxicam	20	70	99	0.15	90	45	rene(90)
Nabumetone	2000/4000	90	99	0.11	100	23	rene(80)
Nimesulide	200/400	90	90	0.33	95	4	rene(75)
Meloxicam	7.5/15	98	95	--	99	20	rene(50)
Rofecoxib	12.5/25	93	87	--	99	17	bile(99)
Celecoxib	50/400	91	97	--	99	11	bile(60)

Indicazioni terapeutiche dei FANS

- Stati infiammatori dei tessuti molli (ad esempio le mucose) o di quelli più duri (come le cartilagini delle articolazioni).
- Dolore postoperatorio e terminale in associazione agli oppioidi
- Mal di testa
- Dismenorrea
- Antipiretici negli stati febbrili
- Chiusura del dotto arterioso di Botallo (infusione di indometacina)
- Attacco gottoso acuto

Effetti collaterali dei FANS

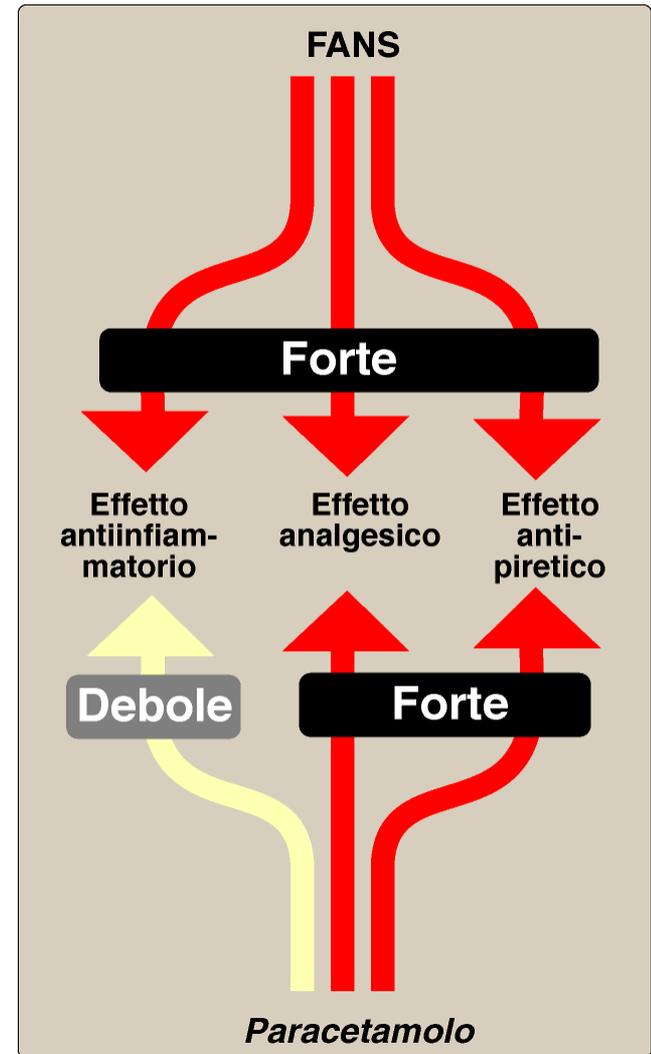
- Dispepsia, gastrite e ulcere gastriche
- Ritenzione idrosalina, edema e diminuzione della funzionalità renale fino ad insufficienza renale e nefrotossicità
- Angioedema, orticaria e rinite
- Asma

Effetti collaterali di alcuni FANS

- **ASA**: sanguinamento, tinnito
- **ASA**: **Sindrome di Reye**: tende a comparire 3-5 giorni dopo la somministrazione di acido acetilsalicilico a bambini al di sotto dei 12 anni, affetti da influenza, raffreddore o varicella.
- **Indometacina**: confusione mentale
- **Paracetamolo** a dosi tossiche : danno epatico
- Per i **coxib** (colecocixib) per somministrazione cronica: aumento dell'incidenza di eventi cardiovascolari (rofecoxib, ritirato dal mercato)

Il paracetamolo

- E' un analgesico non oppioide, un ottimo antipiretico, ma non è un antiinfiammatorio
- Sembra inibire l'enzima COX-3, presente soprattutto a livello del sistema nervoso centrale dove è coinvolto nella genesi della febbre e del dolore



PARACETAMOLO (Tachipirina)

PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

- E' analgesico e antipiretico, ma non è anti- infiammatorio.
- **debole inibitore delle COX in presenza di elevate concentrazioni di perossidi** (come accade nelle lesioni infiammatorie).
- Non modifica la respirazione e l'equilibrio acido- base
- Non influenza l'aggregazione piastrinica
- Scarsamente gastrolesivo
- Usato come ANALGESICO e ANTIPIRETICO in alternativa all'aspirina;
- Indicato nei pazienti che non tollerano l'aspirina: ulcera, emofilia, trattamento anticoagulanti. In gravidanza e uso pediatrico

PARACETAMOLO: FARMACOCINETICA

- Assorbito bene per via orale, è debolmente legato alle proteine plasmatiche.
- Ha breve emivita, circa 2 ore.
- Viene metabolizzato dal fegato e per l'80- 90% è coniugato con l'acido glucuronico.
- Un metabolita minore (N- acetil- p- benzochinone) è responsabile della sua **tossicità epatica e renale**. In condizioni normali questo composto si lega al glutatione. In caso di sovradosaggio il metabolita si accumula e provoca epatotossicità.

PARACETAMOLO: EFFETTI INDESIDERATI

- Alle dosi terapeutiche non ha effetti collaterali significativi.
- A dosi più alte sono stati osservati vertigine, eccitazione e disorientamento. Può dare rash cutanei e discrasie ematiche (neutropenia e trombocitopenia).
- L'effetto collaterale più serio è la **epatotossicità**.
L'assunzione di 15 g di paracetamolo nell'adulto e di 4 g nel bambino può essere fatale. La morte è causata da epatotossicità con necrosi lobulare centrale, talvolta associata con necrosi tubulare renale.
- I sintomi precoci del danno epatico sono nausea, vomito, diarrea, dolori addominali.