

PGIM levels (38, 39). Furthermore, expression of *COX-2* is evident in human endothelial cells ex vivo (Figure 2A), and expression of endothelial *COX-2* may be modulated in a flow-dependent manner in mice (Figure 2, B–F). Indeed, the human cDNAs for *COX-2* were

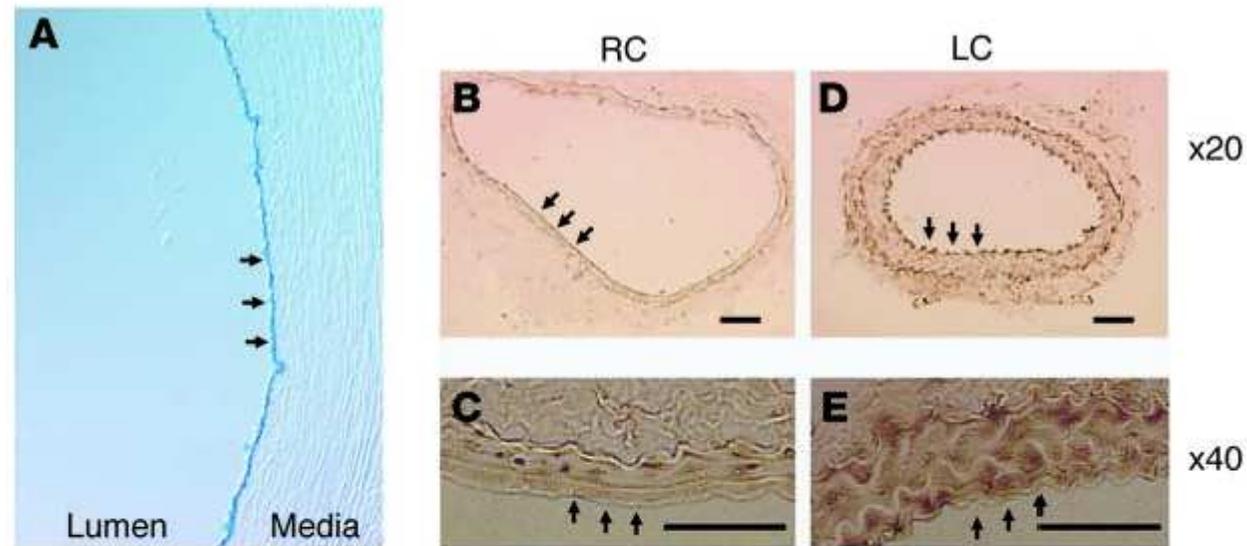
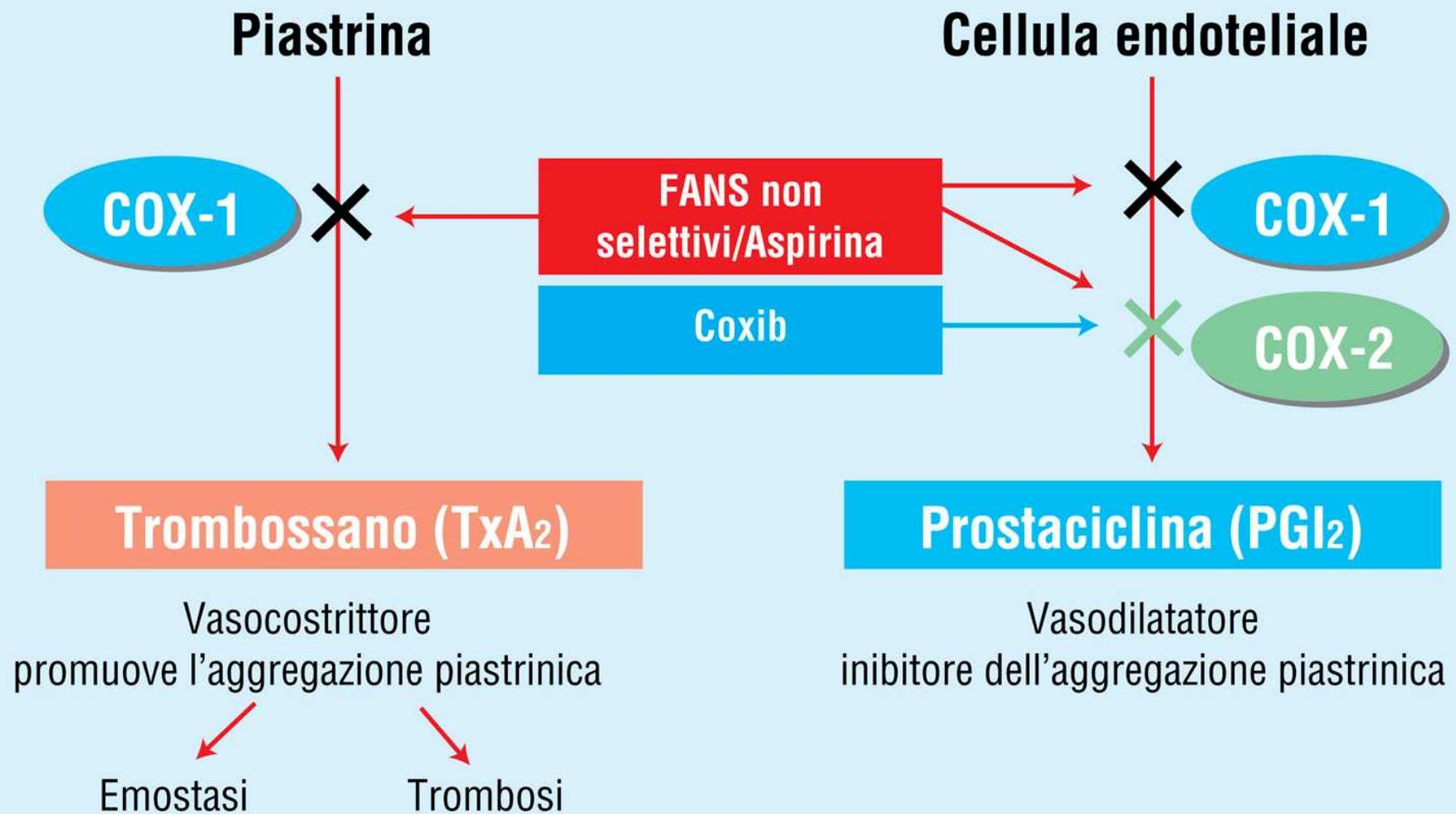
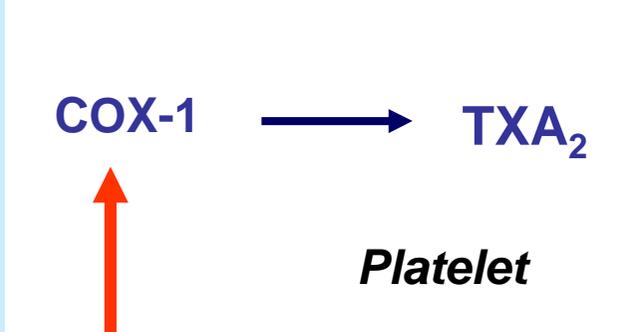


Figure 2

Expression of *COX-2* mRNA in the endothelium (arrows) of human (A) and *COX-2* protein in murine (B–E) arteries. (A) In situ detection of *COX-2* mRNA in the endothelium of a human umbilical artery. Image kindly provided by James N. Topper, Frazier Healthcare Ventures, Palo Alto, California, USA. (B–E) Immunostaining shows *COX-2* upregulation 4 weeks after left common carotid artery ligation in mice. Scale bars: 50 μ m. Baseline *COX-2* expression (brown staining) is evident in the intima in cross sections of the right common, unligated carotid artery, which served as a control. Magnification, $\times 20$ (B); $\times 40$ (C). Flow reduction induced further *COX-2* expression in the intimal layer and marked endothelial expression as shown in D and E. Magnification, $\times 20$ (D); $\times 40$ (E). LC, left common carotid artery; RC, right common carotid artery. B–E are reproduced here with permission from *Circulation Research* (55).

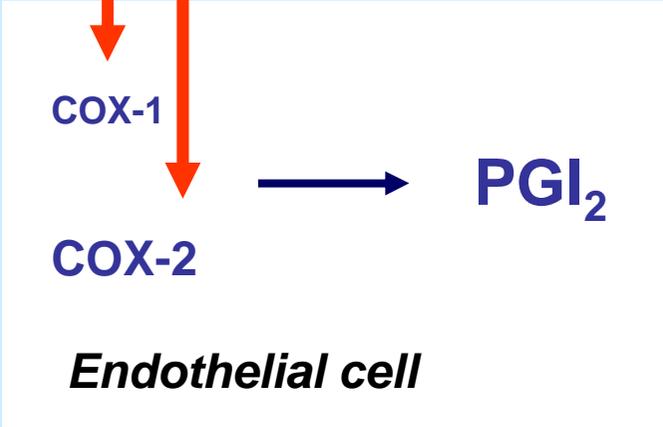
Effetti cardiovascolari dei FANS e dei coxib.





Platelet aggregation
Vasoconstriction
Proliferation of vascular smooth-muscle cells

Traditional NSAIDs/Aspirin



Inhibits platelet aggregation
Vasodilation
Prevents proliferation of vascular smooth-muscle cells in vitro

COX-1 → TXA₂

Platelet



Platelet aggregation

Vasoconstriction

Proliferation of vascular
smooth-muscle cells

Coxibs

COX-1

COX-2

Endothelial cell



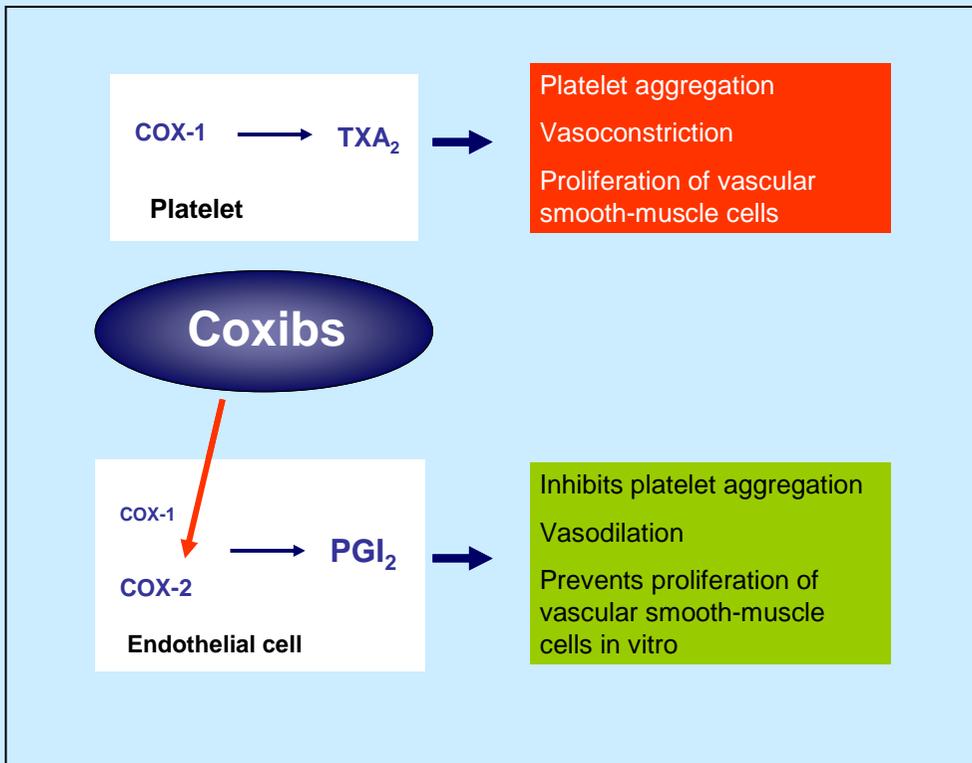
→ PGI₂



Inhibits platelet aggregation

Vasodilation

Prevents proliferation of
vascular smooth-muscle
cells in vitro



↓ PGI₂
formation

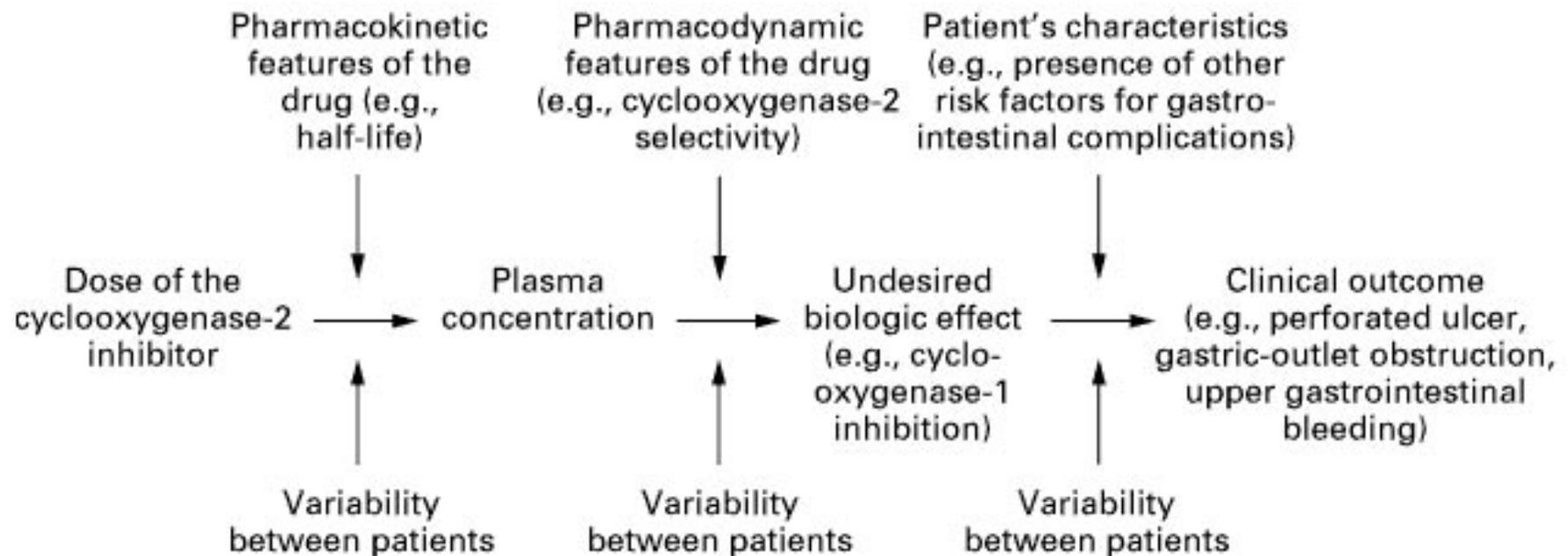
Might be expected to :

↑ Blood pressure

Accelerate atherogenesis

Predispose patients to an exaggerated thrombotic response to the rupture of an atherosclerotic plaque

Factors That May Influence the Clinical Selectivity and Safety of a Cyclooxygenase-2 Inhibitor in an Individual Patient



INIBITORI NON SELETTIVI DELLA COX:

Nuovi Bersagli molecolari

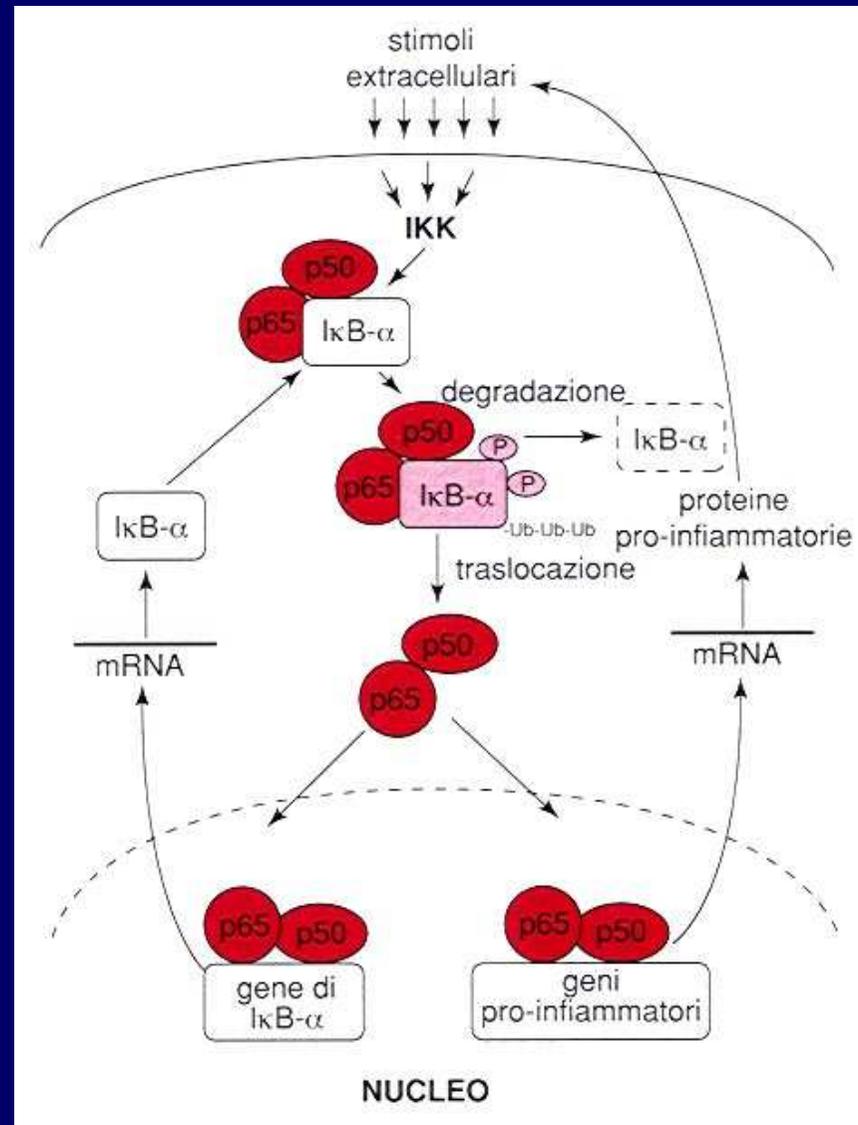
- Fattori di trascrizione: NF- κ B, AP-1, STAT1
- MAP chinasi: Erk-1 e 2, p38, JNK
- Chinasi ciclina-dipendenti (Cdk)
- Inibitori delle Cdk: p21, p27
- Recettori nucleari: PPAR γ

Aspirina → inibizione attivazione NF-kB → inibizione attivazione trascrizionale geni codificanti proteine coinvolte nell'infiammazione

Stimoli

extracellulari:

- radiazioni U.V.
- H₂O₂
- Virus
- stimolazione recettori citochine (TNF- α , IL-1)



Geni codificanti per:

- Citochine (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-11)
- Chemochine (IL-8, RANTES)
- Enzimi (iNOS, COX-2, cPLA₂, 5-LO)
- Proteine di adesione (ICAM-1, VCAM-1, E-selectina)

COX-2 E PROCESSI DI RIPARAZIONE TISSUTALE

- Risultati ottenuti in modelli sperimentali di lesioni della mucosa gastrica e di colite suggeriscono un ruolo protettivo dell'induzione della COX-2
- Ruolo protettivo della COX-2 la cui espressione è indotta in cellule endoteliali in presenza di danno vascolare ?

COX-2 e cancro colorettaie (CRC)

- Correlazione fra uso cronico di FANS e ridotta incidenza di CRC
- Significativa riduzione del n° e della grandezza dei polipi in pazienti affetti da poliposi adenomatosa familiare (FAP) trattati con sulindac (1993)
- Espressione di COX-2 in tessuto neoplastico di pazienti CRC ma non in adiacente tessuto intestinale normale (1994)

**Meccanismi COX-2 e PG-dipendenti
influenzano sia i processi di trasformazione
neoplastica che la crescita tumorale**

**Mutazione del gene oncosoppressore
APC:**

- **Induzione COX-2**
- **Ridotta apoptosi delle cellule epiteliali**

COX-2 ed APOPTOSI

- Cellule epiteliali intestinali di ratto modificate a sovraesprimere la COX-2 diventano resistenti all'apoptosi
- La sovraespressione di COX-2 induce:
 - Aumentata produzione di PGE₂
 - Aumentata adesione alla matrice extracellulare
 - Aumentata espressione di Bcl-2
 - Ridotta espressione del recettore per TGFβ₂
 - Assenza di E-caderina
- Il trattamento con sulindac solfuro ripristina l'apoptosi

FANS e APOPTOSI

- In vitro, FANS non selettivi e Coxib stimolano apoptosi in cellule APC^{-/-}
- Il sulindac stimola l'apoptosi in pazienti affetti da FAP ed in topini Apc^{Min}
- FANS non selettivi e Coxib inducono apoptosi in cellule di cancro del colon mantenute in vitro

FANS ed Apoptosi:

Meccanismi dipendenti dall'inibizione della COX

- **Riduzione sintesi PG**
e/o
- **Aumento disponibilità acido arachidonico**

PGE2:

- *E' in grado di modulare l'apoptosi e l'espressione di Bcl-2 in cellule di carcinoma di colon umano*
- ***Aumenta la proliferazione e l'invasività di cellule di carcinoma coloretta***

Sfingomieline → **ceramide** → **APOPTOSI**

Acido arachidonico → **Release di cit c dai mitocondri** → **APOPTOSI**

↓
Acido arachidonico

COX-1 - **FANS non selettivi**
COX-2 - **FANS non selettivi**

Coxibs - **COX-2**

PGs

↓
Influenzano proliferazione ed invasività

FANS e cancro colorettaale

Meccanismi chemoprotettivi

- Capacità di ripristinare l'apoptosi in cellule APC^{-/-}
- Capacità di inibire l'angiogenesi

FANS, COX-2 ed ANGIOGENESI

- L'espressione della COX-2 è indotta nei vasi neoformati di polipi adenomatosi coloretali
- Inibitori selettivi della COX-2 inibiscono:
 - la crescita di capillari in ratti trattati con BFGF
 - la crescita di vari tumori umani trapiantati nel topo
 - la liberazione di fattori di crescita ad azione angiogenica da parte di cellule di cancro coloretale co-coltivate con cellule endoteliali

FANS ed APOPTOSI

Hanno un ruolo anche meccanismi indipendenti dall'inibizione COX ?

Suggeriti da varie evidenze:

- NS-398 stimola l'apoptosi in cellule di carcinoma di colon S/KS che non esprimono la COX-2
- Il sulindac solfone che non inibisce la COX è comunque in grado di stimolare l'apoptosi in ratti esposti a cancerogeni chimici ed in cellule di carcinoma umano in coltura

FANS ed APOPTOSI

Meccanismi COX-indipendenti

Possibili bersagli:

- C-myc
- NF-kB
- p38
- Recettore nucleare PPAR

COX-1 e cancro coloretale

- Riduzione (del 70-80%) della poliposi intestinale nei topini $Apc^{-/-}$ è stata riportata sia in knockout per la COX-1 che per la COX-2
- Studi epidemiologici indicano che l'uso cronico di aspirina riduce il rischio di cancro coloretale anche a dosi e ad intervalli di dosaggio che non inibiscono la COX-2

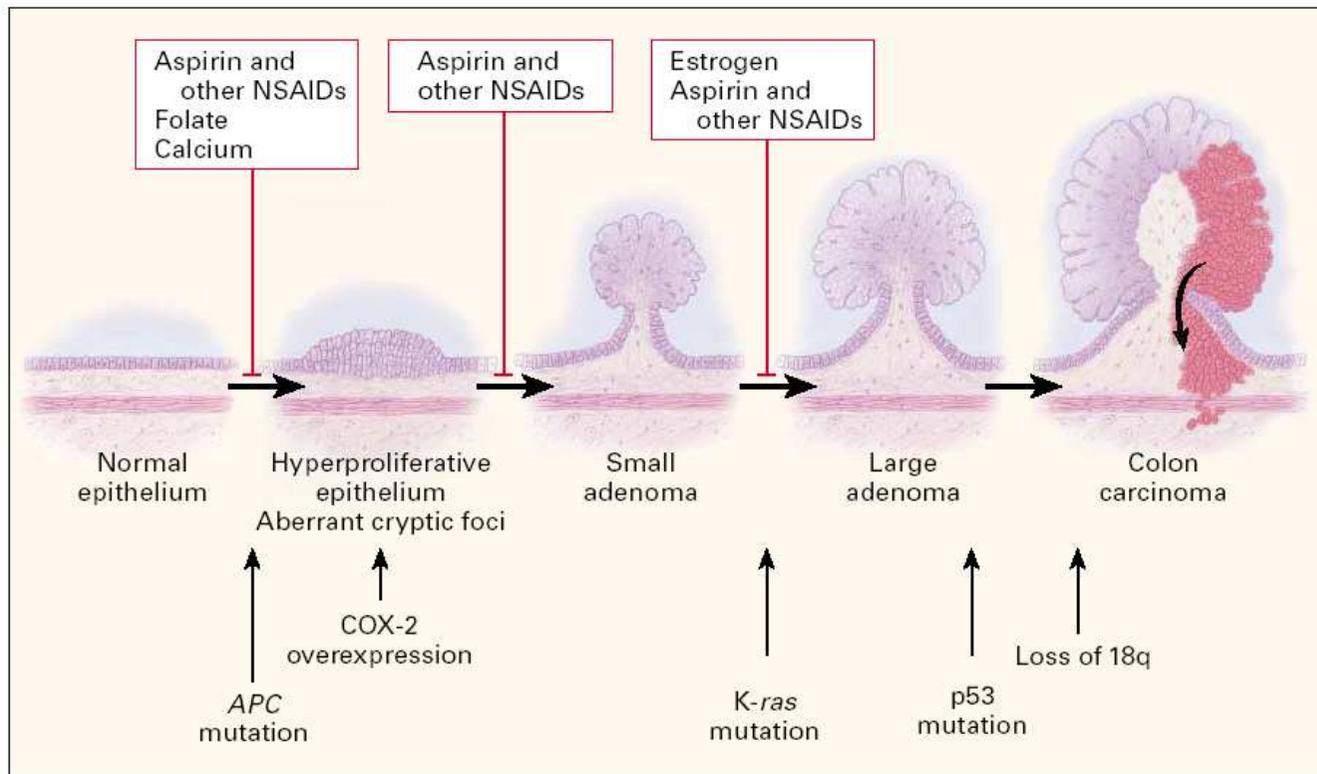


Figure 1. Colon Carcinogenesis and the Effects of Chemopreventive Agents.

Colon cancers result from a series of pathologic changes that transform normal colonic epithelium into invasive carcinoma. Specific genetic events, shown by vertical arrows, accompany this multistep process.⁸ The various chemopreventive agents exert their effects at different steps in this pathway, and this is depicted on the basis of the available epidemiologic evidence, the results of studies in animals, and the known mechanisms of action of the agents. NSAIDs denotes nonsteroidal antiinflammatory drugs, COX-2 cyclooxygenase-2, and APC the adenomatous polyposis coli gene.

TABLE 2. RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED TRIALS OF CHEMOPREVENTION OF COLON CANCER IN PATIENTS WITH FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS.

STUDY	NO. OF PATIENTS	AGENT	DOSE*	DURATION OF TREATMENT (MO)	EFFECT
Labayle et al. ³³	9	Sulindac	100 mg 3 times daily	4	Decrease in number of polyps†
Nugent et al. ³⁴	14	Sulindac	200 mg twice daily	6	Decrease in number of polyps‡
Giardiello et al. ³⁵	22	Sulindac	150 mg twice daily	9	Decrease in number of polyps by 56% from base line§
Steinbach et al. ³⁶	77	Celecoxib	100 mg twice daily	6	Decrease in number of polyps by 12% from base line¶
		Celecoxib	400 mg twice daily	6	Decrease in number of polyps by 28% from base line

*All doses were oral.

†The actual number of polyps was not available; the difference was significant ($P < 0.01$).

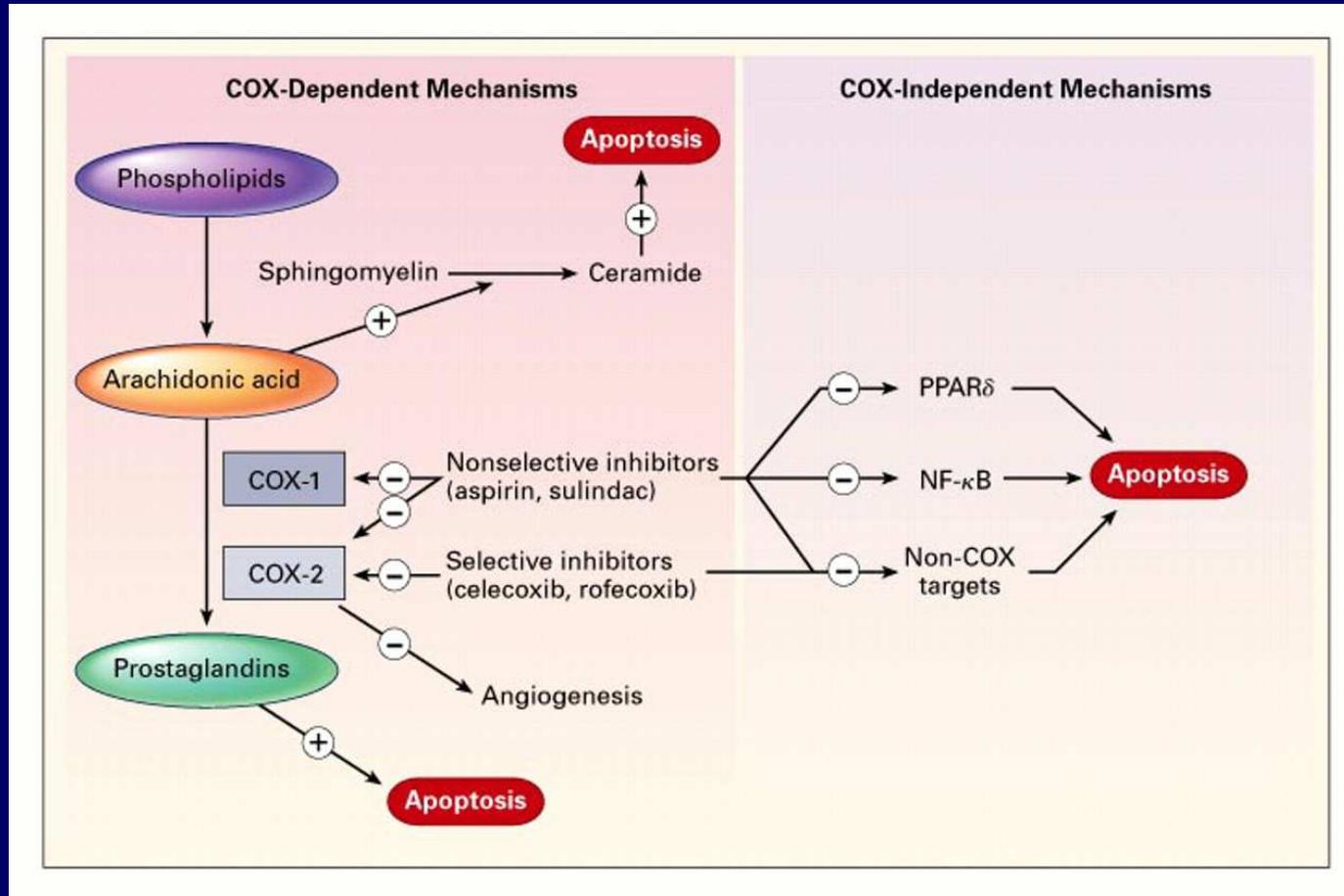
‡The actual number of polyps was not available; the difference was significant ($P = 0.01$).

§The difference was significant ($P = 0.01$).

¶The difference was not significant ($P = 0.3$).

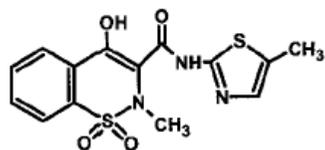
||The difference was significant ($P = 0.003$).

Mechanisms of Action of Aspirin, Other Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, and Selective Cyclooxygenase-2 (COX-2) Inhibitors

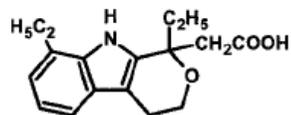


Janne, P. A. et al. N Engl J Med 2000;342:1960-1968

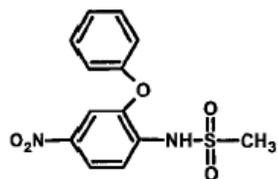
Meloxicam



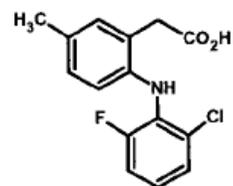
Etodolac



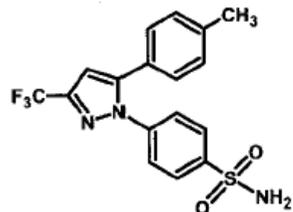
Nimesulide



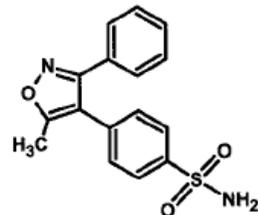
Lumiracoxib



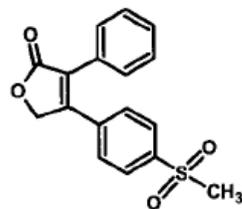
Celecoxib



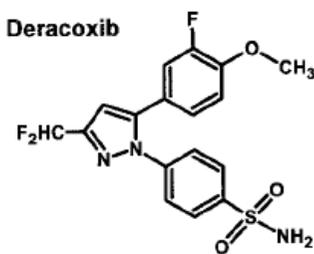
Valdecoxib



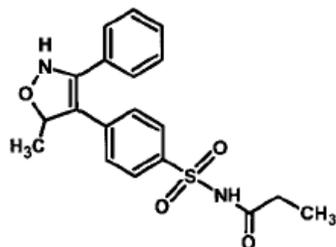
Rofecoxib



Deracoxib



Parecoxib



Etoricoxib

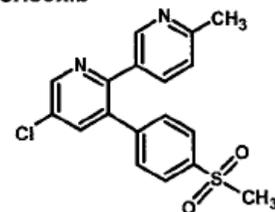
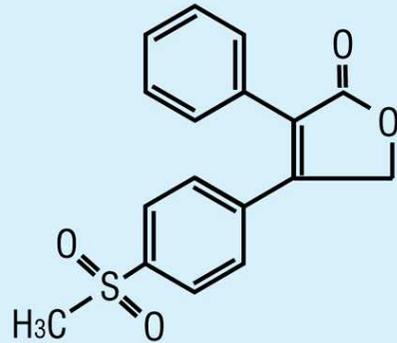


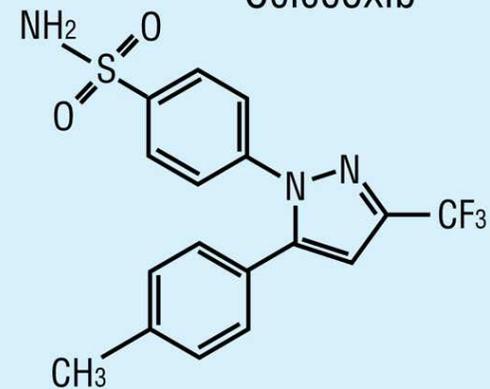
FIG. 11. Structural comparison of selected commercially available COX-2 selective inhibitors.

Struttura chimica degli inibitori selettivi della COX-2

Rofecoxib



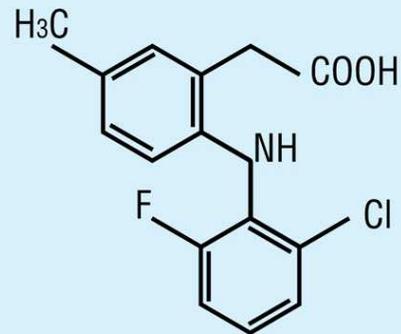
Celecoxib



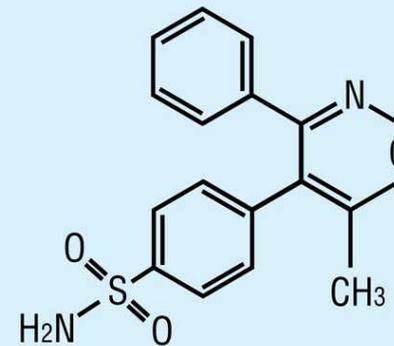
Etoricoxib



Lumiracoxib



Valdecoxib



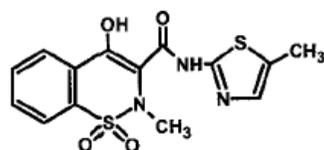
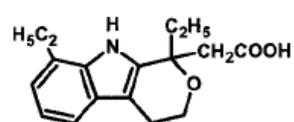
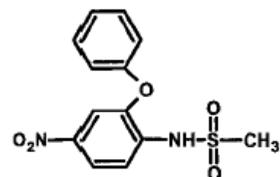
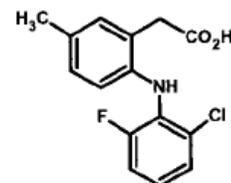
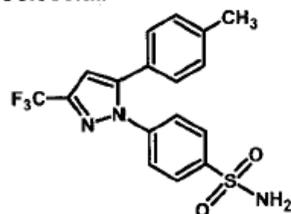
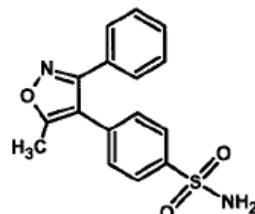
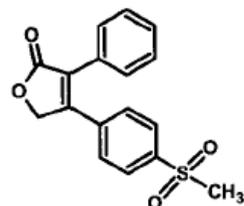
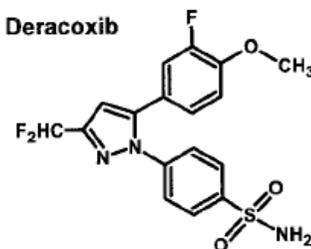
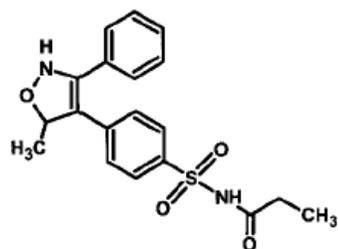
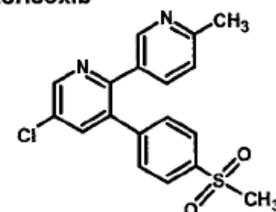
Meloxicam**Etodolac****Nimesulide****Lumiracoxib****Celecoxib****Valdecoxib****Rofecoxib****Deracoxib****Parecoxib****Etoricoxib**

FIG. 11. Structural comparison of selected commercially available COX-2 selective inhibitors.

Fig. 7.1. – Via di biosintesi dei

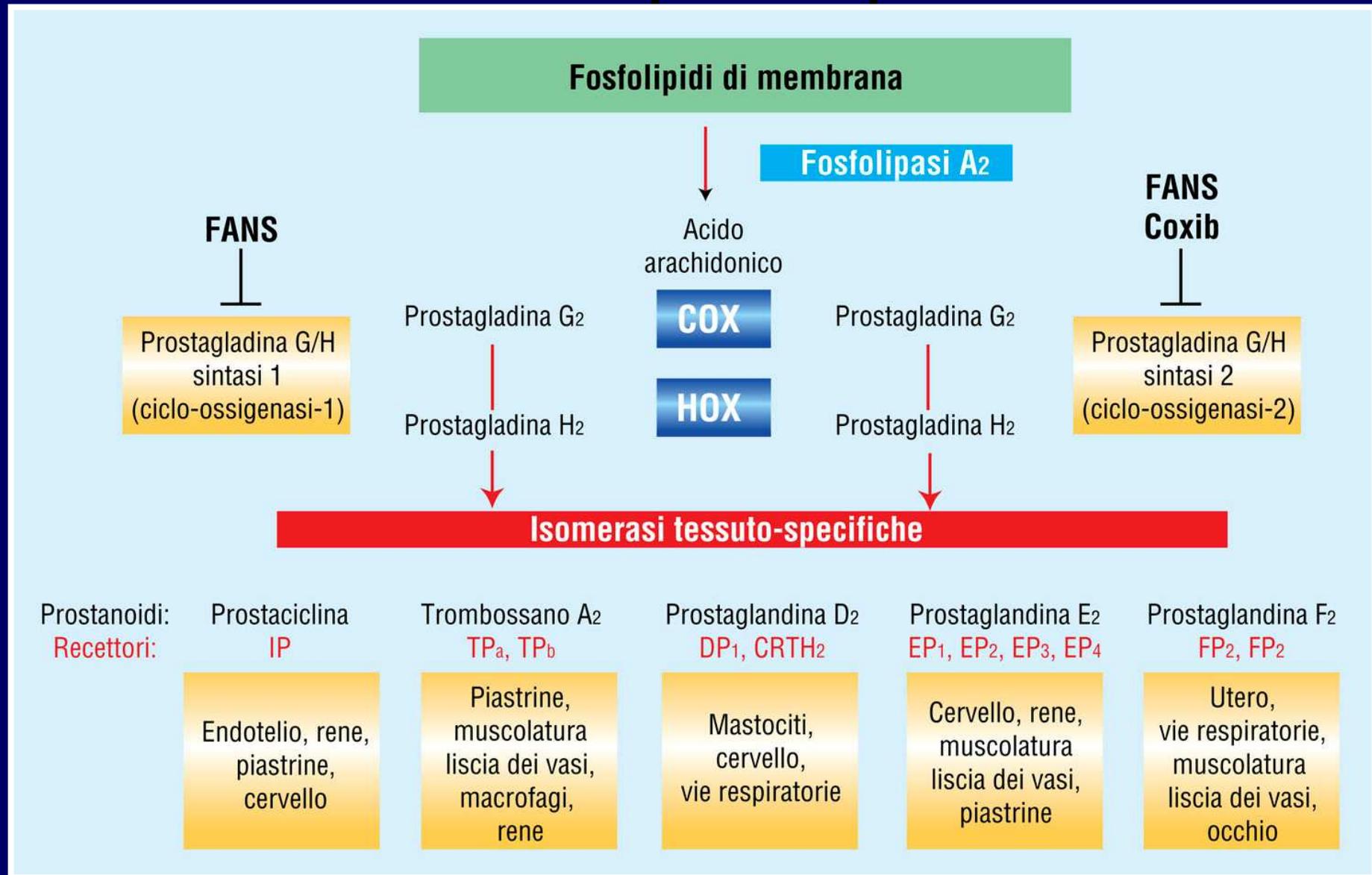


Figure 1

The juxtaglomerular apparatus. Integration of the regulated secretion of renin is carried out at the JGA. There are three major pathways regulating the secretion of renin by granular cells at the JGA: the baroreceptor, the macula densa mechanism, and direct stimulation by the sympathetic nervous system. The renal baroreceptor monitors renal perfusion pressure and signals an increase in renin when renal perfusion pressure falls. In the macula densa mechanism, macula densa cells sense the decrease in chloride ions in the filtrate in the distal tubule, thereby stimulating release of renin. Increased activity of renal sympathetic nerves directly stimulates renin release via activation of β adrenergic receptors. Sympathetic innervation also modulates both the baroreceptor and macula densa mechanisms.

ASPIRINA

Meccanismo d'azione



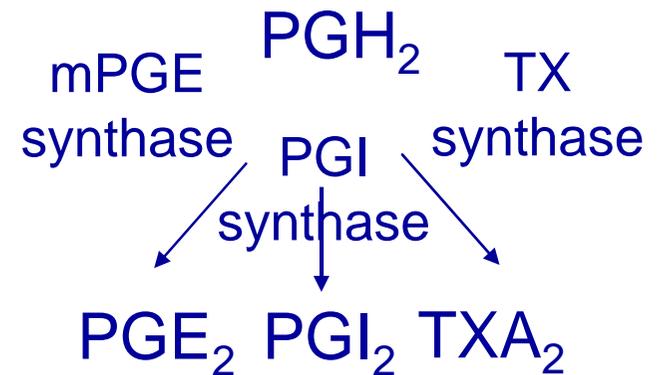
Phospholipases (cPLA₂/sPLA₂) activated by physical, hormonal, inflammatory, mitogenic stimuli

Arachidonic Acid

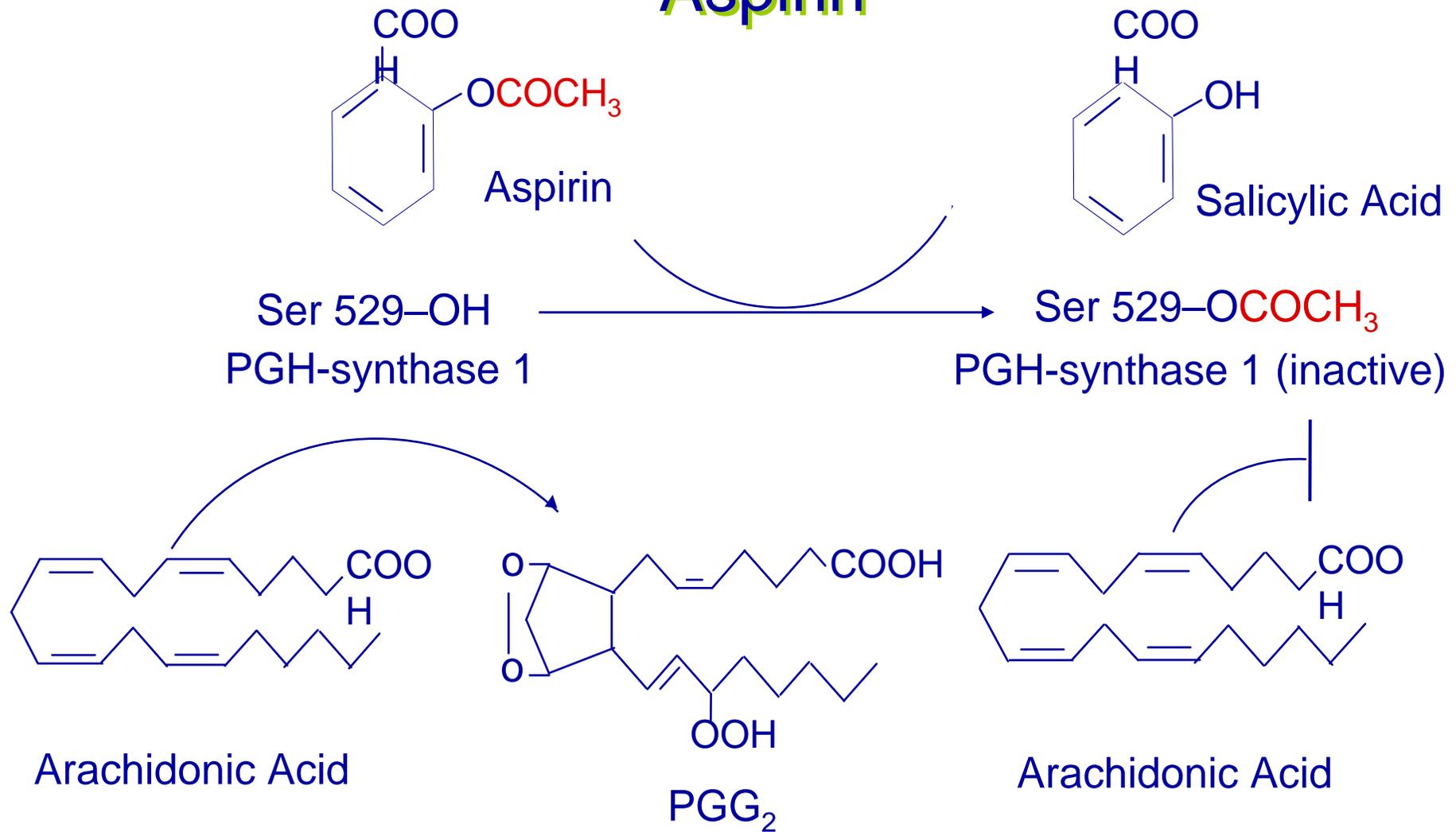
Arachidonic Acid

COX-1 \approx Low-dose Aspirin

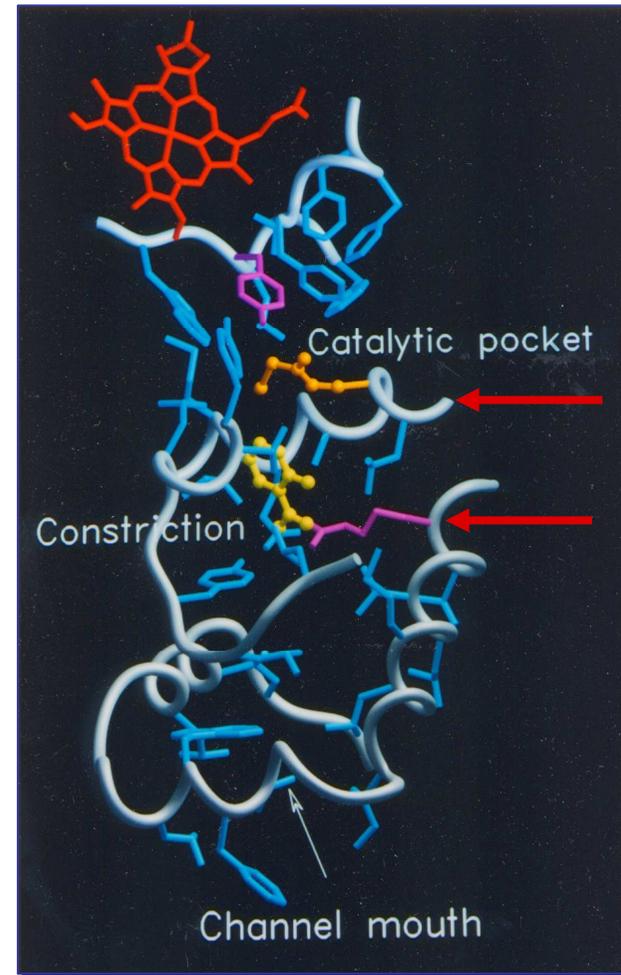
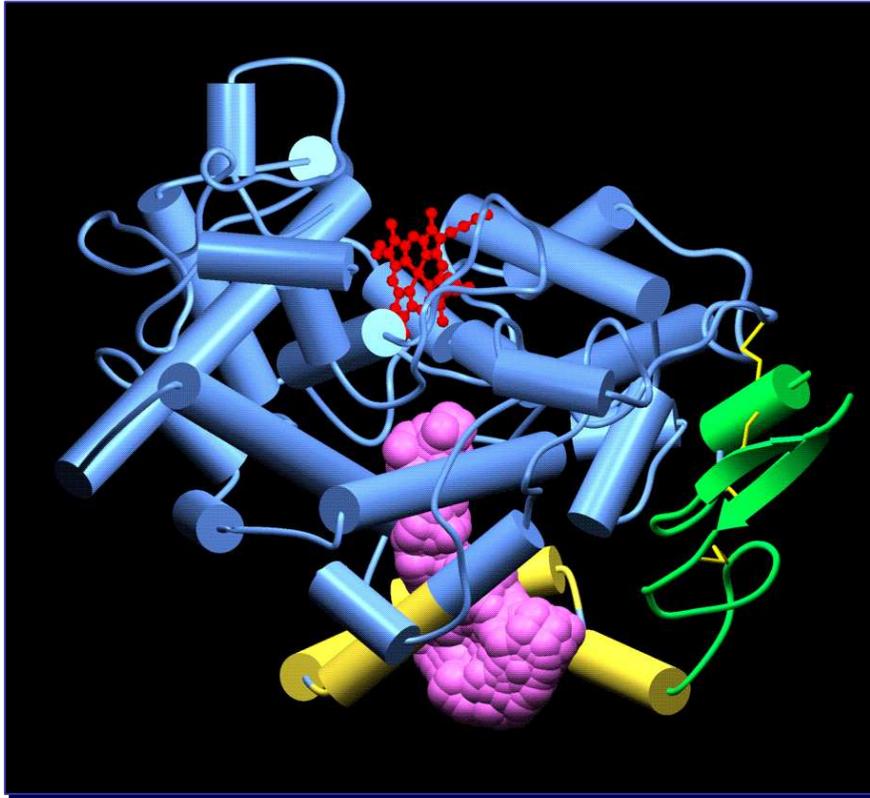
COX-2



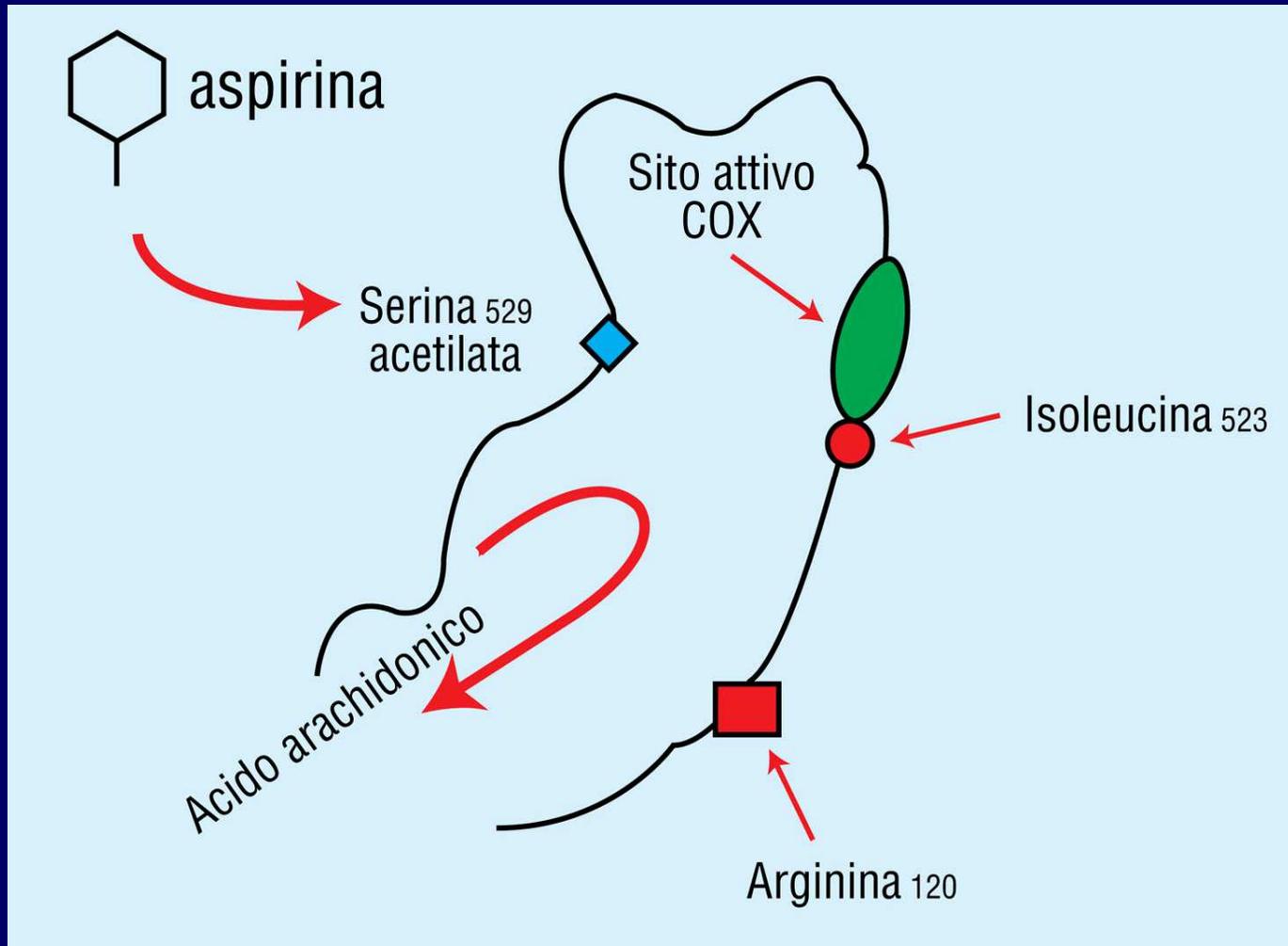
Mechanism of the Antiplatelet Action of Aspirin



Acetylation of Ser-529 Obstructs the COX-1 Channel Just Below the Catalytic Pocket



Meccanismo di azione dell'aspirina: Inibizione irreversibile COX-1



Irreversible Inactivation of Platelet COX-1 by Aspirin has Two Important Consequences:

1. Long-lasting effect on platelet function → **once-a-day** regimen, despite 20-min half-life;
2. Cumulative inhibition of TXA₂ production upon repeated daily dosing → saturation of the antiplatelet effect at **very low doses**

Table 4—Dose-Dependence and Time-Dependence of the Effects of Aspirin on Platelets and Inflammatory Cells

Cellular Target	Enzyme	Single Dose,* mg	Duration of Prostanoid Suppression, h	Cumulative Effects Upon Repeated Dosing	Dose,† mg/d
Platelets	COX-1	100	24–48	Yes	50–81
Inflammatory cells	COX-2	≥ 650	3–4	No	3,000–5,000

*Dose causing full suppression of prostanoid formation and/or clinically detectable functional effect after single dosing.

†Range of doses shown clinically effective in long-term trials of cardiovascular protection or rheumatoid arthritis.

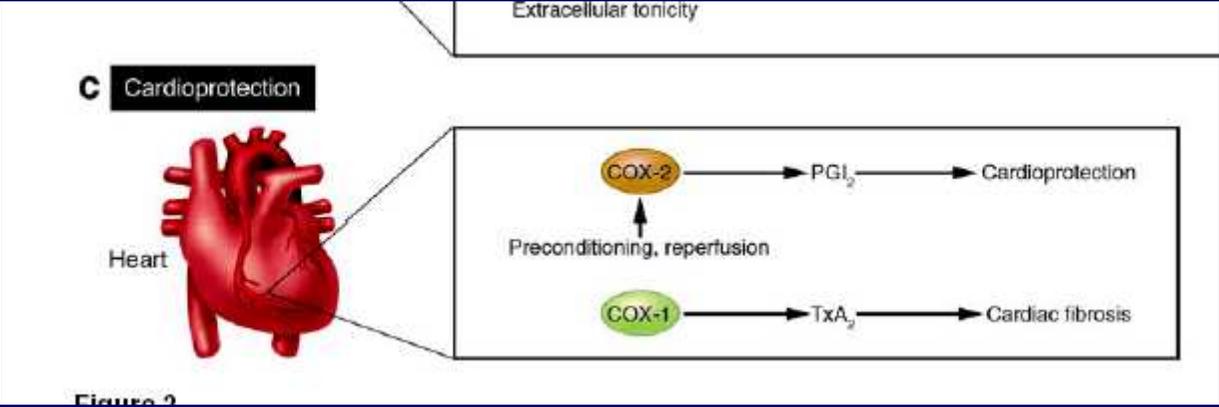


Figure 2

Cardiovascular Risk Associated with Celecoxib in a Clinical Trial for Colorectal Adenoma Prevention

Scott D. Solomon, M.D., John J.V. McMurray, M.D., Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D., Janet Wittes, Ph.D., Robert Fowler, M.S., Peter Finn, M.D., William F. Anderson, M.D., M.P.H., Ann Zauber, Ph.D., Ernest Hawk, M.D., M.P.H., Monica Bertagnolli, M.D. and the Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators

N Engl J Med
Volume 352;11:1071-1080
March 17, 2005

Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial

Robert S. Bresalier, M.D., Robert S. Sandler, M.D., Hui Quan, Ph.D., James A. Bolognese, M.Stat., Bettina Oxenius, M.D., Kevin Horgan, M.D., Christopher Lines, Ph.D., Robert Riddell, M.D., Dion Morton, M.D., Angel Lanas, M.D., Marvin A. Konstam, M.D., John A. Baron, M.D. and the Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators

N Engl J Med
Volume 352;11:1092-1102
March 17, 2005

Complications of the COX-2 Inhibitors Parecoxib and Valdecoxib after Cardiac Surgery

Nancy A. Nussmeier, M.D., Andrew A. Whelton, M.D., Mark T. Brown, M.D., Richard M. Langford, F.R.C.A., Andreas Hoeft, M.D., Joel L. Parlow, M.D., Steven W. Boyce, M.D. and Kenneth M. Verburg, Ph.D.

N Engl J Med
Volume 352;11:1081-1091
March 17, 2005

Figure 5

The spectrum of selectivity for COX inhibition. (A) The relative affinities of tNSAIDs and coxibs (open circles) for COX-1 and COX-2. The concentrations required to inhibit COX-1 and COX-2 by 50% (IC_{50}) have been measured using whole-blood assays of COX-1 and COX-2 activity in vitro. The diagonal line indicates equivalent COX-1 and COX-2 inhibition. Drugs plotted below the line (orange) are more potent inhibitors of COX-2 than drugs plotted above the line (green). The distance to the line is a measure of selectivity. Note the log scale. For example, lumiracoxib is the compound with the highest degree of selectivity for COX-2 as its distance to the line is the largest. Celecoxib and diclofenac have similar degrees of selectivity for COX-2, as their distances to the line are similar; however, diclofenac is active at lower concentrations and thus located more to the left. Figure modified with permission from *The New England Journal of Medicine* (28). (B) Implication of the relative degrees of selectivity. Increasing degrees of selectivity for COX-2 are associated with augmented cardiovascular risk while increasing degrees of selectivity for COX-1 are associated with augmented GI risk. The relative size of the circles indicates approximately the variation in sample sizes among the trials.

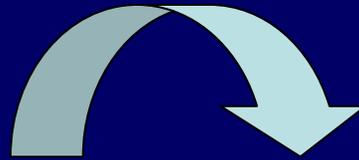
FANS e nefrite interstiziale

1. Edema
 2. presenza di cellule infiammatorie
 3. proteinuria
 4. alti livelli plasmatici di creatinina.
 - È reversibile con la sospensione del farmaco.
-
- **Il paracetamolo assunto ad alte dosi e cronicamente causa necrosi del tubulo prossimale:**
 1. aumento dell'azotemia e della creatinina plasmatica
 2. diminuzione della filtrazione glomerulare e della clearance del PAH,
 3. aumento dell'escrezione di sodio e potassio
 4. poliuria
 5. glicosuria
 6. proteinuria

Paracetamolo

- Metabolita attivo della fenacetina
- Efficace alternativa all'aspirina, soprattutto come analgesico-antipiretico anche se presenta una minore attività antinfiammatoria, forse perché a differenza degli altri FANS non inibisce l'attivazione dei neutrofili
- Non ha alcun effetto sul sistema cardiovascolare e respiratorio
- Non da alterazioni dell'equilibrio acido base, né irritazione gastrica o emorragie
- Non ha alcun effetto sulle piastrine o sulla escrezione di a.urico

- Il paracetamolo, pur bloccando come i FANS la sintesi di prostaglandine, non è attivo in periferia, nel sito di infiammazione, bensì solo centralmente



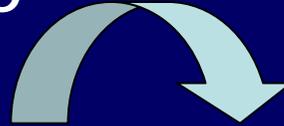
1. nei tessuti infiammati il farmaco può essere facilmente ossidato → inattivazione
2. maggiore affinità del paracetamolo per la cicloossigenasi cerebrale

Il paracetamolo è analgesico
(ma non antiinfiammatorio)



non può essere sostituito ai classici FANS
nel dolore di tipo infiammatorio !

- Il Paracetamolo è assorbito rapidamente e quasi completamente attraverso il tratto gastrointestinale

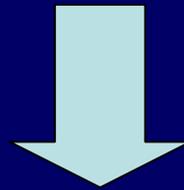


La concentrazione massima nel plasma si raggiunge in 30-60 minuti e l'emivita è pari a 2 ore

- Il farmaco viene coniugato a livello epatico con l'acido glicuronico e l'acido solforico e viene escreto dai reni

I bambini hanno una capacità di glicurono-
coniugazione inferiore rispetto agli adulti

In epoca neonatale vi è un prolungamento
dell'emivita del paracetamolo (dal 5 al 75%)



Adeguamento posologia

Paracetamolo. Effetti tossici

- Di solito ben tollerato
- Occasionalmente esantema cutaneo o altre reazioni allergiche
- Neutropenia, trombocitopenia, o pancitopenia.
- Necrosi epatica dose dipendente (nausea, vomito, dolore addominale, dopo alcuni giorni aumento delle transaminasi e della bilirubina; se non si interviene rapidamente può sopravvenire la morte.
- Necrosi tubulare renale e coma ipoglicemico

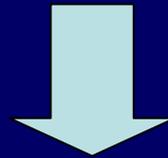
Tabella I – Circostanza dell'esposizione, classi di età e formulazioni del paracetamolo relativi ai casi esaminati dal CAV di Milano nei mesi di gennaio e febbraio 2007.

Circostanza	Totale esposti	Classi di età (anni)				Non noto	Formulazioni del paracetamolo					
		< 6	6-12	13-19	> 19		Confetti Capsule	Gocce	Sdroppo	Supposte	Preparaz. miste	Non noto
Accidentale	143	127	9	2	4	1	22	10	33	48	5	25
Errore terapeutico per sovradosaggio	63	58	4	1	0	0	2	6	3	40	4	8
per scadenza	5	3	0	1	1	0	2	0	1	2	0	0
per via	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
non specificato	4	3	1	0	0	0	0	0	0	2	0	2
Totale categoria	73	64	5	2	2	0	4	6	4	45	4	10
Incapacità intendere												
in sovradosaggio	45	43	1	0	1	0	12	2	21	1	1	8
in dose terapeutica	11	9	2	0	0	0	2	1	3	2	0	3
non specificato	14	11	1	0	1	1	4	1	5	0	0	4
Totale categoria	70	63	4	0	2	1	18	4	29	3	1	15
Reazione avversa	56	0	1	11	42	2	38	2	0	4	2	10
Intenzionale	3	0	1	0	2	0	1	0	0	1	0	1
Non noto	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
Totale	203	127	11	14	48	3	62	12	33	53	7	36

Tabella II – Principali caratteristiche dei casi con effetti clinici riferibili ad esposizioni accidentali a paracetamolo e a reazioni avverse esaminati dal CAV di Milano nei mesi di gennaio e febbraio 2007.

N.	Età (anni)	Circostanza	Formulazione	Dose stimata (mg/kg/24 h)	Altri farmaci/esposizioni	Manifestazioni cliniche
1	4	Errore terapeutico per sovradosaggio	Sciropo	165	–	Ipotono, iporeattività; danno epatico; danno renale
2	3	Errore terapeutico per sovradosaggio	Supposte	78	–	Ipotemia
3	30	Errore terapeutico per via di somministrazione	Supposte	Dose terapeutica	–	Pirosi gastrica
4	5	Incapacità con assunzione in sovradosaggio	Sciropo	42	–	Vomito 1-2 episodi
5	2	Incapacità con assunzione in sovradosaggio	Non nota	154	–	Vomito 1-2 episodi
6	2	Incapacità	Confetti	Non nota	–	Sopore
7	8	Incapacità	Sciropo	Non nota	Acido acetilsalicilico	Vomito 1-2 episodi
8	8	Reazione avversa	Supposte	Dose terapeutica	Morniflumato	Edema cutaneo localizzato
9	38	Reazione avversa	Confetti	Dose terapeutica	Succo di arancia	Edema cutaneo diffuso; altri sintomi orofaringei
10	39	Reazione avversa	non nota	Dose terapeutica	Levofloxacina	Allucinazioni

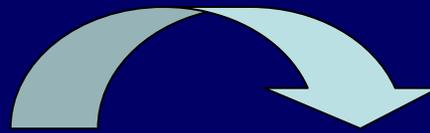
- La dose letale di paracetamolo è 200 mg/Kg, per cui si consiglia di non superare i 90 mg/Kg/die, ovvero 15 Mg/Kg/dose ogni 4 ore
- La dose standard è 10-15/mg/Kg/dose ogni 6 ore



A queste dosi il farmaco non mostra praticamente
effetti collaterali

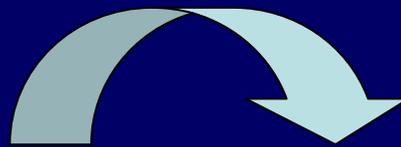
L'iperdosaggio di paracetamolo rappresenta la prima causa d'insorgenza di insufficienza epatica acuta negli Stati Uniti

(nella maggior parte dei casi non è intenzionale)



- La FDA ha stimato che i ricoveri d'urgenza per overdose involontaria da paracetamolo siano negli USA circa 56.000 l'anno, l'8% dei quali coinvolge bambini di età inferiore ai 12 anni

- Le ragioni di tale sovradosaggio risiederebbero, (almeno in parte) nel fatto che il **paracetamolo** è **contenuto in numerose specialità farmaceutiche da banco**, spesso pubblicizzate per patologie differenti (es. febbre, dolore, influenza e raffreddore); pertanto, specialità diverse contenenti lo stesso principio, vendute con nomi commerciali diversi, spesso da solo o in combinazione.



il paziente assume diverse preparazioni di paracetamolo convinto di usare farmaci diversi per patologie diverse

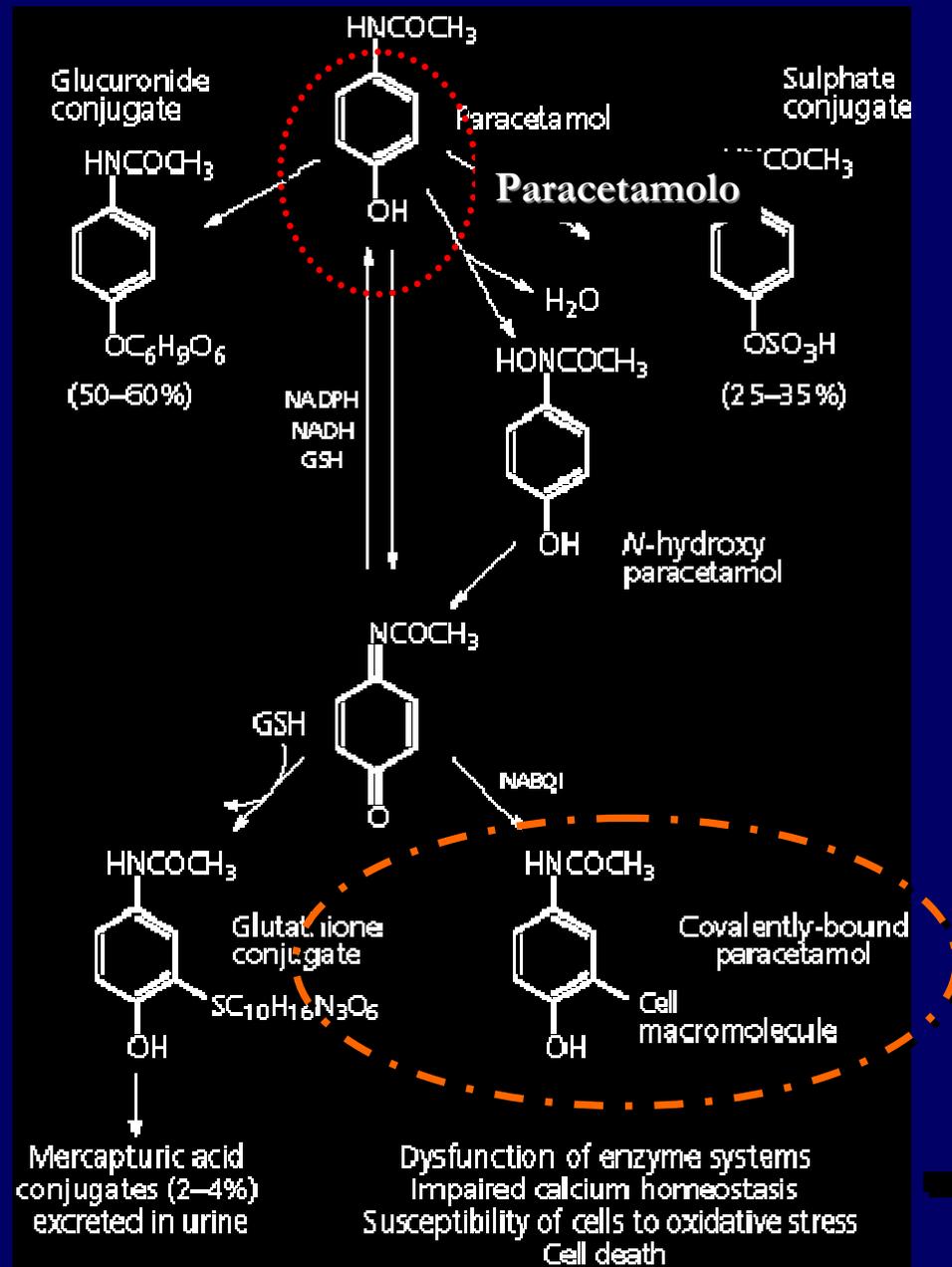
- In **Inghilterra**, dove questo farmaco è la più comune causa di avvelenamento intenzionale e di insufficienza epatica acuta, nel 1998, è stato dimezzato il numero di compresse contenute nelle confezioni di farmaci a base di paracetamolo, acquistabili nelle farmacie o nei supermercati



riduzione (dal 21% al 64%) dei casi di epatotossicità severa, del numero dei ricoveri ospedalieri e della spesa per l'antidoto

- Di recente anche in Australia, applicando una restrizione alle vendite di paracetamolo, vi è stata una significativa diminuzione di ricoveri per avvelenamento

Meccanismo di danno del paracetamolo



Sicurezza del Paracetamolo in pazienti adulti affetti da osteoartrosi

Le linee guida internazionali per il trattamento dell'osteoartrosi definiscono il paracetamolo come trattamento analgesico di prima linea.

Studi clinici, che hanno valutato l'uso del paracetamolo nell'osteoartrosi, ne hanno dimostrato l'efficacia con un profilo di tollerabilità favorevole a dosi di 4g/die per periodi da 3 a 12 settimane

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare il profilo di tollerabilità del paracetamolo (4g/die) somministrato per 12 mesi a pazienti adulti con dolore causato dall'osteoartrosi, rispetto al naprossene (750 mg/die), utilizzato come farmaco di confronto

Sono stati arruolati in tutto 581 pazienti assegnati per randomizzazione a ricevere paracetamolo (4g/die) o naprossene (750 mg/die) per 12 mesi (gruppo 1) o 6 mesi (gruppo 2). I pazienti di entrambi i gruppi ricevevano delle visite di follow-up ad 1, 3 e 6 mesi di trattamento (o al momento dell'uscita dallo studio). I pazienti del gruppo 1 ricevevano delle visite di follow-up anche a 9 e 12 mesi. L'outcome primario del trial era rappresentato dal cambiamento medio nella scala del dolore WOMAC a 6 mesi, rispetto ai valori di baseline.

Sicurezza del Paracetamolo in pazienti adulti affetti da osteoartrosi

Le linee guida internazionali per il trattamento dell'osteoartrosi definiscono il paracetamolo come trattamento analgesico di prima linea.

Studi clinici, che hanno valutato l'uso del paracetamolo nell'osteoartrosi, ne hanno dimostrato l'efficacia con un profilo di tollerabilità favorevole a dosi di 4g/die per periodi da 3 a 12 settimane

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare il profilo di tollerabilità del paracetamolo (4g/die) somministrato per 12 mesi a pazienti adulti con dolore causato dall'osteoartrosi, rispetto al naprossene (750 mg/die), utilizzato come farmaco di confronto

Sono stati arruolati in tutto 581 pazienti assegnati per randomizzazione a ricevere paracetamolo (4g/die) o naprossene (750 mg/die) per 12 mesi (gruppo 1) o 6 mesi (gruppo 2). I pazienti di entrambi i gruppi ricevevano delle visite di follow-up ad 1, 3 e 6 mesi di trattamento (o al momento dell'uscita dallo studio). I pazienti del gruppo 1 ricevevano delle visite di follow-up anche a 9 e 12 mesi. L'outcome primario del trial era rappresentato dal cambiamento medio nella scala del dolore WOMAC a 6 mesi, rispetto ai valori di baseline.

Risultati

Dei 290 pazienti trattati con paracetamolo, 134 completavano i 3 mesi di trattamento, 96 i 6 mesi, 60 i 9 mesi e 55 completavano i 12 mesi.

Dei 291 pazienti trattati con naprossene, 151 completavano i 3 mesi, 124 completavano i 6 mesi, 85 completavano i 9 mesi, e 80 completavano i 12 mesi.

Non vi erano differenze statisticamente significative tra i due gruppi di trattamento per l'outcome primario di efficacia.

Per quanto riguarda la sicurezza dei due trattamenti, nessun paziente in entrambi i gruppi di trattamento presentava alcuna alterazione della funzionalità epatica o renale.

Eventi Avversi

Non vi erano differenze statisticamente significative tra i due gruppi di trattamento per quel che riguarda la proporzione di pazienti che riportavano 1 o più reazioni avverse (206 [71,8%] paracetamolo, 209 [73,6%] naprossene) o nella proporzione di pazienti che interrompevano il trattamento a causa di reazioni avverse (71 [24,7] paracetamolo, 63 [22,2%] naprossene). Tra le reazioni avverse attribuite al trattamento e riportate da $\geq 1\%$ dei pazienti, la costipazione e l'edema periferico sono stati riportati più frequentemente nel gruppo in trattamento con naprossene rispetto ai soggetti trattati con paracetamolo (9,9% vs 3,1% [$p < 0.002$] e 3,9% vs 1,0% [$p < 0.033$], rispettivamente).

Interazione tra Paracetamolo e Warfarin: uno studio randomizzato, in doppio - cieco, controllato con placebo

Lo scopo di questo studio è stato quello di determinare l'effetto complessivo dell'interazione tra paracetamolo e warfarin sull' INR e di indagare l'eventuale meccanismo responsabile dell'interazione. A tal fine, sono stati arruolati 20 pazienti in terapia cronica con warfarin assegnati per randomizzazione a ricevere 4 grammi/die di paracetamolo o placebo per 14 giorni. L'INR e l'attività dei fattori della coagulazione sono stati misurati alla prima somministrazione e nei giorni 2, 4, 7, 9, 11 e 14.

Risultati

L'INR medio aumentava rapidamente dopo l'inizio della terapia con paracetamolo ed era significativamente ($p = 0.0002$) aumentato nella prima settimana con paracetamolo rispetto al placebo. Il valore più alto di INR raggiunto nel corso dello studio è stato in media di 3.45 ± 0.78 e 2.66 ± 0.73 , rispettivamente, nel gruppo trattato con paracetamolo ed in quello con placebo. Tali valori corrispondevano ad un aumento massimo, rispetto ai valori basali, di 1.20 ± 0.62 con paracetamolo vs 0.37 ± 0.48 con placebo. Tale differenza era statisticamente significativa ($p < 0.001$). Oltre all'aumento dell'INR, nel gruppo trattato con paracetamolo si verificavano delle riduzioni significative dei livelli ematici di tutti i fattori della coagulazione vitamina-K dipendenti (II, VII, IX e X).

Eventi Avversi

La co-somministrazione di paracetamolo era clinicamente ben tollerata. Si è verificato un evento avverso grave (ospedalizzazione per un blocco senoatriale), giudicato dai medici come non-farmaco correlato. In un paziente che manifestava anche diarrea è stato riscontrato un aumento delle transaminasi (ALT): da 22 ad 81 UI/L (range normale < 50 UI/L). Tuttavia, non si sono registrate complessivamente variazioni significative dei livelli di ALT ed AST durante la somministrazione di paracetamolo rispetto al placebo (rispettivamente 1.86 ± 14.36 vs -3.18 ± 9.24 per le ALT e 4.15 ± 19.78 vs 0.41 ± 6.79 per le AST). La concentrazione di emoglobina, la conta cellulare, i livelli di fibrinogeno e la conta piastrinica non erano influenzate dalla somministrazione di paracetamolo.

Conclusioni

L'ipotesi più plausibile per spiegare l'interazione in vivo è che il paracetamolo (o i suoi metaboliti) interferisca con gli enzimi coinvolti con la sintesi dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti. Il paracetamolo a 4 g/die (una dose più alta di quella utilizzata nella pratica clinica) potenzia l'azione anticoagulante del warfarin. I medici devono essere informati di questa interazione clinicamente significativa e sottostimata.

Tabella II – Consumo di nimesulide in Italia nell'anno 2006.

	SSN	Privato	Totale
DDD/1000 ab die	7,2	10,5	17,7
Pezzi	10.347.304	15.050.998	25.398.302

Fonte: elaborazione OsMed.

Tabella III – Consumo dei primi 10 FANS (DDD) nel periodo 2004-2006.

Principio attivo	DDD 2004	DDD 2005	DDD 2006
Nimesulide	372.345.958	383.228.513	388.946.688
Diclofenac	107.704.548	114.229.369	121.445.123
Ketoprofene	94.128.365	109.081.397	117.581.116
Ibuprofene	78.414.703	88.516.311	94.095.076
Naproxene	61.829.476	62.571.992	56.549.898
Etoricoxib	70.682.230	48.190.380	55.397.100
Piroxicam	52.944.725	51.985.601	47.741.285
Celecoxib	82.760.620	36.641.960	31.917.300
Meloxicam	24.609.786	33.038.267	31.095.553
Aceclofenac	19.429.400	26.807.055	27.112.030

Fonte: elaborazione OsMed.

Tabella IV – Tasso di segnalazione di reazioni avverse a nimesulide per milione di DDD.

	2004		2005		2006	
	Tutte	Gravi	Tutte	Gravi	Tutte	Gravi
Nimesulide	0,31	0,20	0,20	0,14	0,28	0,16
Ketorolac	0,91	0,41	1,27	1,00	1,58	1,02
Ketoprofene	0,61	0,23	0,54	0,25	0,47	0,23
Diclofenac	0,51	0,29	0,39	0,18	0,54	0,30
Ibuprofene	0,36	0,15	0,36	0,22	0,43	0,16

Tabella V – Distribuzione delle reazioni avverse per classe sistemico-organica e per principio attivo in valore percentuale.

Classe sistemico-organica	ADR (%)				
	Nimesulide	Diclofenac	Ibuprofene	Ketoprofene	Ketorolac
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	48,4	44	61,6	63	37,2
Patologie gastrointestinali	20,1	28,2	17,1	17,9	35,2
Patologie epatobiliari	13,8	2,8	1,4	1,5	4,6
Patologie sistemiche e condizioni relative alla via di somministrazione	7,5	11,8	8,5	9,2	6,1
Esami diagnostici	5	1,3	0,5	2,3	2
Patologie sistema emolinfopoietico	4,9	5,5	3,3	2,3	11,7
Patologie del sistema nervoso	4,6	5,9	4,7	4	5,6
Patologie renali ed urinarie	4,6	6,6	1,9	1,3	6,6
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	4,3	10,7	8,1	8,2	7,7
Patologie vascolari	2,4	6,1	3,8	4,2	6,1
Disturbi del sistema immunitario	2,2	7,7	0,9	2,7	2,6
Patologie dell'occhio	1,5	3,7	4,7	3,2	-
Patologie cardiache	1,4	3,1	2,4	1,3	2,6
Disturbi psichiatrici	1,4	2,8	1,4	1,3	3,1
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	1,2	-	1,4	0,4	-
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	0,9	0,9	0,9	1,3	1
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	0,7	1,1	-	-	-
Patologie congenite, familiari e genetiche	0,4	-	-	0,2	-
Patologie dell'orecchio e del labirinto	0,4	0,9	0,9	0,4	-
Infezioni e infestazioni	0,3	0,4	-	0,8	2
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	0,1	0,7	-	0,8	0,5
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	0,1	0,7	-	-	-

Figura 2 – Numero segnalazioni totali ed epatobiliari a nimesulide e ad altri FANS (gennaio 2001-maggio 2007).

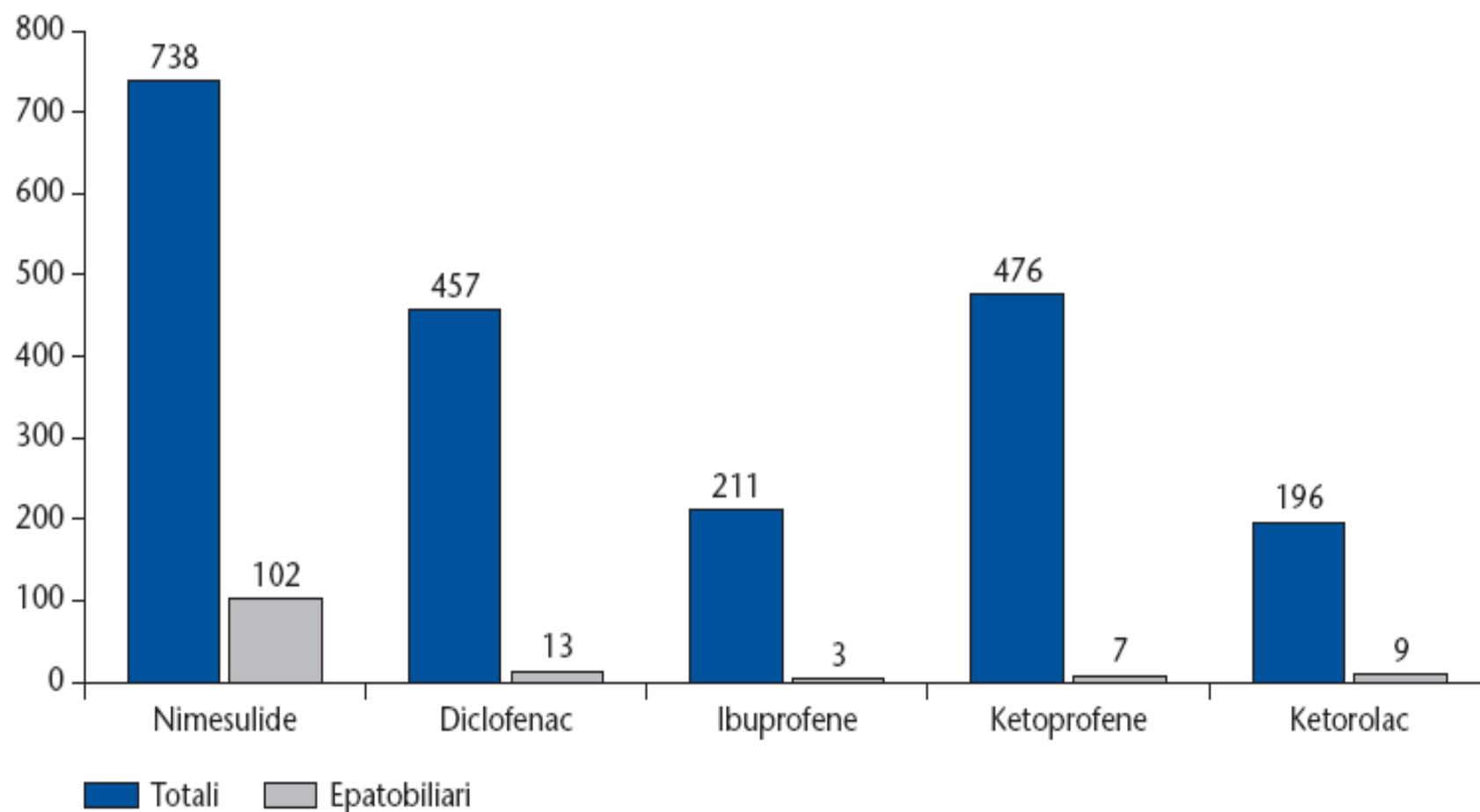
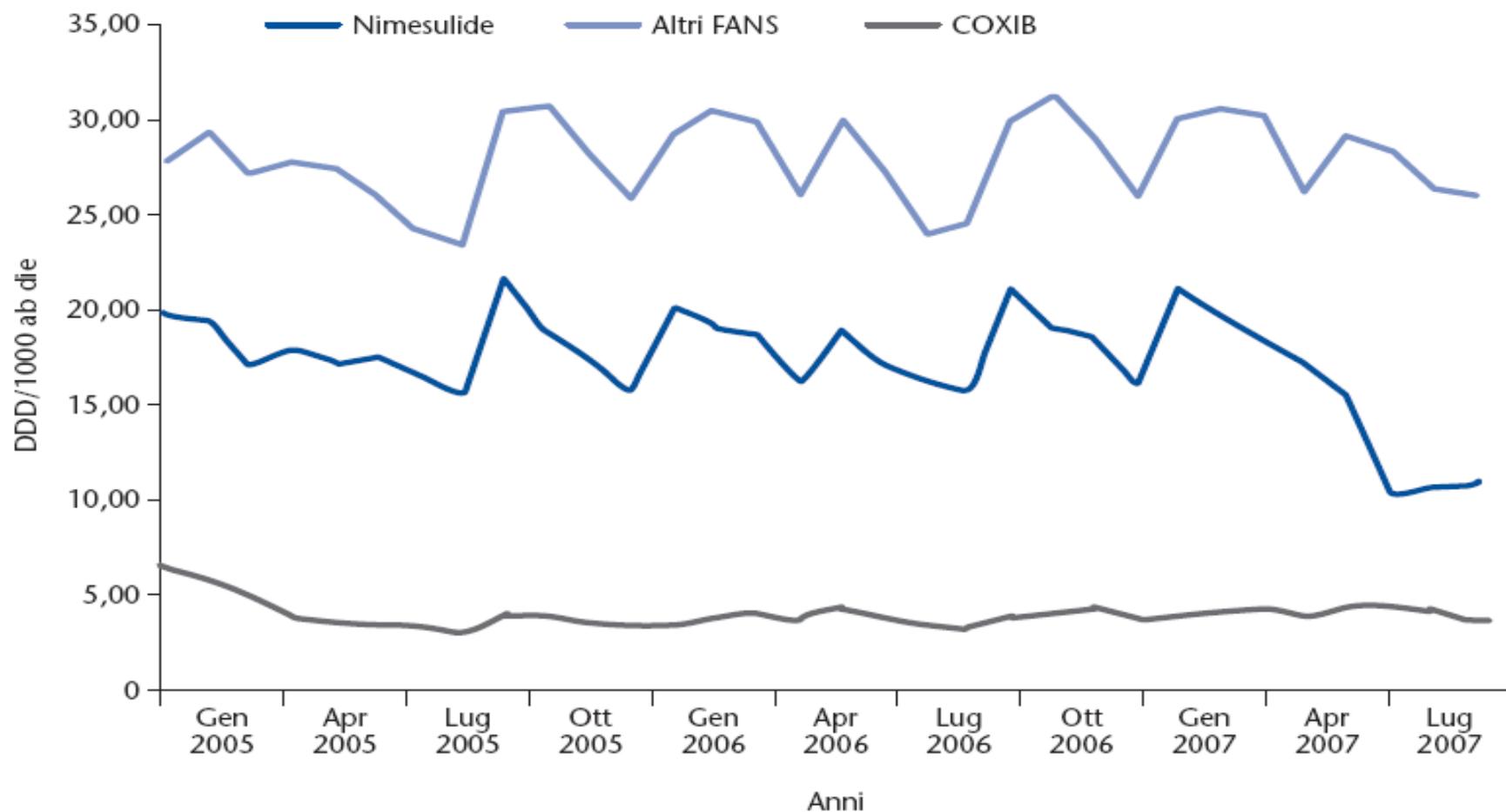


Tabella I – Nimesulide: distribuzione delle reazioni avverse per classe sistemico-organica.

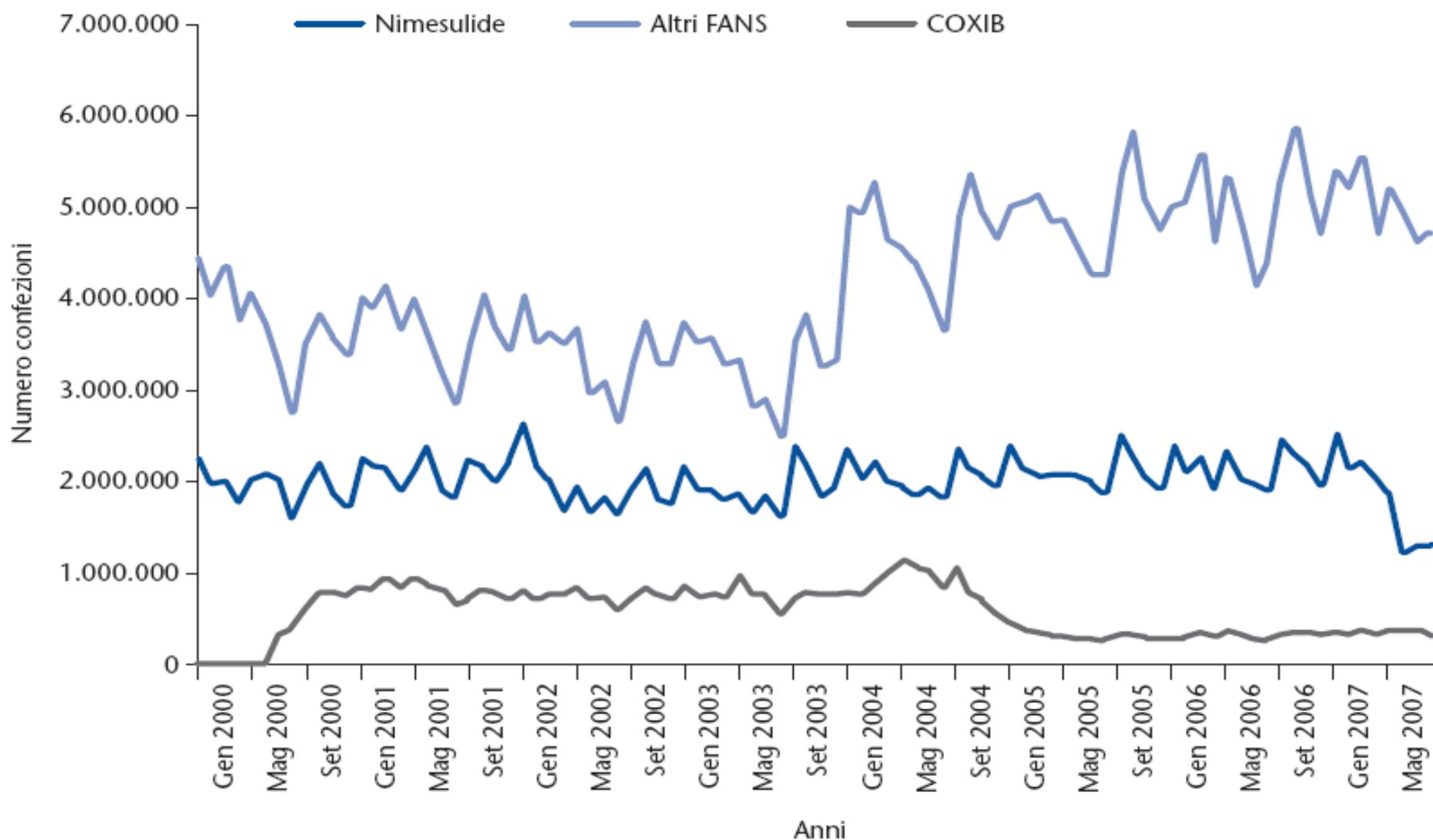
Classe sistemico-organica	ADR				Totale (%)
	Decessi	Gravi	Non gravi	Non indicato	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	3	164	118	72	357 (48,4)
Patologie gastrointestinali	6	76	40	26	148 (20,1)
Patologie epatobiliari	9	70	10	13	102 (13,8)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	2	15	18	20	55 (7,5)
Esami diagnostici	0	17	7	13	37 (5)
Patologie del sistema emolinfopoietico	1	30	1	4	36 (4,9)
Patologie del sistema nervoso	2	11	13	8	34 (4,6)
Patologie renali e urinarie	5	17	6	6	34 (4,6)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	2	15	5	10	32 (4,3)
Patologie vascolari	2	7	6	3	18 (2,4)
Disturbi del sistema immunitario	0	10	3	3	16 (2,2)
Patologie dell'occhio	0	1	4	6	11 (1,5)
Disturbi psichiatrici	0	2	3	5	10 (1,4)
Patologie cardiache	0	4	4	2	10 (1,4)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	1	0	4	4	9 (1,2)
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	0	4	2	1	7 (0,9)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	0	0	3	2	5 (0,7)
Patologie congenite, familiari e genetiche	0	2	1	0	3 (0,4)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	0	1	1	1	3 (0,4)
Infezioni ed infestazioni	0	0	0	2	2 (0,3)
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	0	1	0	0	1 (0,1)
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	0	1	0	0	1 (0,1)
TOTALE (%)	19 (2,6)	360 (48,8)	211 (28,6)	148 (20,1)	738 (100)

Figura 2 – Andamento dei consumi, espresso in numero di DDD/1000 abitanti, nel periodo gennaio 2005-gennaio 2007.



Fonte: elaborazione OsMed.

Figura 1 – Confezioni di nimesulide, altri Fans e coxib vendute nel periodo gennaio 2000-maggio 2007.



Fonte: elaborazione OsMed.

- Piroxicam: l'EMA raccomanda restrizioni d'uso

Il comunicato stampa dell'EMA

L'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) ha raccomandato le restrizioni sull'uso dei medicinali contenenti piroxicam a causa del rischio di effetti indesiderati gastrointestinali e gravi reazioni cutanee.

Il comitato scientifico dell'Agencia per i medicinali per uso umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP*) ha concluso che il piroxicam non deve essere più usato per il trattamento delle condizioni dolorose ed infiammatorie di breve durata¹.

Il piroxicam può ancora essere prescritto per il trattamento sintomatico delle osteoartriti, artrite reumatoide e spondilite anchilosante.

Tuttavia, anche in queste condizioni, il piroxicam non deve essere considerato come il farmaco anti-infiammatorio non steroideo (FANS) di prima scelta.

La terapia con piroxicam deve essere sempre iniziata da un medico con esperienza nel trattamento dei pazienti con malattia reumatica infiammatoria o degenerativa. Il trattamento deve

essere effettuato alla più bassa dose (non più di 20 mg al giorno) e per la più breve durata possibile.

In ogni caso, il trattamento deve essere rivisto dopo i primi 14 giorni di terapia.

In aggiunta, il CHMP ha raccomandato nuove controindicazioni e ha rinforzato le avvertenze per piroxicam che, con ulteriori dettagli, saranno fornite in un documento di domande e risposte riportato di seguito.

Queste restrizioni non riguardano i medicinali per uso topico contenenti piroxicam.

In seguito alla richiesta della Commissione Europea, nel mese di settembre 2006 il CHMP ha iniziato una completa valutazione dei benefici e dei rischi di piroxicam, perché un riesame dei FANS non selettivi aveva mostrato che il piroxicam poteva essere associato a un più alto rischio di effetti indesiderati gastrointestinali e di gravi reazioni cutanee rispetto agli altri FANS.

Le raccomandazioni del CHMP saranno inviate alla Commissione Europea per l'adozione di una decisione legalmente vincolante, applicabile in tutti gli Stati Membri dell'Unione Europea.

25 Giugno 2007

1. I farmaci che presentano una elevata % di legame alle proteine plasmatiche saranno suscettibili di eventuale spiazzamento da parte di altri farmaci

2. I farmaci che occupano il 50% o più dei loro siti di legame possono spiazzare altri farmaci

Farmaco	% di farmaco legato a conc. terapeutiche	% dei siti di legame occupati
Diclofenac	99.5	< 1
Warfarin Diazepam	95-99	< 1
Antidrepressivi triciclici	90-95	< 1
Fenitoina	90	3
Acido valproico sulfisossazolo	90-95	50
aspirina	50	50

Esempi di interazioni da spiazzamento dal legame alle proteine plasmatiche

Farmaco spiazzante	Farmaco spiazzato	Conseguenze
Fenilbutazone	Warfarin <i>Ne inibisce anche il metabolismo</i>	Aumento rischio di emorragie (anche per azione gastrolesiva dei FANS)
Salicilati Sulfamidici	Tolbutamide (96%) ed altre sulfaniluree	Possibile rischio di ipoglicemia
Fenilbutazone Salicilati Acido valproico	Fenitoina <i>Ne inibiscono anche il metabolismo</i>	Possibile atassia
Salicilati Sulfamidici	Metotrexate I salicilati ne riducono anche la secrezione renale	Possibili effetti tossici su emopoiesi e pericolo di pancitopenia

Esempi di interazione a livello della secrezione tubulare

	Ridotta escrezione di	Effetti
Probenecid	Penicillina	↑ effetto terapeutico
Chinidina, Amiodarone, Verapamil	Digossina	↑ conc. plasmatiche (rischio di tossicità)
Fenilbutazone	Diidrossiesamide (metabolita attivo di Acetoesamide)	Rischio di crisi ipoglicemiche
Uricosurici (sulfipirazone, allopurinolo, probenecid)	Salicilati	↑ effetti salicilati I salicilati interferiscono con la secrezione di acido urico: Ritenzione di urati ed annullamento dell'azione ipouricemizzante

HOT CLINICAL STUDY

Tolerance to coxibs in patients with intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a systematic structured review of the literature

Tobias Bernd Weberschock · Sylke-Monina Müller ·
Sandra Boehncke · Wolf-Henning Boehncke

In 13 double-blind prospective studies comprising a total of 591 patients with NSAID intolerance, only 13 adverse reactions to coxib provocations were observed. The triggering coxibs were rofecoxib (2/286), celecoxib (6/208), etoricoxib (4/56), and valdecoxib (1/41)

Table 1 Mode and severity of adverse event (*CTCAE* common terminology criteria for adverse events)

	Patients	Events (total)	Urticaria (grade)	Allergic reactions (grade)	Allergic rhinitis (grade)	Airway obstruction (grade)	Gastroin-testinal sympms (grade)	Pruritus (grade)	Hemorrhage, upper respiratory (grade)
Rofecoxib	1,732	48	9 (1) 8 (2) 1 (3)	25 (3) 1 (4)	1 (2)	2 (1)	0	0	1 (1)
Celecoxib	1,148	59	19 (1) 1 (2)	1 (2) 33 (3) 1 (4)	0	1 (1)	0	3 (2)	0
Etoricoxib	328	10	3 (1) 5 (2)	1 (3)	0	0	1 (1)	0	0
Valdecoxib	69	2	1 (1) 1 (2)	0	0	0	0	0	0
Parecoxib	27	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	3,304	119	48	62	1	3	1	3	1

Numbers and grade of adverse events (in parentheses) are indicated

This review documents the good tolerability of coxibs in patients with NSAID intolerance, for whom access to this class of drugs for short-term treatment of pain and inflammation is advantageous

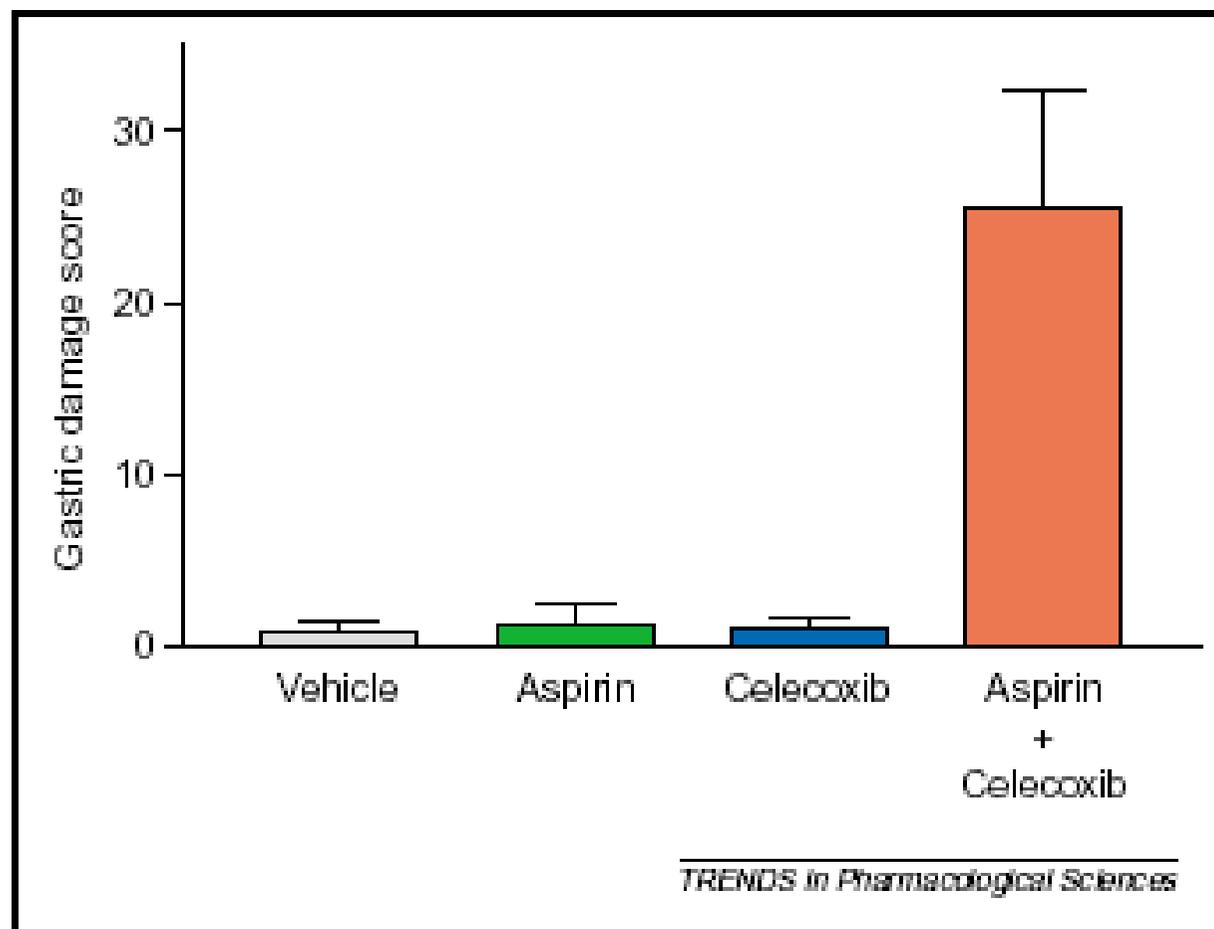


Fig. 2. Administration of aspirin (orally) together with a selective cyclooxygenase 2 (COX-2) inhibitor (celecoxib, by intraperitoneal injection) results in substantially more gastric damage in the rat stomach than either drug alone. Both drugs were administered at a dose of 10 mg kg^{-1} 3 h before blind measurement of the length of hemorrhagic lesions in the stomach (in mm). The sum of the lengths of all lesions represents the 'gastric damage score'. Complete dose-response studies are reported in [3].

RESEARCH PAPER

Surface phospholipids in gastric injury and protection when a selective cyclooxygenase-2 inhibitor (Coxib) is used in combination with aspirin

LM Lichtenberger, JJ Romero and EJ Dial

The Department of Integrative Biology and Pharmacology, The University of Texas Health Science Center, Houston, TX, USA

Background and purpose: Clinical studies demonstrate that aspirin consumption reverses the gastrointestinal (GI) benefits of coxibs, by an undefined mechanism.

Experimental approach: Rodent models were employed to investigate the effects of combinations of celecoxib and aspirin on gastric ulcerogenesis, bleeding, surface hydrophobicity (by contact angle analysis) and ulcer healing. We also evaluated the effects of phosphatidylcholine (PC)-associated aspirin in these rodent models and confirmed its cyclooxygenase (COX)-inhibitory activity by measuring mucosal prostaglandin E₂ (PGE₂) concentration.

Key results: We present evidence that aspirin's ability to induce gastric injury and bleeding in rats, was exacerbated in the presence of a coxib and was dependent on its ability to reduce gastric surface hydrophobicity. In contrast, co-administration of phosphatidylcholine (PC)-associated aspirin and celecoxib induced little or no gastric injury/bleeding and maintained the stomach's hydrophobic properties. Interestingly, aspirin and aspirin/PC equally inhibited gastric mucosal PGE₂ concentration. Aspirin in combination with a coxib retarded the healing of experimentally induced gastric ulcers, whereas healing rates of rats treated with celecoxib in combination with aspirin/PC were comparable to controls.

Conclusions and implications: Aspirin's gastric toxicity in combination with a coxib can be dissociated from its ability to inhibit COX-1 and appears to be dependent, in part, on its ability to attenuate the stomach's surface hydrophobic barrier. This adverse drug interaction between aspirin and coxibs, which impacts the treatment of osteoarthritic and cardiac patients requiring cardiovascular prophylaxis, can be circumvented by the administration of phosphatidylcholine (PC)-associated aspirin, to maintain the stomach's hydrophobic properties.

British Journal of Pharmacology (2007) **150**, 913–919. doi:10.1038/sj.bjp.0707176; published online 26 February 2007

Keywords: NSAID; aspirin; Coxib; celecoxib; COX; ulcers; stomach; hydrophobicity; phosphatidylcholine; prostaglandins

Abbreviations: ASA, aspirin; ASA/PC, phosphatidylcholine-associated aspirin; Cel, celecoxib; COX, cyclooxygenase; Coxib, COX-2 selective inhibitor; GI, gastrointestinal; LSD, least significant difference; LXA, lipoxin A; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; PC, phosphatidylcholine; PGE, prostaglandin E₂; NIH, National Institutes of Health

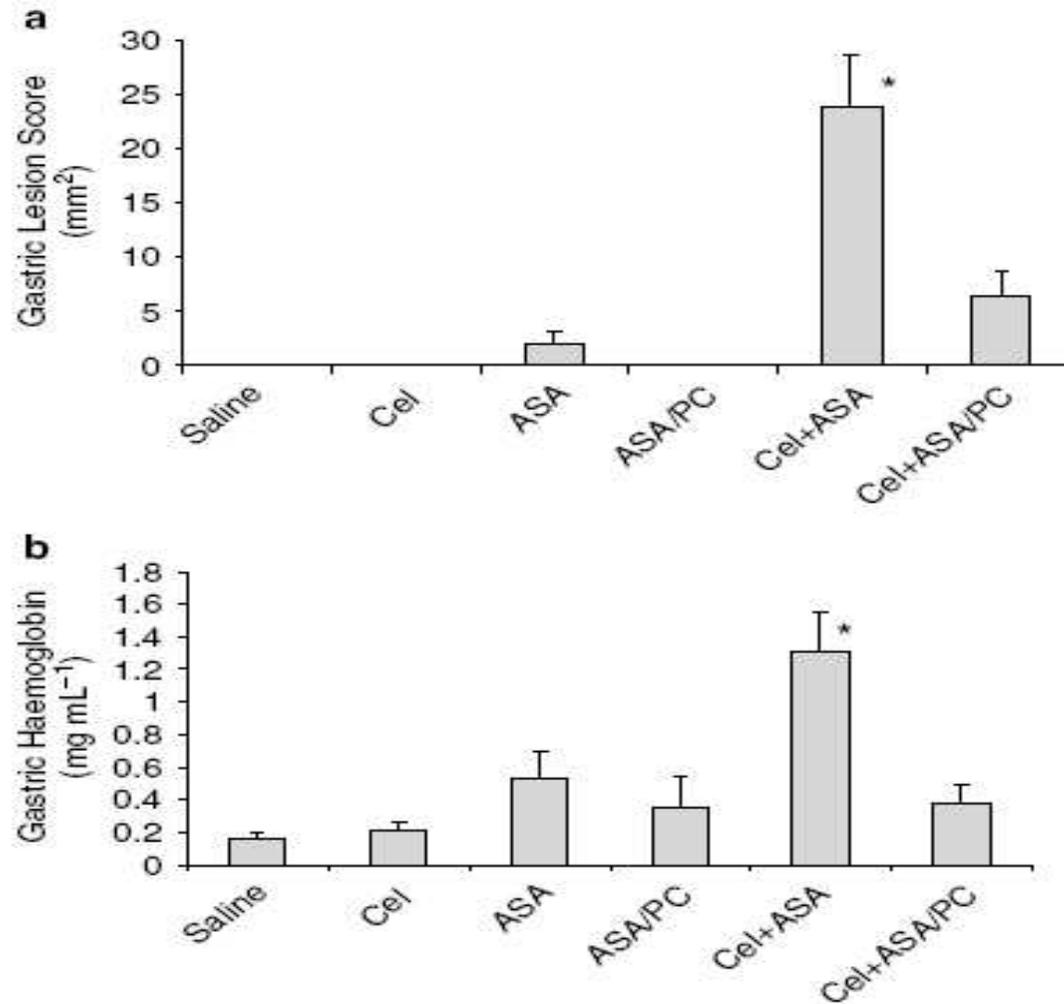


Figure 1 Acute effects of intragastrically administered Cel (15 mg kg^{-1}), ASA (40 mg kg^{-1}) and ASA/PC (40 mg of NSAID kg^{-1}) alone and in combination in rodent model systems on (a) gastric haemorrhagic lesions, where the surface area of lesions was measured by caliper, with $n=7-8$ rats/group and on (b) gastric bleeding as measured by Hb concentration, with $n=7-9$ rats/group. In this and the subsequent figures, we used the following abbreviations: celecoxib (Cel); aspirin (ASA); phosphatidylcholine (PC). * Indicates a significant difference ($P \leq 0.01$) vs Saline, Cel, ASA, ASA/PC and Cel + ASA/PC.

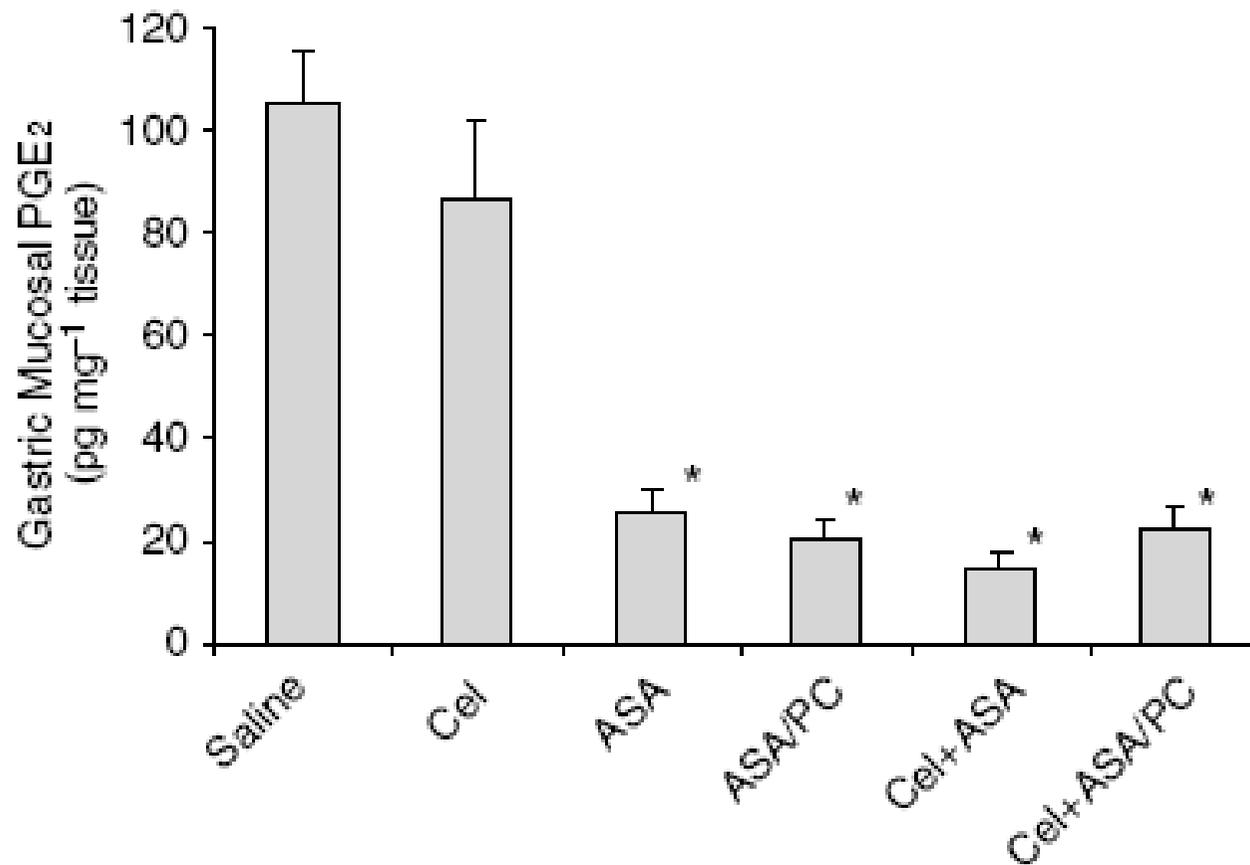


Figure 2 Acute effects of intragastrically administered Cel (15 mg kg^{-1}), ASA (40 mg kg^{-1}) and ASA/PC ($40 \text{ mg of NSAID kg}^{-1}$) alone and in combination on gastric mucosal PGE₂ concentration as measured by radioimmunoassay, with $n=4-8$ rats/group. * Indicates a significant difference ($P \leq 0.01$) vs Saline and Cel.

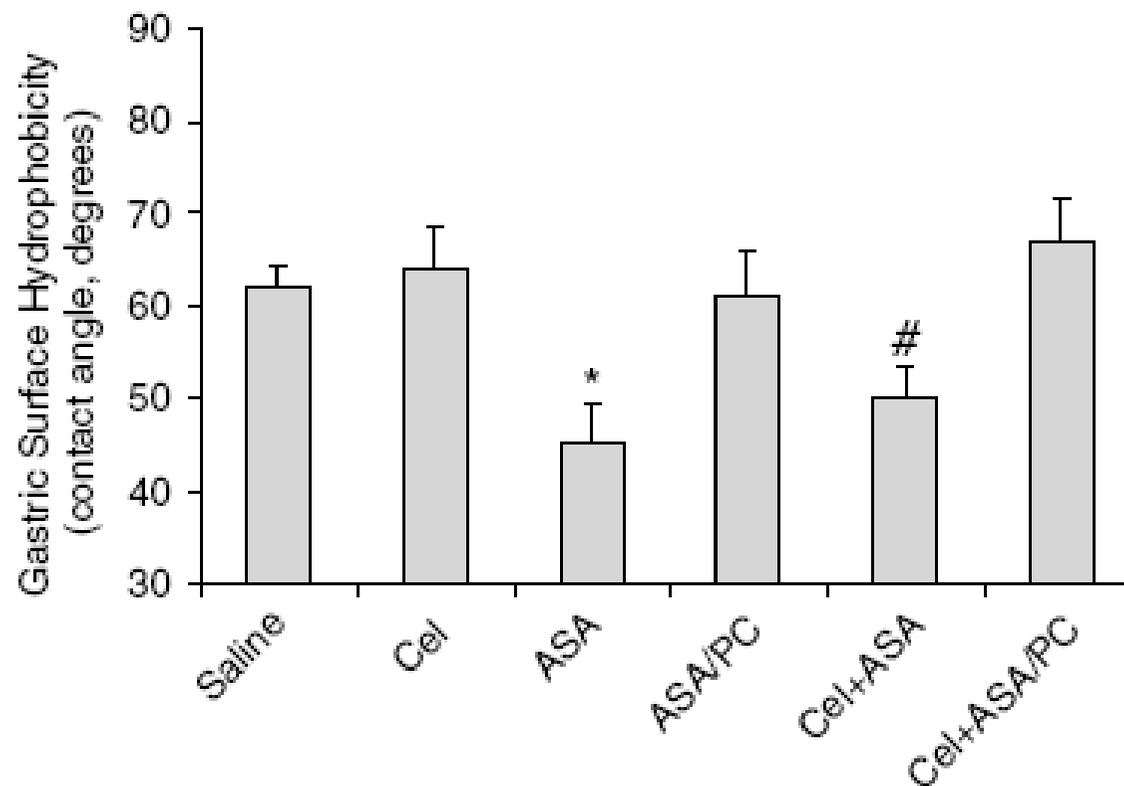


Figure 3 Acute effects of intragastrically administered Cel (15 mg kg^{-1}), ASA (40 mg kg^{-1}) and ASA/PC ($40 \text{ mg of NSAID kg}^{-1}$) alone and in combination on gastric mucosal surface hydrophobicity as measured by contact angle analysis, with $n = 8-10$ rats/group. * Indicates a significant difference ($P \leq 0.01$) vs Saline, Cel, ASA/PC and Cel+ASA/PC. # indicates a significant difference ($P \leq 0.01$) vs Cel+ASA/PC.

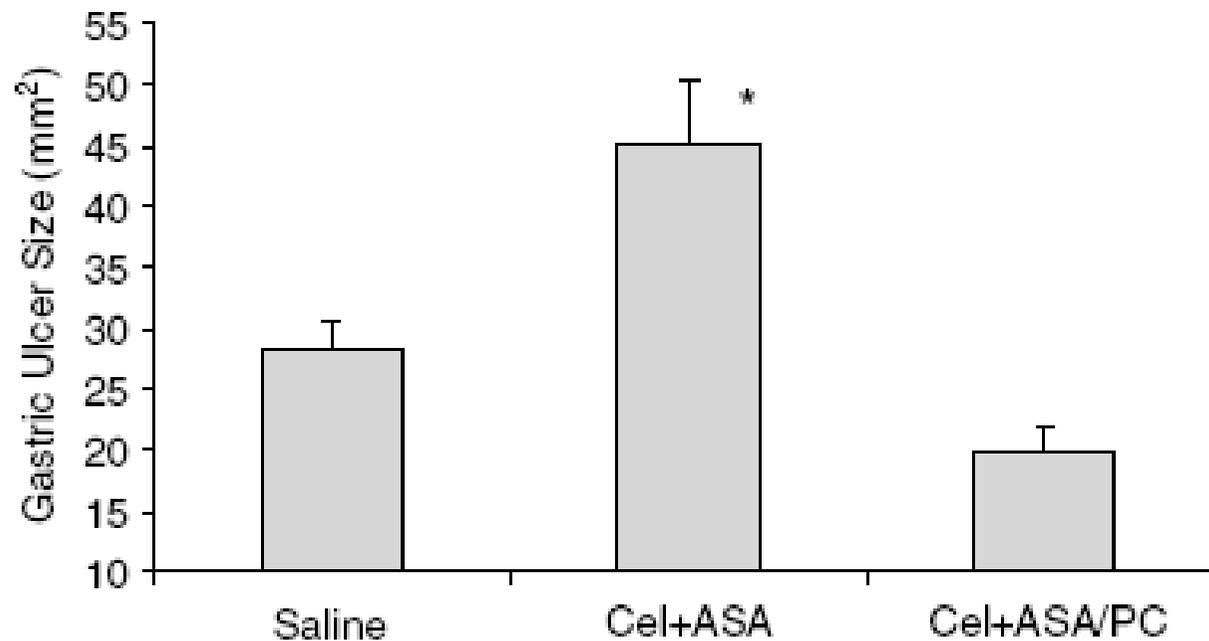
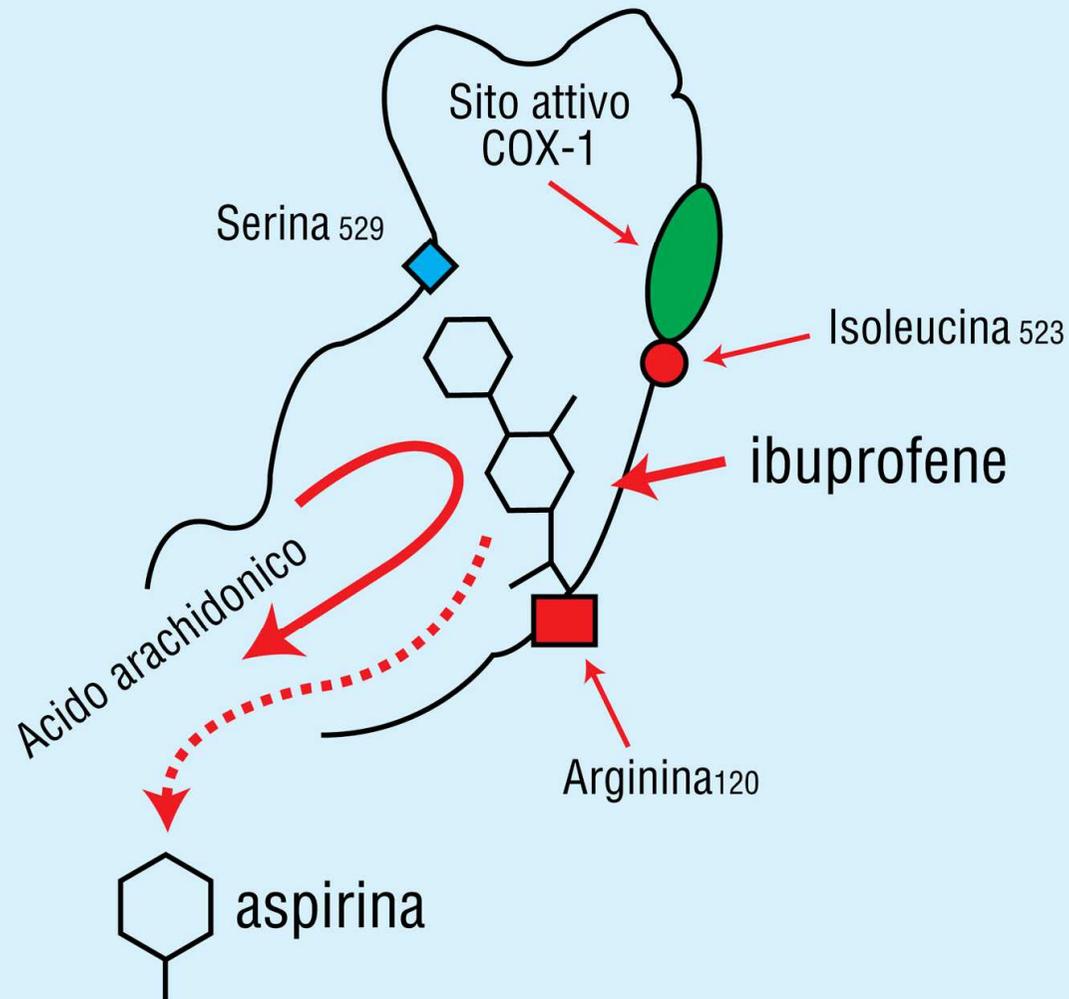


Figure 4 Effect of intragastrically administered Cel (15 mg kg^{-1}) in combination with either ASA (40 mg kg^{-1}) or ASA/PC ($40 \text{ mg NSAID kg}^{-1}$) vs that of saline-treated controls, on the healing of acetic acid-induced gastric ulcers over a 10-day study period. Gastric ulcer size was measured by caliper, with $n=6-7$ rats/group. * Indicates a significant difference ($P \leq 0.01$) vs Saline and Cel + ASA/PC.

Interazione farmacodinamica tra un FANS non selettivo e l'aspirina

Sito ciclo-ossigenasico della COX-1 con un FANS non selettivo (ibuprofene) e l'aspirina



Intossicazione da salicilati

- Dose letale di aspirina è di 30 g
- Salicilismo: Cefalea, vertigini, ipoacusia, tinnito, confusione mentale, stanchezza, sonnolenza, iperventilazione, nausea, vomito e a volte diarrea
- Alterazione dell'equilibrio acido- base
- Disidratazione, per perdita con sudorazione da iperpiressia, perdita di vapore acqueo per l'iperventilazione e per la diarrea
- Fenomeni emorragici e raramente porpora trombocitopenica
- Encefalopatia tossica, caratterizzata prima da fenomeni stimolanti come le convulsioni, e poi da fenomeni depressivi che vanno dallo stupore al coma
- Morte per insufficienza respiratoria dopo un periodo di perdita di coscienza

Trattamento del salicilismo

- Sospendere la somministrazione, e somministrare carbone attivo visto che l'assorbimento del farmaco potrebbe essere ritardato
- Somministrare adeguate quantità di liquidi per correggere l'equilibrio acido-base e prevenire la disidratazione
- Trasfusione di plasma o sangue se si ha uno stato di shock o grave emorragia
- Diuresi forzata con una soluzione alcalinizzante, oppure emodialisi

IPOSTESI SULL'INTERAZIONE METADONE-CELECOXIB

Possibili interazioni tra metadone e celecoxib sono state segnalate da parte di medici di medicina generale. Alcuni pazienti tossicodipendenti, in terapia con metadone, hanno manifestato crisi di astinenza in seguito a somministrazione concomitante di celecoxib per il trattamento di patologie infiammatorie.

IPOSTESI FARMACODINAMICHE

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) potrebbero indurre una up-regulation dei recettori oppioidi con meccanismo indiretto

Un aumento, anche minimo, dell'espressione dei recettori oppioidi indotta dai FANS, potrebbe essere sufficiente a precipitare una crisi di astinenza.

Studi specifici hanno evidenziato che i recettori μ possono essere inattivati da parte di agenti riducenti tramite la rottura dei ponti disolfuro presenti sulle proteine recettoriali

Qualora celecoxib o alcuni dei suoi metaboliti avessero proprietà riducenti, si potrebbe ipotizzare una diminuita risposta dei recettori oppioidi al metadone.

Tuttavia, sia celecoxib che i suoi metaboliti, che derivano da biotrasformazioni di tipo ossidativo, non sembrano possedere azione riducente