

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**



**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE  
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

**TESI DI LAUREA**

**La nefrotossicità da FANS, dal territorio all'ospedale:  
uno studio condotto presso l'ospedale Galliera**

**Relatore**

Prof. Antonietta Martelli

**Candidato**

Stefano, Pietro, Jacopo Frualdo Porta

Anno Accademico 2021-2022

# INDICE

## INTRODUZIONE

<b>1. Le reazioni avverse ai farmaci.....</b>	<b>pag. 4</b>
1.1 ADR, caratteristiche principali	
1.2 Farmacovigilanza delle ADR	
<b>2. Farmaci antinfiammatori non steroidei.....</b>	<b>pag. 11</b>
2.1 Meccanismo d'azione	
2.2 Generalità sulle principali caratteristiche farmacocinetiche	
<b>3. Classificazione e analisi strutturata dei FANS.....</b>	<b>pag. 17</b>
<b>4. Effetti indesiderati dei FANS.....</b>	<b>pag. 23</b>
4.1 La nefrotossicità da FANS e fattori di rischio	
<b>5. Lo studio.....</b>	<b>pag. 35</b>
5.1 Scopo del lavoro	
5.2 Materiali e metodi	
<b>6. Risultati preliminari.....</b>	<b>pag. 43</b>
<b>7. Futura estensione dello studio.....</b>	<b>pag. 47</b>
<b>8. Discussione e conclusioni.....</b>	<b>pag. 48</b>
<b>9. Bibliografia.....</b>	<b>pag. 51</b>
<b>10. Ringraziamenti.....</b>	<b>pag. 56</b>

## INTRODUZIONE

Con il progredire degli studi sui farmaci è emersa, nel corso del tempo, non solo la necessità di approfondire gli aspetti di farmacocinetica, di efficacia sul target e sul loro corretto utilizzo, ma anche quelli relativi ai possibili effetti avversi, definiti dall'acronimo inglese ADRs (*Adverse Drug Reactions*), strettamente correlati all'uso di un medicinale.

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono una delle categorie di farmaci più note al mondo. Sono farmaci dotati di una potente azione antinfiammatoria, antipiretica, analgesica ed antiaggregante piastrinica.

Proprio per via dell'uso comune, i FANS sono anche i farmaci più studiati da tempo; se da un lato rappresentano la classe di farmaci più utilizzata nel trattamento delle affezioni a carattere flogistico, dall'altro sono ben noti gli effetti collaterali ad essi correlati, quali i disturbi gastrointestinali, l'aumentato rischio di sanguinamento o le reazioni anafilattiche.

Ben noto è anche l'impatto dell'uso dei FANS sulla funzione renale. Numerosi studi descrivono approfonditamente le modalità con cui i FANS agiscono alterando l'equilibrio nella sintesi di prostaglandine e prostacicline, eicosanoidi prodotti ubiquitariamente nei tessuti, causando un'alterata regolazione della perfusione renale, dell'equilibrio idro-elettrolitico e dei livelli di renina.

Gli effetti avversi indotti da FANS a livello renale (insufficienza renale acuta o cronica, necrosi papillare, nefropatia interstiziale acuta, iperkaliemia, ritenzione di sodio e acqua, ipertensione) hanno un impatto importante sulla qualità della vita del paziente; tanto più se si tratta di pazienti anziani, con polipatologie, che spesso sono soggetti a frequenti ospedalizzazioni o a terapie avanzate, e ciò va a discapito della loro qualità di vita e della spesa sanitaria pubblica e privata. Nonostante ciò, in ambito pratico sono pochi i dati che documentano quanto possa essere rilevante, sia sul piano sanitario che economico, l'incidenza della nefrotossicità da FANS sul territorio nazionale.

Pertanto, con questa tesi, si è voluto fornire un contributo proponendo uno studio pilota, osservazionale, retrospettivo e monocentrico, documentando a livello pratico la realtà di un ospedale aperto al territorio, l'Ente Ospedaliero "Ospedali Galliera" di Genova, con l'obiettivo di osservare gli accessi, in Pronto Soccorso, di pazienti che avevano fatto uso di FANS a domicilio.

## 1. Le reazioni avverse ai farmaci

Per definizione, i farmaci sono somministrati e poi utilizzati per ottenere un beneficio terapeutico; tuttavia, essi possono potenzialmente provocare effetti indesiderati o reazioni avverse, definite come ADRs ovvero “*adverse drug reactions*” [1].

L’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) descrive la reazione avversa ad un farmaco come “una reazione sensibilmente dannosa o spiacevole, non intenzionale, risultante da un intervento correlato all’uso di un medicinale” [2].

Dal 2012, tale definizione venne ripresa ed estesa, dalla Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), includendo le reazioni avverse che possono derivare dall’uso di un farmaco all’interno o al di fuori dei termini dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) o dall’esposizione professionale [3]. L’uso di un medicinale al di fuori dell’AIC include l’uso improprio o l’abuso, il sovradosaggio, l’utilizzo *off-label* e gli errori terapeutici. Per uso *off-label* si intende l’utilizzo di un farmaco per uno scopo medico non conforme (per patologia, popolazione o posologia) ai termini dell’AIC; si intende cioè, l’uso intenzionale di un farmaco in situazioni diverse da quelle autorizzate e descritte nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) come, ad esempio, il suo utilizzo per una diversa indicazione, in un diverso gruppo di pazienti rispetto a quanto previsto (ad esempio un diverso gruppo di età), in associazioni con altri farmaci non valutate sperimentalmente o con un diverso metodo di somministrazione o con una diversa posologia.

Una reazione avversa, a differenza di un evento avverso, è caratterizzata dal fatto che si sospetta una relazione causale tra un medicinale e un evento. In questo contesto ciò significa che vi è una ragionevole possibilità che sussista una relazione causa-effetto tra l’assunzione del farmaco e il manifestarsi della reazione indesiderata.

Ai fini della segnalazione, se un evento viene segnalato spontaneamente, anche se la relazione è sconosciuta o non dichiarata dall’operatore sanitario o dal consumatore, soddisfa la definizione di reazione avversa. Pertanto, tutte le segnalazioni spontanee notificate da operatori sanitari o consumatori sono da considerarsi reazioni avverse sospette (*suspected ADRs*), a meno che siano escluse relazioni di tipo causa-effetto oppure si dichiarino specificamente di ritenere l’evento non correlato.

## 1.1 ADR, caratteristiche principali

Complessivamente, molti studi stimano che circa il 5% dei ricoveri ospedalieri sia attribuibile ad una ADR [4-6], mentre si stima che circa il 10% dei pazienti vada incontro, almeno una volta nella vita, ad una ADR successivamente all'ospedalizzazione [7]. Questa percentuale aumenta in maniera significativa, raggiungendo circa il 15%, quando ci si riferisce a soggetti con età superiore ai 65 anni. Inoltre, durante la degenza in ospedale, si stima che il 10-20% dei pazienti abbia una reazione avversa a uno o più farmaci; tale incidenza è maggiore negli anziani o in pazienti ricoverati nei reparti per acuti quale la terapia intensiva; ciò ovviamente comporta un aumento delle giornate di ricovero e una ricaduta sui costi della sanità [8].

Le reazioni avverse da farmaci sono classificate a livello internazionale sulla base del meccanismo del danno (quando noto), della frequenza e in relazione al tempo di comparsa. Viene utilizzata la prima lettera della parola inglese che maggiormente caratterizza quel particolare tipo di reazione [9-11]:

- ADRs di tipo **A** (*augmented*): sono generalmente dose-dipendenti e correlate al meccanismo d'azione. Hanno un'incidenza e morbilità elevata, ma raramente mettono in pericolo la vita del paziente. Sono generalmente causate da un aumentato effetto farmacologico e riconducibili sia ad aspetti farmacocinetici che farmacodinamici.

Sono quindi prevedibili e comuni; tra queste rientrano sia gli effetti collaterali, conseguenti alle azioni farmacologiche che si manifestano alle normali dosi terapeutiche, sia gli effetti tossici, che sono la conseguenza di un'aumentata attività del farmaco a seguito di dosi che determinano concentrazioni ematiche del farmaco superiori alla soglia di tossicità.

Tra queste ricordiamo, ad esempio, gli effetti gastrointestinali da FANS o l'ipokaliemia da diuretici.

- ADRs di tipo **B** (*bizarre*): non sempre dose-dipendenti, difficilmente o non riconducibili al meccanismo d'azione; sono non comuni, imprevedibili ed inaspettate, di solito sono gravi e hanno scarsa o nulla relazione con la dose.

Sono spesso definite come reazioni idiosincrasiche dipendendo da vari fattori correlati alle caratteristiche del paziente; possono manifestarsi con comparsa di effetti tossici od imprevedibili o, al contrario, essere caratterizzate dalla mancata comparsa dell'effetto farmacologico atteso.

Rientrano in questa categoria le ADRs di tipo allergico o quelle dovute ad alterata sintesi di enzimi o sistemi di trasporto, su base genetica. Sono reazioni di tipo B, ad esempio, il danno epatico indotto da farmaci (*Drug-induced liver injury* - DILI; noto anche come epatotossicità

indotta da farmaci), le tendiniti da ACE-inibitori, l'allergia agli antibiotici beta-lattamici o la nefrite interstiziale da FANS.

- ADRs di tipo C (*chronic*): correlate alla dose cumulativa di un farmaco nel tempo, non comuni; la tardiva insorgenza della malattia può rendere difficile riconoscerla come una patologia associata al farmaco. Richiedono, per essere riconosciute, studi epidemiologici specificamente mirati alla loro individuazione.

Sono reazioni di tipo C la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene da steroidi, i fenomeni trombotici indotti da farmaci estro-progestinici, la carcinogenesi, la teratogenesi.

Le ADRs possono variare da eventi di lieve entità, senza conseguenze per il paziente e necessità di interrompere la terapia, fino ad arrivare ad eventi molto gravi, con conseguenze importanti quali ospedalizzazioni prolungate, invalidità, anomalie congenite o persino la morte.

Le ADRs sono elencate secondo la classificazione MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*); questa classificazione permette di descrivere la frequenza degli eventi in base ad una scala suggerita dal CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Science*) [12]: molto comune ( $\geq 1/10$ ); Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Non Comune ( $\geq 1/1000$ ;  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (Figura 1).

## INCIDENZA DELLE REAZIONI AVVERSE DA FARMACI: TERMINOLOGIA

### Scala suggerita dal CIOMS

(Council for International Organizations of Medical Sciences)

	N. ADR/n. esposti
Molto frequente	$> 1/10$
Frequente	$> 1/100$
Non frequente	$< 1/100$
Rara	$< 1/1000$
Molto rara	$< 1/10000$

Figura 1. Incidenza delle reazioni avverse da farmaci, Scala del Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)

È dunque importante valutare non solo i benefici di un farmaco ma anche il rapporto con i rischi di sviluppare eventi avversi (rapporto rischio/beneficio), attraverso studi di efficacia e sicurezza [13,14].

Ogni farmaco ha un profilo di tollerabilità diverso e provoca ADR di tipologia e grado di severità differenti (Figura 2).

Grado di severità	ADR
<b>1</b>	Insorge, ma non comporta nessuna modifica nel trattamento con il farmaco sospettato
<b>2</b>	Richiede la sospensione del farmaco o la modifica della sua dose. Non è richiesto nessun trattamento aggiuntivo né un antidoto. Nessun prolungamento della degenza
<b>3</b>	Richiede la sospensione del trattamento con il farmaco sospettato sia interrotto, sospeso o che la terapia venga cambiata o che ci sia bisogno di un antidoto
<b>4</b>	Che sia di livello 3 con un aumento della durata della ospedalizzazione di almeno un giorno o che la stessa ADR sia la causa del ricovero in ospedale
<b>5</b>	Che sia una ADR di gravità 4 che comporti una terapia medica intensiva
<b>6</b>	Richiede che essa rappresenti un pericolo permanente per il paziente
<b>7a</b>	Sia stata causa indiretta della morte del paziente
<b>7b</b>	Sia stata causa diretta della morte del paziente

Figura 2. Criteri di severità. Tradotto da: Hartwig S, et al. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. Am J Hosp Pharm 1992.

I farmaci implicati nei ricoveri ospedalieri più frequentemente correlati ad ADR sono i farmaci antiaggreganti piastrinici, gli anticoagulanti, i farmaci citotossici o immunosoppressori, i diuretici, gli antidiabetici e gli antibiotici.

I dati della letteratura documentano chiaramente come la politerapia rappresenti un fattore di rischio aggiuntivo per lo sviluppo di ADR, anche gravi, in particolare quando la associazione tra farmaci (interazione tra farmaci; *drug-drug interaction*) comporti variazioni sia farmacocinetiche (pK) che farmacodinamiche (pD).

È un esempio di ADR, da interazione tra farmaci, l'emorragia, o il sanguinamento gastrointestinale, in seguito alla somministrazione contemporanea di farmaci anticoagulanti o farmaci antiaggreganti piastrinici e i FANS [15-17].

Un altro modo per valutare le ADR è, quindi, quello di considerare la loro prevedibilità ed evitabilità (Figura 3).

Scala di evitabilità	Condizioni
<b>ADR sicuramente evitabile</b>	Quando si è verificata una o più delle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Presenza di anamnesi di allergia o di precedenti reazioni al farmaco</li> <li>• Il farmaco coinvolto era inappropriato per il paziente</li> <li>• La dose, la via e la frequenza di somministrazione erano inappropriate per età, peso o patologie concomitanti</li> </ul>
<b>ADR probabilmente evitabile</b>	Quando si è verificata una o più delle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Non sono stati effettuati i test di laboratorio necessari</li> <li>• Era presente una documentata interazione</li> <li>• Scarsa compliance</li> <li>• Esisteva una misura di prevenzione (per esempio: monitoraggio) non applicata al paziente</li> <li>• Se una misura di prevenzione era stata applicata, ma era inadeguata o non appropriata.</li> </ul>
<b>ADR non evitabile</b>	Quando non si è verificata nessuna delle condizioni sopra elencate.

Figura 3. Classificazione delle ADR in base alla prevedibilità/evitabilità. Tradotto da: Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. Hosp Pharm 1992

## 1.2 Farmacovigilanza delle ADR

La farmacovigilanza è intesa dall'OMS come "La scienza e le attività relative all'individuazione, valutazione, comprensione e prevenzione di eventi avversi o di qualsiasi altra problematica dovuta ai farmaci" [18].

In Italia, con la creazione nel 2001 della Rete Nazionale di Farmacovigilanza o RNF, si ebbe a disposizione uno strumento telematico che permetteva di raccogliere, archiviare e analizzare le schede di segnalazione delle ADR [19].

Nel 2009 vengono istituiti i Centri regionali per la farmacovigilanza e l'informazione indipendente sul farmaco (CRIFF), con l'intento di porre le singole Regioni italiane al centro degli interventi per migliorare la sicurezza nell'uso dei farmaci e per valutare i rischi ed i benefici derivanti dal loro utilizzo. I compiti del CRIFF sono quelli di segnalare le ADRs e implementare le banche dati, nazionali ed europee, delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai farmaci.

La Banca dati europea delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai farmaci (*European database of suspected adverse drug reaction reports*; <http://www.adrreports.eu/>) è un network



internazionale istituito da EMA (European Medicines Agency, Agenzia Europea del Farmaco) nel dicembre 2001 che contiene i reports delle sospette reazioni avverse serie e inattese ai farmaci (sperimentali e in commercio) in tutta l'Unione Europea. Il sistema di farmacovigilanza oggi in vigore nell'Unione Europea comprende: le autorità nazionali di regolamentazione dei medicinali negli Stati membri; la Commissione europea, in qualità di autorità competente per i medicinali autorizzati mediante procedura centralizzata; l'Agenzia europea per i medicinali, responsabile dei prodotti autorizzati mediante procedura centralizzata e del coordinamento del sistema.

Nel corso degli anni sono stati sempre più rifiniti gli obiettivi e le pratiche di farmacovigilanza da adottare, introducendo nel 2012 anche un programma di sorveglianza più intensiva per nuovi agenti farmacologici, per i farmaci in uso *off-label* e per i farmaci biologici sottoposti a monitoraggio aggiuntivo.

Le diverse norme che caratterizzano ancora oggi il sistema di farmacovigilanza si basano su tre principali elementi che sono:

- l'obbligo deontologico per medici e operatori sanitari di segnalazione di reazioni avverse nell'ambito delle proprie attività;
- la possibilità anche per i cittadini di segnalare reazioni avverse sia in modalità online sia cartacea;
- l'invio tempestivo delle segnalazioni ai Responsabili Locali e Regionali di Farmacovigilanza.

La responsabilità nel caso di somministrazione dei farmaci è quindi ripartita tra medico ed operatori sanitari, dovendo entrambi assumere una posizione di garanzia con l'obbligo di vigilanza e controllo delle attività delegate.

Il Ministero della Salute ha imposto raccomandazioni al fine di evitare errori nella somministrazione dei farmaci; esse sono l'utilizzo delle tecnologie informatizzate e la collaborazione e comunicazione tra operatori. Pur essendo unitario l'atto di somministrazione della terapia, è possibile, da un punto di vista giuridico, scomporlo in due distinti momenti: l'atto di prescrizione, di competenza medica, e l'atto di somministrazione, di competenza infermieristica. La comunicazione e lo scambio di informazioni tra professionisti sanitari sono essenziali per l'armonia del processo di cura [20].

Le gravi conseguenze, come il decesso o il coma, oppure le gravi alterazioni funzionali associate all'uso di farmaci ad alto rischio sono riportate nell'elenco degli eventi sentinella avviato dal Ministero della Salute. Gli eventi sopra citati possono verificarsi durante il

processo di gestione del farmaco, in particolare durante la conservazione (rispettare la giusta temperatura riportata sul farmaco oppure la possibile fotosensibilità), la prescrizione medica, la somministrazione e il monitoraggio [21].

Il mal interpretare segni e sintomi, correlati ad una ADR, da cui deriva una errata valutazione della condizione clinica, oppure un mancato intervento diagnostico o terapeutico, rientra, sul piano medico-legale, nell'ambito della responsabilità civile e penale degli operatori del settore medico e sanitario. Non meno importante, in tal senso, è il corretto approccio al paziente; non solo deve essere garantito il diritto del paziente all'informazione, ma è fondamentale anche la promozione dell'*empowerment*, ossia l'acquisizione di un maggiore controllo sulle azioni riguardanti la propria salute attraverso un percorso personalizzato che consideri il contesto familiare e sociale [22].

Esistono due passaggi fondamentali che possono essere seguiti per evitare che si verifichi una ADR.

- Identificare il sottogruppo di pazienti che potrebbe essere suscettibile all'effetto avverso e modificare di conseguenza la scelta del trattamento. Una prescrizione prudente e sicura è la chiave per ridurre gli errori che possono contribuire alle reazioni avverse;
- Garantire che il piano di trattamento mitighi ogni possibile effetto avverso [15].

La conoscenza della suscettibilità del paziente può condizionare la decisione di prescrizione e ridurre il rischio di una ADR. L'anamnesi farmacologica di un paziente identificherà eventuali precedenti reazioni avverse e quindi precluderà la riesposizione al farmaco. In altri casi, fattori di suscettibilità come età, sesso, stato di gravidanza ed etnia possono aiutare a prevedere il rischio che si verifichi una ADR.

## 2. Farmaci antinfiammatori non steroidei

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) o NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) sono un gruppo di sostanze chimicamente differenti tra loro che svolgono un'azione antinfiammatoria, analgesica, antipiretica e antiaggregante piastrinica. Vengono così chiamati per distinguerli dai farmaci antinfiammatori steroidei.

I FANS rappresentano una delle categorie di farmaci più utilizzate al mondo. È stimato che ogni giorno nel mondo più di 30 milioni di persone assumano un FANS e che il 10-40% della popolazione al di sopra dei 65 anni assuma giornalmente un FANS [23]. Il loro consumo è negli anni notevolmente aumentato per diverse ragioni, tra cui l'invecchiamento della popolazione e l'aumento delle specialità prescritte senza obbligo di ricetta (farmaci OTC; *over the counter*).

Recentemente si è vista in Italia una riduzione del loro consumo, passando da 22,8 a 16,9 DDD/1000 abitanti die (dose definita giornaliera ogni mille abitanti al giorno), con una riduzione annua media del 4,9%; inoltre il costo medio della DDD si è ridotto del 17,8% passando da 0,46 euro del 2014 a 0,38 euro del 2020. I consumi variano su base geografica, ed aumentano scendendo a sud: le regioni del Sud hanno un consumo più che doppio rispetto a quelle del Nord (rispettivamente 24,8 DDD/1000 abitanti die e 11,5 DDD/1000 abitanti die) e del 50% superiore a quelle del Centro (16,9 DDD/1000 abitanti die).

I FANS sono farmaci antinfiammatori efficaci e dotati di un discreto potere analgesico, ma sono anche gravati da numerosi effetti indesiderati, il cui rischio aumenta con il prolungarsi della terapia. Vengono utilizzati nella gestione di patologie osteoarticolari croniche autoimmuni o degenerative come l'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante o l'osteoartrosi. Sono utilizzati per la gestione del dolore di bassa o moderata intensità, alleviandone la sintomatologia [24].

### 2.1 Meccanismo d'azione

I FANS hanno molteplici funzioni, collaborando quindi nei processi antinfiammatori, analgesici e antipiretici. Il meccanismo d'azione, scoperto nel 1971 da J.R. Vane, si basa sull'inibizione della cascata dell'acido arachidonico (liberato dai fosfolipidi di membrana attraverso l'azione della fosfolipasi A2) e della sintesi dei suoi derivati (prostanoidi e trombossani), attraverso il blocco di un enzima, la cicloossigenasi (COX). Questi farmaci intervengono dunque sugli effetti dell'infiammazione, interrompendo la catena delle reazioni

biochimiche a valle del processo flogistico. Per questa ragione, si parla di un effetto sintomatico e non curativo delle cause che hanno innescato il processo patologico [25, 26].

Con il termine prostanoidi, o eicosanoidi, si fa riferimento ad un gruppo di molecole comprendenti le prostaglandine (PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>α), la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) e il trombossano (TXA<sub>2</sub>); essi fanno parte di un numero ampio e crescente di composti dotati di diverse attività, talvolta contrapposte, tra cui ricordiamo:

1. Aumento della permeabilità vascolare
2. Comparsa di edema
3. Vasodilatazione dei tessuti interessati
4. Sensibilizzazione delle terminazioni nocicettive a causa del rilascio di trasmettitori quali per esempio la bradichinina
5. Anti aggregazione piastrinica
6. Febbre, dovuta al rilascio di citochine e interferoni che provocano un innalzamento della temperatura corporea
7. Citoprotezione gastrica
8. Regolazione della diuresi
9. Pervietà del dotto arterioso di Botallo
10. Contrazione uterina.

Sono note diverse isoforme di COX; le principali sono la Cicloossigenasi-1 (COX-1) e la Cicloossigenasi-2 (COX-2). COX-1, isoforma costitutiva, è espressa in molte cellule dell'organismo e fonte di prostaglandine che controllano i processi fisiologici quali, per esempio, la protezione della parete gastrica, la broncocostrizione, il ciclo sonno-veglia, la funzionalità renale e l'omeostasi vascolare; COX-2, isoforma inducibile, non sempre è costitutivamente attiva ma viene indotta da stimoli infiammatori in diverse cellule come macrofagi, fibroblasti, cellule tumorali. Entrambe regolano la biosintesi delle prostaglandine; le COX ossidano l'acido arachidonico in prostaglandina G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>) con un processo di ciclossigenazione; successivamente la PGG<sub>2</sub> è perossidata in prostaglandina H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>), la quale viene a sua volta metabolizzata in cinque prostaglandine primarie (figura 4).

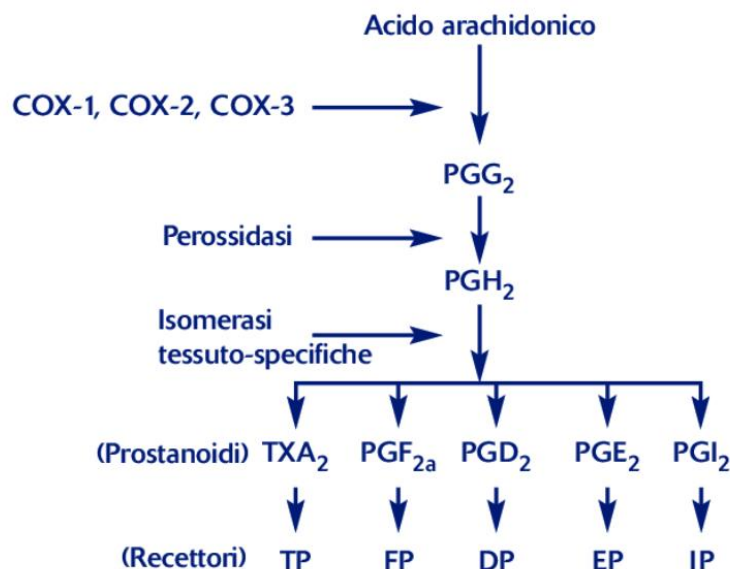


Figura 4. Acido arachidonico e prostanoidi. Gangemi, Michele & Valletta, Enrico. (2015).

In base al loro bersaglio di azione, è possibile operare una distinzione dei farmaci in FANS non selettivi e FANS selettivi. I FANS non selettivi inibiscono sia COX-1 che COX-2; appartengono a questa sottoclasse principi attivi chimicamente diversi ma accomunati da analoga efficacia e altrettanto simili effetti indesiderati.

Gli effetti indesiderati maggiormente rappresentati sono a carico del tratto gastrointestinale; in particolare, il blocco della sintesi di prostaglandine citoprotettive gastriche, correlato all'inibizione della COX-1, costitutivamente espressa a livello gastrico, determina ipersecrezione acida e riduzione della produzione di muco da parte delle cellule epiteliali gastriche con conseguente sviluppo della "gastropatia da FANS".

I FANS selettivi, invece, inibiscono preferenzialmente la sola isoforma COX-2; tra i COX-2-selettivi ricordiamo i Coxib, i quali hanno un inferiore potere gastrolesivo rispetto ai non selettivi, ma non sono esenti da rischi e da effetti collaterali, in particolare di tipo cardiovascolare. Infatti, il blocco selettivo della COX-2 altera l'equilibrio tra elementi stimolanti e inibenti l'aggregazione piastrinica [27].

Tutti i FANS sono inibitori competitivi reversibili delle COX ad eccezione dell'aspirina, o acido acetilsalicilico, che si lega in maniera irreversibile all'enzima e modifica covalentemente sia COX-1 che COX-2 acetilando il residuo di serina all'interno dei siti attivi di COX [28]. L'irreversibilità dell'azione dell'aspirina su COX-1, espressa al livello piastrinico, lo rende il farmaco ideale per una azione antiaggregante piastrinica prolungata nel tempo.

Un caso particolare è invece rappresentato dal paracetamolo, o acetaminofene; esso è caratterizzato da un'ottima azione analgesica ed antipiretica ma anche da una debole azione

antiinfiammatoria, a causa dall'alto livello di perossidi presenti nel sito infiammato, che inattiva il farmaco [26].

Le proprietà antidolorifiche dei FANS sono dovute all'inibizione della produzione locale delle prostaglandine, le quali aumentano la sensibilità dei recettori del dolore (nocicettori) ai mediatori dell'infiammazione quali la bradichinina, l'istamina, il TNF-alfa e la sostanza P.

Per quanto riguarda l'azione analgesica dei FANS, è bene innanzitutto comprendere la tipologia di dolore, il quale può essere suddiviso in dolore nocicettivo e dolore neuropatico.

I FANS agiscono prevalentemente sulla componente somato-sensoriale del dolore, causata da un effettivo danno tissutale e comprendente il dolore nocicettivo somatico e viscerale. Nel caso invece del dolore neuropatico, in cui la stimolazione dei nocicettori è prevalentemente dovuta a un processo degenerativo più che infiammatorio, saranno indicati farmaci analgesici quali gli oppioidi.

In Italia è stata evidenziata un'elevata prescrizione di FANS per il controllo del dolore cronico, che va ben oltre lo stretto necessario, mentre al contrario sono ancora troppo poco utilizzati gli oppioidi (deboli o forti), da soli o in associazione a farmaci adiuvanti.

La scelta del farmaco analgesico deve tenere conto del tipo di dolore e delle sue caratteristiche, nonché dell'intensità del sintomo. Una buona base di partenza per la scelta di un farmaco analgesico è l'utilizzo della scala analgesica dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), che stratifica in tre gradini l'intensità del dolore e i farmaci sulla base della loro efficacia antidolorifica (figura 5).

## SCALA OMS DEL DOLORE (1996)

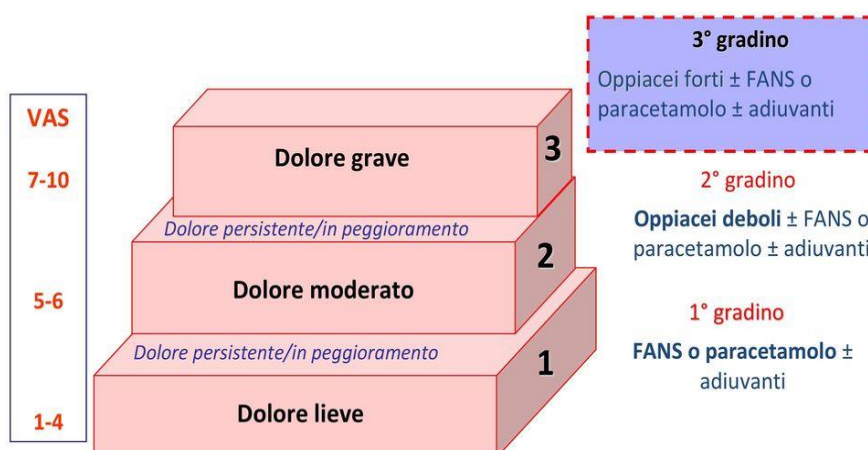


Figura 5. Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) 1996: scala di valutazione del dolore in prima istanza di tipo oncologico e successivamente adottata anche come linea-guida per il trattamento del dolore muscolo

*scheletrico. Kim KH, Seo HJ, Abdi S, Huh B. All about pain pharmacology: what pain physicians should know. Korean J Pain. 2020 Apr 1.*

Ultima, ma non meno importante, è l'azione antipiretica dei FANS, riconducibile ad un'azione principalmente centrale ma anche a meccanismi periferici. In risposta ad un agente pirogeno vengono liberate alcune citochine, tra cui IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , che, indirettamente, attraverso la produzione di prostaglandine (in particolare PGE<sub>2</sub>), provocano a livello ipotalamico un innalzamento della soglia di termoregolazione con conseguente febbre. I FANS, inibendo le COX e la sintesi delle prostaglandine, riducono la soglia di termoregolazione; come effetti avremo quindi una riduzione della temperatura corporea, un aumento della dispersione del calore e della sudorazione [25].

## **2.2 Generalità sulle principali caratteristiche farmacocinetiche**

Le caratteristiche farmacocinetiche dei FANS sono particolarmente importanti per prevedere l'entità della risposta terapeutica e degli effetti collaterali del trattamento.

Vengono in genere ben assorbiti principalmente a livello del primo tratto dell'intestino entro circa 2 ore quando assunti lontano dai pasti, in quanto la presenza di cibo rallenta il passaggio dal tratto gastrointestinale al sangue. La maggior parte dei FANS si lega altamente (98%) alle proteine plasmatiche, in particolare all'albumina. La loro distribuzione avviene poi in maniera rapida nell'organismo, raggiungendo concentrazioni elevate a livello delle articolazioni e dei liquidi sinoviali. Il metabolismo e la biotrasformazione avvengono nel fegato e si realizzano attraverso la via dei citocromi CYP3A e CYP2C appartenenti al sistema enzimatico epatico dei citocromi P450, dopodiché l'escrezione avviene principalmente per via renale [29].

L'emivita plasmatica ( $t/2$ ) è variabile e dipende dalle caratteristiche proprie di ciascuna molecola. Generalmente si distinguono FANS a breve emivita ( $t/2$  che non supera le 2-6 ore) e farmaci a lunga emivita ( $t/2$  superiore alle 15-20 ore); questi ultimi, oggi meno utilizzati di quelli a breve emivita, sono i derivati pirazolonici e oxicamici e per essi è sufficiente una sola somministrazione al giorno [30] (figura 6).

Farmaco	Emivita (ore)	Escrezione urinaria del farmaco non metabolizzato
Aspirina	0,25	< 2%
Salicilato <sup>1</sup>	2-19	2-30%
Celecoxib	11	27% <sup>3</sup>
Diclofenac	1,1	< 1%
Diflunisal	13	3-9%
Etodolac	6,5	< 1%
Fenoprofene	2,5	30%
Flurbiprofene	3,8	< 1%
Ibuprofene	2	< 1%
Indometacina	4-5	16%
Ketoprofene	1,8	< 1%
Ketorolac <sup>4</sup>	4-10	58%
Meloxicam	20	Dati non disponibili
Nabumetone <sup>5</sup>	26	1%
Naproxene	14	< 1%
Oxaprozina	58	1-4%
Piroxicam	57	4-10%
Sulindac	8	7%
Tolmetina	1	7%

<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.

*Figura 6. Emivita ed escrezione urinaria dei principali FANS*



### 3. Classificazione e analisi strutturata dei FANS

I FANS sono un gruppo di farmaci estremamente eterogeneo e possono essere classificati in diversi modi; in base alla selettività d'azione o secondo la loro struttura chimica, suddividendoli ulteriormente in farmaci acidi e non acidi.

➤ FANS non selettivi (azione su COX-1 e COX-2)

<u>Non acidi</u>	<b>Derivati Para-Aminofenolici</b>	Paracetamolo
<u>Non acidi</u>	<b>Sulfonamididi</b>	Nimesulide
<u>Non acidi</u>	<b>Derivati pirazolonici</b>	Fenilbutazone, Metimazolo, Noramidopirina e altri
<u>Acidi</u>	<b>Salicilati</b>	Acido Acetilsalicilico
<u>Acidi</u>	<b>Acidi eteroaril acetici</b>	Aceclofenac, Diclofenac, Ketorolac e altri
<u>Acidi</u>	<b>Acidi indolo acetici</b>	Etodolac, Indometacina, Sulindac e altri
<u>Acidi</u>	<b>Acidi arilpropionici</b>	Ibuprofene, Ketoprofenei, Naproxene e altri
<u>Acidi</u>	<b>Acidi enolici</b>	Piroxicam, Meloxicam e altri

➤ FANS selettivi (azione solo su COX-2)

<u>Non acidi</u>	<b>Pirazoloni Diaril-Sostituiti</b>	Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib
------------------	-------------------------------------	----------------------------------

Possono essere inoltre classificati, in funzione dell'emivita, in farmaci a corta o lunga emivita; in molecole per uso sistemico o topico ed, infine, in base al loro utilizzo clinico.

Nei paragrafi che seguono saranno descritte sinteticamente le caratteristiche farmacologiche dei principali FANS, i quali saranno classificati e analizzati secondo il loro principio attivo. Le informazioni riportate sono state selezionate attraverso una ricerca di articoli rilevanti su PubMed, motore di ricerca, basato sul database MEDLINE di letteratura scientifica biomedica, prodotto dal National Center for Biotechnology Information (NCBI), utilizzando i termini di ricerca: "FANS", "farmaci antiinfiammatori non steroidei", "farmacocinetica", "farmacodinamica", "ADR". Sono stati considerati solo gli articoli pubblicati in inglese o italiano. Inoltre, sono stati oggetto di consultazione i trattati di Farmacologia cartacei o in forma di Banche dati disponibili in rete (Martindale: The Complete Drug Reference -

MedicinesComplete ©Royal Pharmaceutical Society 2020) e il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ciascun principio attivo con AIC in Italia.

**Salicilati.** Farmaco storico, e dal largo impiego, principalmente usato nella prevenzione primaria e secondaria di infarto del miocardio, della morbilità cardiovascolare, degli attacchi ischemici transitori e degli accidenti cerebrovascolari, per l'importante funzione antiaggregante. L'acido acetilsalicilico (ASA), è sintetizzato a partire dall'acido salicilico ed è l'unico che stabilisce un legame covalente e irreversibile sia su COX-1 che COX-2, inibendo entrambe le COX in maniera totale e irreversibile. Sono sufficienti basse dosi (da 75 a 325 mg al dì) per prevenire la formazione enzimatica del trombossano A2 (TXA2) e l'aggregazione piastrinica.

Dopo somministrazione orale, l'acido acetilsalicilico si lega ampiamente alle proteine plasmatiche e si distribuisce rapidamente in tutte le parti dell'organismo, raggiungendo i livelli plasmatici massimi dopo 10-20 minuti; possiamo trovarlo anche nel latte materno e nella placenta, e viene eliminato principalmente per metabolizzazione nel fegato. La sua cinetica di eliminazione è dose-dipendente, dato che il metabolismo è limitato dalla capacità degli enzimi epatici, pertanto l'emivita varia da 2 a 3 ore dopo basse dosi a circa 15 ore dopo dosi elevate. L'escrezione renale riguarda quindi in parte il farmaco immodificato e in parte i prodotti del metabolismo. [31].

**Derivati del para-aminofenolo.** Tra essi il paracetamolo (acetaminofene), le cui proprietà non sono da assimilare completamente agli effetti degli altri FANS, in quanto riesce a sfruttare al meglio la sua azione analgesica e antipiretica mentre ha un'azione più debole come antinfiammatorio. È il farmaco di scelta nei pazienti che non possono essere trattati con altri FANS per il controllo del dolore per la sua migliore tollerabilità. L'effetto analgesico del paracetamolo è riconducibile ad un'azione diretta a livello del Sistema Nervoso Centrale, probabilmente concomitante a quella del sistema oppioide e serotonergico, oltre che da una azione di inibizione della sintesi delle prostaglandine a livello centrale.

Le somministrazioni ripetute di paracetamolo devono essere distanziate da un intervallo di almeno 8 ore. Nell'adulto è consigliabile non superare 500-1000 mg ogni 6-8 ore (max 3000 mg/die) e non superare le 4 somministrazioni al giorno, mentre nei bambini la dose è in funzione del peso e dell'età, sempre senza superare le 4 somministrazioni giornaliere.

Particolare attenzione dev'essere data nella somministrazione di paracetamolo a pazienti con patologie epatiche oppure in trattamento concomitante con farmaci che alterano la funzionalità epatica, in quanto il paracetamolo è metabolizzato principalmente nel fegato e una qualunque di queste situazioni ne altererebbe il profilo farmacocinetico.

La metabolizzazione epatica del paracetamolo segue due vie maggiori: coniugazione con acido glucuronico e coniugazione con acido solforico; quest'ultima si satura rapidamente a dosaggi superiori a quelli terapeutici. Una piccola frazione (meno del 4%) è metabolizzata dal citocromo epatico CYP2E1 a un metabolita decisamente tossico per il fegato, l'N-acetil-p-benzochinonimina, che, in normali condizioni d'impiego e se non ci sono alterazioni particolari nel paziente, viene rapidamente detossificato dal glutathione ridotto ed eliminato nelle urine dopo coniugazione con cisteina e acido mercaptourico. Tuttavia, nei sovradosaggi massicci di paracetamolo, la quantità di questo metabolita tossico eccede la capacità del sistema detossificante del glutathione, e di conseguenza si può produrre necrosi centrolobulare. I metaboliti del paracetamolo sono escreti principalmente nelle urine; il 90% viene eliminato in 24 ore, ma in caso di grave insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min) l'eliminazione del paracetamolo e dei suoi metaboliti è ritardata [32, 33].

**Derivati pirazolonici.** Tra i derivati pirazolonici ricordiamo il metamizolo o dipirone, il quale viene assorbito rapidamente a livello intestinale in circa 90 minuti e distribuito in maniera omogenea nei vari tessuti, svolgendo la sua azione antipiretica, antinfiammatoria e analgesica. Il suo profilo rischio/beneficio è stato periodicamente messo in discussione in quanto è stato associato all'insorgenza di agranulocitosi, ossia una grave reazione ematologica che porta ad un'acuta e grave riduzione dei granulociti neutrofili e di conseguenza un aumento del rischio di infezione e di morte. Per questo motivo il suo impiego dovrebbe essere scoraggiato.

**Acidi eteroaril acetici.** Tra questi i più utilizzati e noti sono il ketorolac e il diclofenac. Questa classe di farmaci è molto impiegata nel trattamento di patologie osteoarticolari, reumatiche ed infiammatorie a carico delle articolazioni e negli stati dolorosi sia per patologie reumatiche di diversa eziologia come lombalgie, sciatalgie, sia per cause traumatiche. Tra i farmaci di questa classe il ketorolac è quello dotato di maggiore potenza farmacologica, ed è quindi uno dei più gastrolesivi, in relazione alla correlazione diretta fra carenza di prostaglandine e ridotta produzione di fattori di protezione gastrica. Infatti l'attività di ketorolac si esplica principalmente mediante l'inibizione della sintesi delle prostaglandine, in particolare le PGE2 e PGF2 alfa. La dose raccomandata negli adulti è di 10 mg, ogni 4-6 ore fino ad un massimo di 40 mg/die, in particolare nei pazienti anziani. Nel giorno di passaggio dalla terapia parenterale a quella orale, non deve essere superata la dose totale giornaliera di 90 mg, ricordando che la dose orale massima non deve superare i 40 mg. Se il paziente pesa meno di 50 kg il medico deve ridurre in maniera adeguata la dose. Viene metabolizzato a livello epatico ed i suoi metaboliti vengono eliminati principalmente attraverso le urine, il rimanente attraverso le feci.

Il diclofenac è uno dei farmaci più comunemente utilizzati per il trattamento di malattie reumatiche infiammatorie e degenerative quali artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrosi, reumatismi di varia natura, stati dolorosi a seguito di un trauma. Per via orale l'assorbimento è completo; circa il 40% subisce effetto di primo passaggio a livello epatico e raggiunge il picco dei livelli sierici in circa 2 ore. La sua eliminazione avviene attraverso i reni per la maggior parte, il restante per via biliare o attraverso le feci. Ha una selettività maggiore per la COX-2 rispetto ai FANS tradizionali.

**Acidi indolo-acetici.** Tra quelli presenti in questa categoria di farmaci, la più conosciuta e di comune utilizzo è l'indometacina. Viene completamente assorbita dal tratto gastrointestinale dopo assunzione per via orale e raggiunge una concentrazione plasmatica massima entro 3 ore nel soggetto a digiuno, ma l'assorbimento può avvenire alquanto in ritardo se il farmaco è assunto a stomaco pieno. Viene quasi totalmente trasformato in metaboliti inattivi ed eliminato per via renale, biliare e fecale.

La posologia deve essere adattata al singolo paziente, iniziando con basse dosi (75 mg). Non è consigliato superare i 200 mg al giorno in quanto può aumentare il rischio di effetti collaterali. Nei bambini al di sotto dei 14 anni non deve essere somministrato.

Come per gli altri FANS, è opportuno monitorare attentamente i pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati edema e ritenzione di liquidi. Analoghe considerazioni devono essere effettuate prima di iniziare un trattamento di lunga durata in pazienti con fattori di rischio per malattia cardiovascolare (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo). Non sono stati effettuati studi clinici in pazienti con insufficienza renale e con insufficienza epatica, per questo l'indometacina dovrebbe essere utilizzata con particolare attenzione in questi pazienti.

**Derivati arilpropionici.** Classe molto ampia di farmaci, impiegata anche in ambito pediatrico, per il trattamento di stati infiammatori associati a dolore a carico delle strutture osteo-muscolo-articolari, di stati piretici, di dolore anche post-operatorio. Ibuprofene, utilizzato per le sue proprietà antidolorifiche e antinfiammatorie, rappresenta nei bambini una valida alternativa al paracetamolo come antipiretico. Esso è ben assorbito dopo somministrazione orale e rettale; assunto a stomaco vuoto produce livelli sierici massimi dopo circa 45 minuti. La somministrazione di pari dosi precedute da ingestione di cibo ha rivelato un assorbimento più lento e il raggiungimento dei livelli massimi in un periodo di tempo entro tre ore. Viene metabolizzato nel fegato in due metaboliti inattivi i quali vengono escreti dal

rene sia come tali che coniugati. L'ibuprofene è sconsigliato in pazienti con deficit di funzionalità renale o epatica.

Naproxene viene utilizzato per il trattamento a breve termine del dolore lieve-moderato. Le sue proprietà sono probabilmente il risultato di una riduzione della sintesi di prostaglandine e della stabilizzazione delle membrane lisosomiali; possiede effetti anti bradichinina e anti complemento. È il meno selettivo per COX-2 tra i FANS tradizionali.

Naproxene viene assorbito rapidamente dopo somministrazione orale e raggiunge concentrazioni ematiche terapeutiche dopo circa 1 ora; l'emivita è di circa 16 ore. Il 95% della dose somministrata viene escreto con le urine. È controindicata la somministrazione ad adolescenti al di sotto dei 16 anni.

Ketoprofene è utilizzato per dolore di breve durata e legato a stati infiammatori associati all'apparato osteoarticolare, dolore post-operatorio e otiti nonché come analgesico ed antipiretico. Induce la stabilizzazione della membrana lisosomiale con inibizione della liberazione enzimatica, è dotato di attività anti bradichinina ed antiaggregante piastrinica.

**Acidi enolici.** Tra gli acidi enolici ricordiamo il piroxicam, e il tenoxicam. Hanno lunga durata d'azione, alto legame con le proteine plasmatiche, vengono trasformati in metaboliti inattivi dal fegato ed eliminati con le urine. Piroxicam è indicato per il trattamento sintomatico di osteoartrosi, artrite reumatoide o spondilite anchilosante; a causa del suo basso profilo di sicurezza non è un FANS di prima scelta, la dose massima è di 20 mg al giorno. Piroxicam viene facilmente assorbito sia per via orale che per via rettale, la concentrazione plasmatica raggiunge il picco dopo 3-5 ore dalla somministrazione, viene in gran parte metabolizzato nell'organismo, e meno del 5% della dose giornaliera è escreto immodificato con feci ed urine. Il metabolismo del piroxicam è mediato prevalentemente nel fegato tramite l'isoenzima CYP2C9.

Tenoxicam è un derivato tienotiazinico, strutturalmente simile al piroxicam; possiede spiccate proprietà antinfiammatorie, analgesiche e antipiretiche; è dotato inoltre, di attività antiaggregante piastrinica; dopo somministrazione orale, l'assorbimento del tenoxicam è rapido e completo (biodisponibilità assoluta pari al 100%). A stomaco pieno l'assorbimento è meno rapido, ma ugualmente completo. La concentrazione plasmatica massima dopo somministrazione orale si raggiunge nei soggetti a digiuno in media in 1,5 ore. Nel sangue il tenoxicam si lega all'albumina sierica per oltre il 99%. A causa dell'elevato legame alle proteine plasmatiche del tenoxicam si richiede particolare attenzione nei regimi terapeutici di associazione. Subisce una degradazione pressoché totale a livello epatico; viene eliminato dall'organismo principalmente sotto forma di metabolici inattivi. Circa i due terzi della dose

orale vengono eliminati con le urine ed il resto con la bile; studi su soggetti anziani e in pazienti con insufficienza renale o con cirrosi epatica hanno dimostrato che la farmacocinetica del tenoxicam in questi pazienti non differisce da quella dei soggetti sani.

**Sulfonanilidi.** Nimesulide è un farmaco di seconda linea e da utilizzarsi per breve durata, per la gestione del dolore acuto. È un FANS relativamente selettivo su COX-2, ben tollerato a livello gastrico ma ritirato in alcuni paesi in quanto è la causa di insorgenza di gravi eventi epatotossici su base idiosincrasica [34]. Nimesulide viene metabolizzato nel fegato attraverso diverse vie, inclusi gli isoenzimi CYP2C9; il metabolita principale è anch'esso attivo farmacologicamente. Nimesulide viene escreto principalmente nelle urine (circa il 50% della dose somministrata), solo l'1-3% viene escreto come farmaco non modificato. Il profilo farmacocinetico di nimesulide non cambia negli anziani sia dopo dose singola che con dosi ripetute. Sulla base della farmacocinetica, non è necessario modificare la dose nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina 30-80 ml/min). Nimesulide è un farmaco totalmente sconsigliato invece nei pazienti che presentano insufficienza epatica.

**Pirazoloni diaril-sostituiti o COXIB.** I Coxib sono un gruppo di antinfiammatori sviluppati negli anni 90 ed aventi l'obiettivo di ridurre il potere gastrolesivo proprio dei FANS, in virtù della selettività d'azione per l'isoforma enzimatica COX-2 e per la scarsa attività su COX-1. Data la selettività per COX-2, particolare attenzione deve essere data ai fattori di rischio cardiaci, in quanto è noto un maggior rischi di eventi avversi cardiaci per questa classe di farmaci. La selettività per COX-2 può essere un'arma a doppio taglio in quanto viene ridotto il potere gastrolesivo ma aumenta il rischio di fenomeni tromboembolici, per questo devono essere evitati in pazienti ad alto rischio cardiovascolare. Oggi in commercio troviamo celecoxib, etoricoxib e parecoxib. Celecoxib ed etoricoxib vengono assunti per via orale ed entrambi sono impiegati nel trattamento dell'osteoartrosi, della spondilite anchilosante e dell'artrite reumatoide. Parecoxib invece è indicato nel trattamento a breve durata del dolore post-operatorio. Le controindicazioni come gli effetti collaterali sono comuni ai tre farmaci.

## 4. Effetti indesiderati dei FANS

I FANS sono farmaci efficaci e, se usati in maniera corretta ed idonea, dotati di un buon profilo beneficio/rischio. Tuttavia, i dati ad oggi disponibili indicano questa classe di farmaci come responsabili di reazioni avverse anche molto importanti [35]. Questi effetti, sebbene possano verificarsi a qualsiasi età, sono maggiormente presenti nella popolazione anziana.

La maggior parte delle reazioni avverse è da ricollegare al meccanismo di inibizione della sintesi delle prostaglandine; infatti, i prostanoidi hanno effetti ad ampio raggio sulla tonicità della muscolatura liscia all'interno del sistema vascolare, delle vie respiratorie e gastrointestinali, degli organi riproduttivi e sulla funzionalità renale. Inoltre, il trombossano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), prodotto a livello piastrinico, media l'aggregazione delle piastrine [36].

Di seguito, vengono riportati i principali effetti avversi (ma ovviamente non unici) dei FANS.

- Effetti gastrointestinali [37]: rappresentano gli effetti avversi principali, sono comuni alla maggior parte dei FANS in commercio e sono correlati alla dose del farmaco. I sintomi inizialmente possono manifestarsi come lievi e includere nausea, vomito, dispepsia, pirosi, dolore addominale, ma possono aggravarsi fino ad arrivare ad ulcere multiple e sanguinanti (gastropatia da FANS) ed emorragie gastrointestinali. È ben noto che i prostanoidi, come PGE<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub>, contribuiscono costitutivamente alla secrezione mucosa gastrointestinale e alla promozione della vasodilatazione, consentendo un migliore flusso sanguigno ed il rilascio di bicarbonato. L'inibizione primaria della COX-1 riduce questi effetti citoprotettivi e aumenta l'acidità gastrica. A livello intestinale invece, il meccanismo di tossicità non è ancora completamente chiarito sebbene sia riconosciuto il ruolo dell'incremento della permeabilità della mucosa intestinale con maggiore esposizione a Enterobatteri (enteropatia da FANS).
- Effetti cardiovascolari [38]: dal punto di vista storico, molta attenzione era stata posta sulla maggiore incidenza di infarto miocardico, trombosi ed ictus, in particolare con l'inibitore selettivo della COX-2 rofecoxib, che è stato rimosso dal mercato nel 2004. Tale rischio era stato associato alla selettività di azione nei confronti della COX-2. Da allora, sono stati condotti diversi studi riguardanti la sicurezza cardiovascolare dei FANS, COX-2 selettivi o non selettivi. Nello studio PRECISION (*Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen or Naproxen*) [39], è stata fornita una forte evidenza che celecoxib non è associato ad un tasso maggiore di eventi cardiovascolari rispetto ai FANS non selettivi ed è dose-dipendente, d'altra parte però si tratta di un coxib poco selettivo sulla COX2. È importante tenere a mente come tutti i FANS allunghino il tempo di sanguinamento

(a cui può seguire anemia) poiché inibiscono la sintesi di TXA2 a livello piastrinico. Tuttavia, effetti avversi ampiamente riconosciuti includono aumento/abbassamento della pressione sanguigna, tachicardia e aggravamento dell'insufficienza cardiaca congestizia, attraverso l'inibizione dell'escrezione renale di ioni, e cambiamenti nel tono arteriolare renale. La selettività per COX-2, la dose e la durata della terapia si sommano agli altri più noti fattori di rischio cardiovascolare, come per esempio, le patologie cardiovascolari pregresse, le condizioni del paziente, l'uso di tabacco e alcool.

- Tossicità epatica [40]: il danno epatico causato dai FANS è molto probabilmente idiosincrasico, è raro (~1-10 casi per 100.000 prescrizioni) e si presenta tipicamente come epatite acuta entro 1-3 mesi dall'inizio del trattamento. I casi di epatite fatale tendono a presentarsi molto più tardi, dopo 12-15 mesi. Sulindac e diclofenac sono i FANS più comunemente collegati all'epatotossicità, ma tutti i FANS sono collegati a rari casi di danno epatico indotto da farmaci (DILI; *drug induced liver injury*) clinicamente evidente. Il tipo di lesione è principalmente epatocellulare, sebbene siano stati segnalati casi di lesione colestatica (sulindac, ibuprofene) e mista (naprossene). I sintomi tipici di presentazione includono febbre, malessere, ittero e prurito. Le donne e gli anziani, così come i pazienti con epatite C cronica, possono essere più sensibili. Studi prospettici mostrano che fino all'1% dei pazienti che assumono ketorolac manifesta aumenti almeno transitori delle aminotransferasi sieriche. Questi possono risolversi anche con la continuazione del farmaco. Aumenti marcati delle aminotransferasi (>3 volte elevati) si verificano in <1% dei pazienti. Tuttavia, l'attività antiplastrinica di ketorolac può portare a complicazioni durante il sollievo dal dolore postoperatorio e con il suo uso sono stati segnalati diversi casi di rottura epatica ed ematomi epatici sottocapsulari. Nimesulide, FANS con azione d'inibizione prevalente sulla COX-2 rispetto a quella sulla COX-1, è associata ad un aumentato rischio d'epatotossicità, ma nel 2011 la European Medicines Agency (EMA) ha concluso che il rapporto rischio/beneficio rimane positivo se questa è usata in casi di grave dolore acuto o di dismenorrea, motivo per cui il farmaco è ancora utilizzato, peraltro solo in pochi paesi europei. Per quanto riguarda infine il paracetamolo, è importante ricordare come, anche per esso, uno degli effetti avversi principali sia la tossicità epatica, ma essa è generalmente correlata, come già spiegato, ad un utilizzo di dosi particolarmente elevate.

- Reazioni d'ipersensibilità: i FANS sono la seconda causa più frequente d'ipersensibilità indotta da farmaci; l'ipersensibilità da aspirina colpisce tra lo 0.5 e l'1.9% della popolazione generale, con un'alta prevalenza tra pazienti asmatici o con orticaria cronica [15,16]. Le manifestazioni cliniche sono diverse, si va dall'anafilassi al broncospasmo, alle



rinosinusiti, all'asma bronchiale, alle reazioni cutanee (molto rare, come la sindrome di Stevens-Johnson, necrosi tossica dell'epidermide, reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici), a forme respiratorie associate all'aspirina come la aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD). Esistono, inoltre, dei quadri particolari d'ipersensibilità e di alterazione della funzione respiratoria dati da assunzione di FANS: la cosiddetta aspirin-induced asthma (AIA), detta anche in modo più generale NSAID-exacerbated respiratory disease (NERD). Questa è caratterizzata da una tipica sequenza di sintomi, intensa infiammazione eosinofila delle mucose nasale e bronchiale, ed iperproduzione di cisteinil-leucotrieni (Cys-LTs).

- Effetti renali [41]: è noto che i FANS interferiscono con i meccanismi, regolati dai prostanoidei, a carico delle arteriole afferenti e riducendo la velocità di filtrazione glomerulare; in particolare COX-1 regola la filtrazione glomerulare e l'emodinamica renale, COX-2 media l'escrezione di acqua e soluti. Essi determinano quindi una ritenzione di sodio e acqua con possibile nefrotossicità e insufficienza renale acuta.

Nonostante in soggetti sani i FANS non esercitino un rilevante impatto sul rene, e nonostante la prevalenza di nefrotossicità in pazienti trattati con FANS sia relativamente ridotta, l'ampio uso che ne vien fatto fa sì che vi sia un'importante quota di persone esposte al rischio. Normalmente, in reni che funzionino adeguatamente, il ruolo delle prostaglandine prodotte dal rene nel mantenere stabile l'emodinamica e la perfusione è relativamente limitato, per quanto importante, poiché queste hanno un ruolo anche nel mantenimento del volume e nell'equilibrio ionico, oltre a controllare la sintesi di renina ed a contribuire nella vasodilatazione renale. È stimato tuttavia che fino al 5% di pazienti in trattamento con FANS sviluppino in seguito al trattamento uno scompenso elettrolitico (ritenzione di sodio e, più raro, di potassio) e/o ritenzione di liquidi (edema, aumento di peso) [42]. Lo 0,5-1% di pazienti invece, con pregressi fattori di rischio per patologie renali (per esempio: diabete, insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, terapia diuretica, insufficienza renale cronica), può sviluppare un'insufficienza renale acuta generalmente reversibile [43]. Con l'uso di questi farmaci, la perdita della dilatazione arteriolare si oppone agli effetti dei prostanoidei e aumenta il rischio di danno renale acuto, nel dettaglio:

- PGE<sub>2</sub>, prodotta dal tubulo renale, agisce sull'arteriola afferente vasodilatandola ed aumentando la perfusione ematica renale; stimolando i recettori tubulari EP<sub>1</sub>, la PGE<sub>2</sub> inibisce il riassorbimento di sodio e cloro nella porzione ascendente dell'ansa di Henle e del dotto collettore, favorendo la natriuresi; infine PGE<sub>2</sub> ha un ruolo antagonista sui recettori dell'ormone antidiuretico (ADH), quindi stimola la diuresi;

- PGI<sub>2</sub>, prodotta a livello endoteliale, ha azione vasodilatatoria, fondamentale assieme all'azione mediata da PGE<sub>2</sub> nel mantenimento di un'adeguata pressione pre-glomerulare, di un'adeguata velocità di filtrazione e nel garantire una perfusione renale adeguata. Stimola inoltre le cellule juxtaglomerulari del rene a produrre renina, a cui consegue la sintesi d'aldosterone, il quale favorisce la secrezione di potassio ed idrogenioni ed il recupero di sodio.

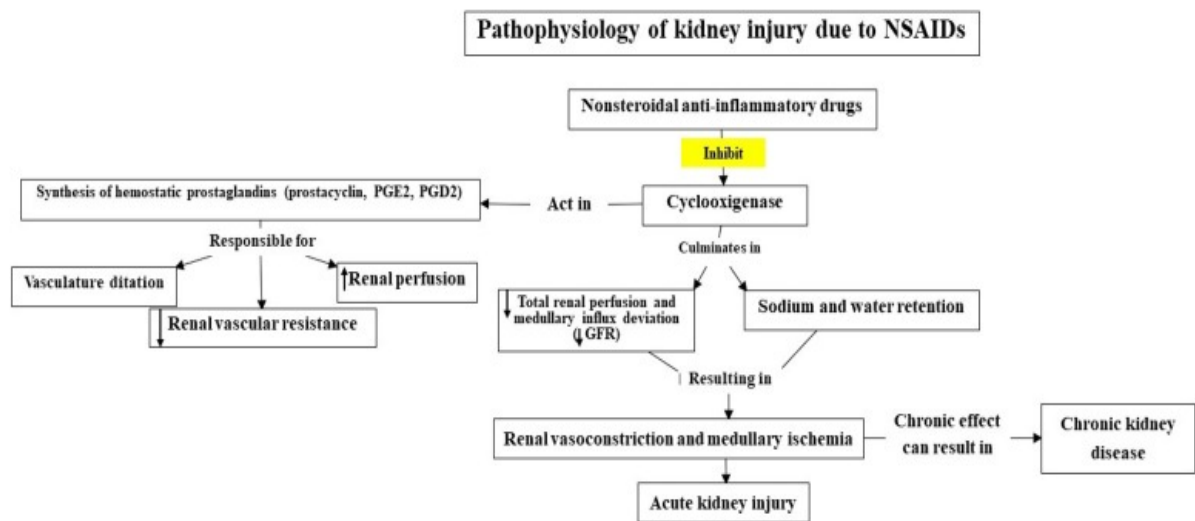


Figura 7. In quest'immagine sono rappresentati i differenti meccanismi con cui i FANS vanno ad interferire nella fisiologia renale. Tratto da: Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EF, Silva Junior GBD. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol.* 2019;41(1):124-130. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2018-0107

In sintesi, l'azione dei FANS sarà il blocco della vasodilatazione mediata dalle prostaglandine PGI<sub>2</sub> e PGE<sub>2</sub>, col conseguente spostamento dell'equilibrio verso la vasocostrizione, ed il blocco dell'azione antagonista di PGE<sub>2</sub> sui recettori per l'ADH, con riduzione della diuresi. Gli effetti saranno quindi ritenzione sodica, con edema ed ipertensione, iperkaliemia ed acidosi metabolica.

Ulteriori manifestazioni di tossicità renale indotta da FANS includono necrosi papillare renale e nefrite interstiziale. L'uso cronico di alte dosi di FANS può portare ad una patologia definita "nefropatia da analgesici" che comporta la perdita della funzionalità renale. L'indometacina risulta essere il FANS più nefrotossico in quanto è il più potente inibitore delle prostaglandine renali, ma non è il solo.

Secondo AIFA, l'Agenzia Italiana del Farmaco, i FANS per i quali è stato riscontrato un più elevato rischio di nefrotossicità sono:

- Paracetamolo;
- Derivati dell'acido indoloacetico;
- Ibuprofene: associato a potenziale rischio di nefrite tubulo-interstiziale, insufficienza renale, sindrome nefrosica;
- Naproxene: associato a potenziale rischio di funzionalità renale ridotta, glomerulonefrite, insufficienza renale, nefropatia, aumento della creatinemia, aumento del calcio, ematuria;
- Piroxicam: associato a potenziale rischio di insufficienza renale acuta, glomerulonefrite, nefrite tubulo-interstiziale, sindrome nefrosica, disuria;
- Pirazoloni diaril-sostituiti: associati a potenziale rischio di alterazioni della funzionalità renale, insufficienza renale, glomerulopatia, sindrome nefrosica, aumento del potassio;
- Sulfonilidi: associati a potenziale peggioramento in pazienti critici o, con problematiche renali in corso, della funzionalità renale.

Per prevenire l'insorgenza di danni renali, l'uso dei FANS dovrebbe essere limitato nei pazienti ad alto rischio, i quali dovrebbero essere periodicamente monitorati e controllati. I paragrafi successivi di questo elaborato tratteranno più nel dettaglio la nefropatia da FANS.

Molti altri sono gli effetti indesiderati correlati ai FANS e riportati nella banca dati europea di Farmacovigilanza; molti di questi sono attribuiti a specifiche molecole; a titolo esemplificativo si ricorda l'asma da aspirina o i disturbi della vista e dell'udito da naproxene.

Come già accennato, i FANS possono anche provocare effetti avversi se assunti in concomitanza con numerosi altri farmaci; particolare attenzione deve essere data agli anziani, in quanto più spesso assumono più di un farmaco contemporaneamente e in condizioni di aumentata fragilità [44].

#### **4.1 Nefrotossicità da FANS e fattori di rischio**

A causa della sua principale funzione emuntoria, il rene è uno degli organi più esposti alla tossicità da farmaci, questo anche a causa dell'elevato apporto ematico/grammi di tessuto renale, rispetto a molti altri organi.

I reni compiono il loro ruolo emuntorio esercitando una iniziale ultrafiltrazione a livello glomerulare, dove dal sangue, passando attraverso un filtro formato da diverse strutture sovrapposte (endotelio fenestrato dei capillari, membrana basale, podociti e loro estroflessioni) viene estratta la pre-urina, liquido composto da acqua e soluti non proteici (composto da cristalloidi come  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , glucosio e urea) che ha la stessa composizione del plasma con esclusione delle molecole di grosso peso molecolare quali le proteine. La

filtrazione glomerulare porta alla formazione di circa 120 ml di urina primitiva al minuto, ma il 99% di essa viene riassorbita a livello tubulare. A livello del tubulo contorto prossimale viene riassorbito circa il 75% del filtrato glomerulare e la possibilità di ottenere urine più concentrate o diluite dipende dal meccanismo di moltiplicazione controcorrente che si realizza a livello dell'ansa di Henle e dei capillari sanguigni che la circondano. Questo meccanismo permette all'urina di scorrere dal braccio discendente dell'ansa al braccio ascendente, mentre il sodio-cloruro dal braccio ascendente viene trasportato a quello discendente attraverso l'interstizio. Il liquido interstiziale che circonda le anse diventa in questo modo più ipertonico. Nella porzione distale tubulare viene invece riassorbita acqua e vengono secrete altre sostanze, come acido urico e creatinina, le quali andranno a formare l'urina definitiva.

Per poter adempire alla sua funzione di filtrazione quest'organo possiede dei sofisticati meccanismi di regolazione endogena, basati sulla sintesi di prostaglandine che mantengono stabili la velocità di filtrazione glomerulare (VFG, detta anche glomerular filtration rate o GFR) e garantiscono l'omeostasi renale.

La macula densa ha un ruolo importante nella regolazione della GFR, in quanto le sue cellule producono una grande quantità di mediatori, tra cui anche le prostaglandine (le cui più importanti sono la prostaglandina PGE2 e la prostaciclina PGI2) [45].

Attraverso le prostaglandine, la macula densa induce produzione di renina, che attiva il sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) localmente ed a livello sistemico, e questo sistema provoca un aumento della pressione arteriosa e della GFR inducendo un aumento delle resistenze periferiche totali, riducendo così natriuresi e diuresi, contraendo l'arteriola efferente [45].

Quando invece si presenta un aumento della pressione arteriosa sistemica, del GFR o di entrambe, ne consegue un aumento della concentrazione del Na<sup>+</sup> e Cl<sup>-</sup> che raggiunge la macula densa; viene dunque liberato ATP, che favorisce un aumento del calcio intracellulare il quale porta alla contrazione delle cellule mesangiali: tutto questo si traduce infine in una riduzione del GFR [46]. Il segnale si distribuisce poi alle cellule adiacenti, comprese le cellule granulari dell'apparato juxtaglomerulare e le cellule muscolari lisce dell'arteriola afferente, determinando vasocostrizione dell'afferente e diminuzione del rilascio di renina [37].

Ricevendo quasi il 25% della gittata cardiaca, le arteriole renali e i capillari glomerulari sono significativamente vulnerabili agli effetti degli antinfiammatori non steroidei [47].

Tra le principali patologie renali FANS-correlate ricordiamo:

- Insufficienza renale acuta o IRA: caratterizzata dalla rapida perdita di funzionalità renale [48]; in base alla durata ma soprattutto all'entità del danno, è possibile andare incontro a

diverse complicanze metaboliche potenzialmente fatali (tasso di mortalità dal 40 al 90%). Per quanto riguarda le manifestazioni cliniche il paziente può presentare oliguria, anuria, urine ematiche con basso peso specifico, aumento dell'azotemia e della creatinemia. Con la riduzione della funzione di filtrazione glomerulare (espressa come velocità di filtrazione glomerulare; VFG) insorge iperkaliemia. L'IRA è spesso accompagnata inoltre da anemia, la quale è dovuta alla ridotta produzione di eritropoietina, lesioni del tratto gastrointestinale associate all'uremia e a perdite di sangue in genere dal tratto gastrointestinale.

Il danno renale acuto, inoltre, si presenta attraverso tre forme [49]:

- a) Prerenali: si verificano nel 60-70% dei casi e sono dovute ad alterazioni del flusso ematico che ha come conseguenza l'ipoperfusione renale in seguito a deplezione del volume ematico (disidratazione negli anziani, ustioni, emorragie, ecc.), insufficienza cardiaca, ipotensione e stenosi dell'arteria renale con riduzione della VFG. L'ipoperfusione se non trattata diventa grave e può sfociare nella necrosi tubulare acuta. I sintomi sono: oliguria, anuria, ipotensione ortostatica, tachicardia, mucose secche, nausea, vomito, sete intensa, sonnolenza.
- b) Renali: causate da danno parenchimale ai glomeruli o ai tubuli renali. Le cause più comuni sono l'ischemia renale prolungata con necrosi tubulare acuta, l'uso di sostanze nefrotossiche (FANS, aminoglicosidi, metalli pesanti, ACE inibitori, ecc.) e processi infettivi come la pielonefrite acuta. Aumenta inoltre, la concentrazione di sodio, il quale supera i 40 mEq/ml.
- c) Postrenali: da ostruzione distale del flusso urinario causata da calcoli, stenosi, trombi, ipertrofia prostatica, gravidanza e neoplasie.

Per classificare il danno renale si utilizza un sistema di classificazione ideato dallo *Acute Dialysis Quality Initiative Group* e denominato RIFLE (rischio, danno, insufficienza, perdita e malattia terminale), basato sulla valutazione di tre gradi di gravità e due livelli di esito (figura 8).

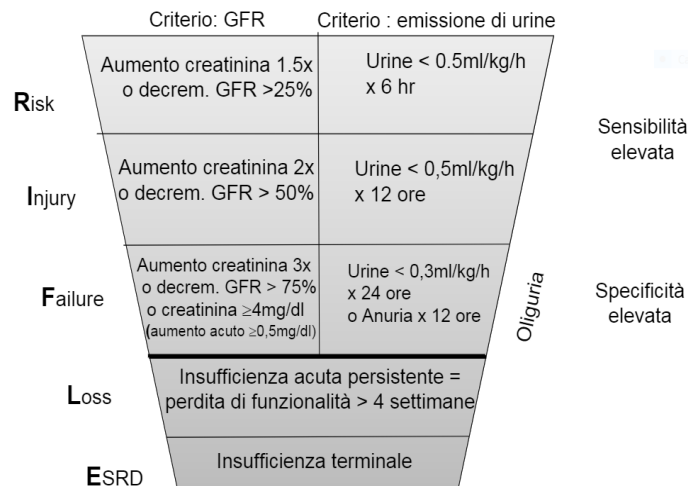


Figura 8. Classificazione RIFLE per l'insufficienza renale acuta. Tratto da: Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int.* 2008.

- Nefrite interstiziale acuta [50]: causa comune di danno renale acuto, è una patologia che può essere indotta da diversi farmaci, tra cui i FANS, con danno e progressiva atrofia tubulare; è caratterizzata dalla presenza di infiltrati infiammatori ed edema all'interno dell'interstizio il quale risulta inoltre fibroso portando ad una ridotta funzionalità renale. L'identificazione precoce del quadro clinico e l'interruzione del trattamento con i farmaci potenzialmente nefrotossici rappresentano il semplice approccio per ridurre l'evoluzione della malattia ed il successivo ricorso al trattamento dialitico. Studi recenti suggeriscono che la somministrazione precoce di steroidi, dopo la verifica del quadro con biopsia renale (effettuata entro 7 giorni dalla diagnosi), migliora il recupero della funzione renale, diminuendo il rischio di insufficienza renale cronica. Un trattamento steroideo ritardato, quando si è verificata la fibrosi interstiziale, avrebbe un beneficio terapeutico meno pronunciato o nullo. L'entità della fibrosi è un fattore prognostico chiave per il recupero renale. Molti soggetti presentano una sintomatologia scarsa o assente. Quando i sintomi si sviluppano, presentano un'ampia variabilità e possono manifestarsi improvvisamente o gradualmente. Se essi si sviluppano in maniera rapida il paziente può presentare oliguria o nicturia, febbre, nausea, vomito, edemi, ipertensione arteriosa, dolore alla minzione, eruzione cutanea maculo papulare, eosinofilia. A livello sierologico la creatinina sarà anormale o la clearance della creatinina sarà ridotta, le analisi delle urine saranno anormali (proteinuria di basso grado, ematuria microscopica, piuria sterile, cilindri di globuli bianchi, eosinofilia, microglobulina  $\beta_2$  elevata). Se invece, i sintomi si presentano gradualmente il quadro clinico è quello tipico dell'insufficienza renale. Il paziente

presenterà quindi prurito, affaticamento, diminuzione dell'appetito, difficoltà respiratorie e poliuria.

Recenti studi sulla nefrite interstiziale indotta da farmaci mostrano tassi di danno renale residuo elevati, nel 40-50% dei casi, ma se tale patologia è correlata strettamente ai FANS vi è un rischio maggiore di incorrere in una prognosi sfavorevole [51].

L'educazione del paziente riguardo alla identificazione precoce dei sintomi è quindi fondamentale; i pazienti, in trattamento cronico con FANS, devono essere accuratamente informati di limitare l'uso dei farmaci e seguire quanto indicato, sotto la stretta supervisione del medico curante.

- Insufficienza renale cronica [52]: definita anche malattia renale terminale, è la conseguenza di un danno renale prolungato tale da richiedere una terapia sostitutiva renale permanente. I segni e sintomi delle persone variano a seconda dell'età della persona, del deterioramento renale e dall'eventuale presenza di altre condizioni patologiche. Quanto maggiore è il carico di sostanze tossiche, tanto più gravi saranno i sintomi. L'accumulo di sostanze metaboliche nel sangue può rendere il paziente meno vigile mentalmente, debole e affaticato. Inoltre può manifestarsi perdita di appetito, nausea, vomito, perdita di peso, respiro affannoso, ecchimosi corporee, edema agli arti inferiori, diminuzione della sensibilità, letargia e molti altri. In caso di proteinuria e in soggetti ipertesi la malattia tende maggiormente ad una rapida progressione. I parametri clinici sono alterati, tra questi:
- a) riduzione della clearance della creatinina, azotemia e creatininemia aumentate;
  - b) ipernatriemia e aumento della volemia con rischio di edema e insufficienza cardiaca congestizia;
  - c) ridotta eliminazione di ammoniaca, ioni idrogeno, fosfati e acidi organici;
  - d) emoglobina inferiore alla norma;
  - e) calcio e fosforo variano in modo inversamente proporzionale, quando uno aumenta l'altro diminuisce.

La *National Kidney Foundation* ha suddiviso la malattia renale cronica in 5 stadi, definendo un sistema di classificazione oggi adottato in tutto il mondo; la stadiazione è basata sui valori della VFG (valore normale: 125 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>):

- Stadio 1: danno renale con normale o aumentata VFG ( $\geq 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- Stadio 2: lieve riduzione VFG (60-80 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- Stadio 3: moderata riduzione VFG (30-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- Stadio 4: grave riduzione VFG (15-29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)

- Stadio 5: malattia renale terminale o insufficienza renale cronica, VFG (15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

- Necrosi papillare [53]: alterazione renale in cui una parte o tutte le papille renali vanno incontro a necrosi e con il tempo possono verificarsi fibrosi e calcificazioni. Il coinvolgimento bilaterale, o il coinvolgimento di un rene solitario, può portare a insufficienza renale. Se la necrosi papillare renale è complicata da infezione può portare alla morte, in particolare nel paziente diabetico. La mancanza di sintomi specifici, nelle prime fasi, rende difficile la diagnosi. Successivamente i sintomi possono essere: nicturia, disuria, piuria, ematuria (in particolare ematuria microscopica), colica ureterale, papille necrotiche svuotate con le urine e dolore alla schiena. Gli studi sulla funzionalità renale possono anche rivelare una riduzione della VFG e aumento dell'azoto ureico nel sangue.

Diversi esami diagnostici permettono di valutare la funzionalità renale, l'eventuale disfunzione e la capacità escretoria renale, e tra questi è bene ricordare: i test di concentrazione renale, la clearance della creatinina e i test sul siero. Essi dovrebbero essere effettuati per monitorare il paziente durante l'assunzione di uno o più FANS, soprattutto se utilizzati per lunghi periodi, in pazienti con pluripatologie o in corso di politerapia, per ridurre al massimo i potenziali effetti nefrotossici sull'organismo.

In tutto il mondo è aumentato, in maniera significativa, l'utilizzo dei FANS ed in particolare nei pazienti anziani. Questo perché vengono considerati molto efficaci nel controllo non solo delle malattie infiammatorie e reumatiche ma in particolare del dolore da lieve a moderato; tuttavia, come già affermato in precedenza, questi farmaci non sono esenti da rischi o da effetti avversi i quali vengono potenziati quando si associano a farmaci che condividono effetti avversi o tossicità simili. Vi sono numerosi fattori di rischio che influiscono notevolmente la capacità di un farmaco di diventare potenzialmente tossico quali:

- Sesso: le donne sono maggiormente colpite all'azione nefrotossica da FANS [54];
- Età: gli anziani sono i soggetti più sensibili;
- Malattie renali preesistenti;
- Politerapia;
- Multimorbilità, ovvero la presenza di più patologie.

Le categorie più fragili, come gli anziani, possono presentare, dopo un periodo di utilizzo più o meno lungo, danni renali importanti, siano essi transitori o meno. Questo va associato non solo alla tossicità del farmaco in sé, ma anche al quadro complesso dell'anziano, spesso caratterizzato dalla presenza di più patologie, che a sua volta comporta l'assunzione in contemporanea di più farmaci.



La polifarmacoterapia, intesa come assunzione in contemporanea di più di 5 farmaci al giorno dal medesimo paziente, rappresenta uno dei principali problemi nei paesi industrializzati. Questo perché attraverso l'approccio polifarmacologico si può incorrere in svariati "errori" terapeutici, tra i quali, l'inappropriatezza prescrittiva, l'aumento delle interazioni farmacologiche (*drug-drug interactions*), l'aumento delle ADR, l'allungamento dei ricoveri ospedalieri e delle prestazioni sanitarie, con evidenti ricadute negative sulla salute del paziente, nonché su quella della popolazione in generale e sui costi del Sistema Sanitario Nazionale.

Nei pazienti trattati in modo cronico con anticoagulanti orali come il warfarin, i FANS aumentano il rischio emorragico [55]; con i NAO (nuovi anticoagulanti orali ad azione diretta, quali dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) l'associazione viene comunque sconsigliata. Il rischio di incorrere in emorragie gastrointestinali è aumentato se assunti in contemporanea con farmaci antiaggreganti piastrinici, glucocorticoidi o farmaci antidepressivi inibitori della ricaptazione della serotonina [56].

Interferendo con la funzionalità renale, i FANS possono aumentare la tossicità di farmaci, come il litio, la cui eliminazione è strettamente correlata alla clearance renale.

Gli effetti di molti farmaci antiipertensivi [57], in particolare ACE-inibitori e sartani, sono ridotti a causa della capacità dei FANS di ridurre la natriuresi, e l'associazione può tradursi in un aumentato rischio di nefrotossicità con rapido deterioramento della funzionalità renale e possibile insufficienza renale acuta (AKI; *acute kidney injury*). Possono inoltre diminuire l'effetto dei diuretici e comportare un rischio di aggravamento di insufficienza cardiaca e sviluppo di edemi.

I farmaci che vanno ad inibire od interferire con l'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) ed i diuretici sono frequentemente prescritti e spesso anche assunti in contemporanea. L'associazione di FANS, ACE-inibitori/sartani e diuretici, viene definita *Triple Whammy*, o "triplice danno". Si tratta di un concetto relativamente recente, correlato ad aumentato rischio di AKI su base pre-renale: gli effetti tossici sulla perfusione renale da parte di ACE-inibitori/sartani e dei diuretici, normalmente assenti o ininfluenti, aumentano in presenza di FANS. Questo poiché nel rene normale le prostaglandine, prodotte a livello della macula per azione della COX-2, provocano vasodilatazione dell'arteriola afferente e vasocostrizione di quella efferente con aumento del filtrato glomerulare, mentre il sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) si oppone alle condizioni di diminuzione della volemia indotta in questo caso dal diuretico. I FANS, inibendo però la sintesi delle prostaglandine, producono un effetto opposto, con riduzione della VGF; contestualmente, il

SRAA, bloccato dal sartano o dall'ACE-inibitore, non bilancia il calo pressorio che è conseguente al calo della volemia per azione del diuretico.

Si genera in sintesi una situazione per cui il meccanismo di autoregolazione del rene esercitato dalla VFG e dal controllo pressorio sistemico sono entrambi bloccati. In questa condizione, il rene si trova in una condizione di ipoperfusione che può progredire in AKI. L'azione combinata, "triple whammy", esercitata sul rene è stata inizialmente segnalata nei primi anni 2000 da studiosi australiani, i quali avevano notato un aumento dei ricoveri per AKI e di *exitus* in pazienti che assumevano assieme queste tre classi di farmaci (Triple Whammy AKI), ed è oggi considerata la più comune causa di AKI-pre-renale indotta da farmaci in pazienti politrattati [58].

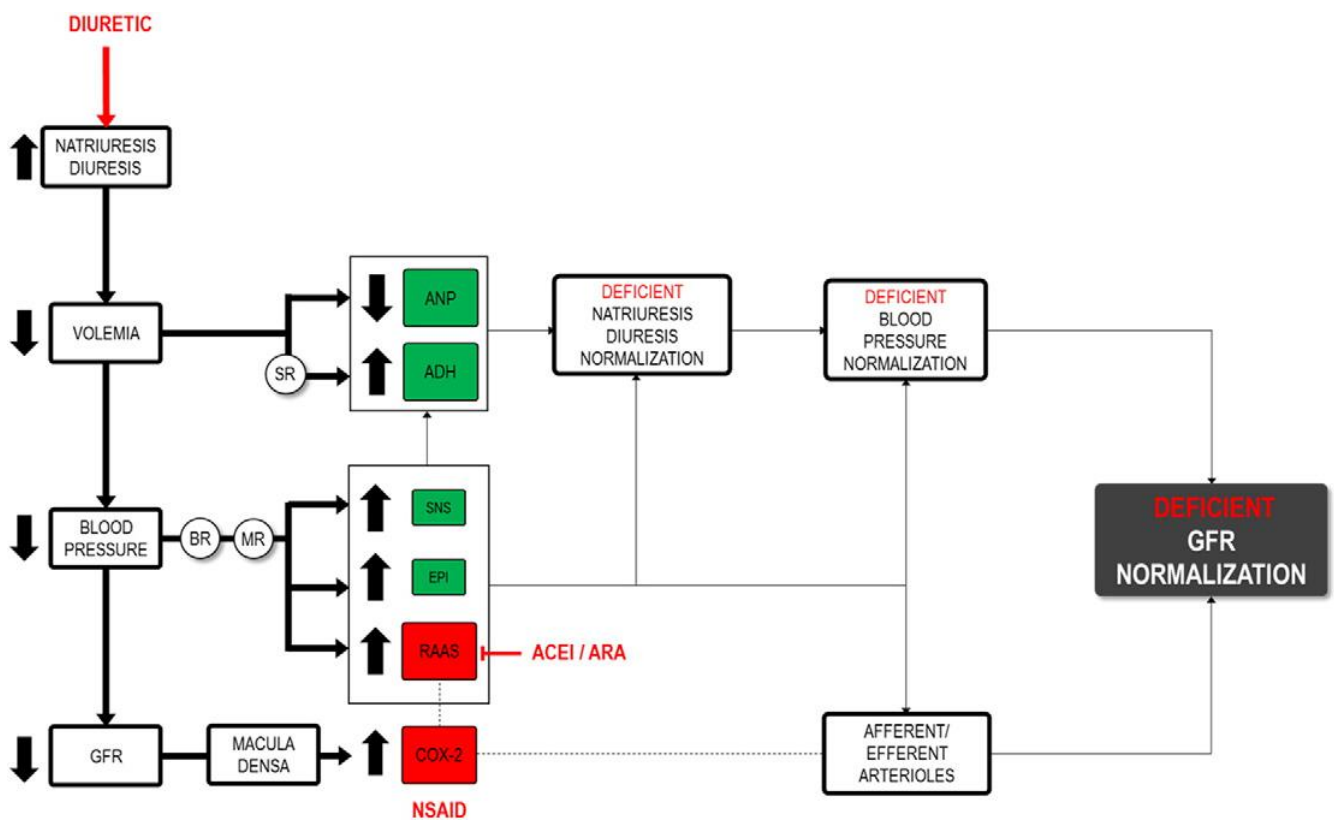


Figura 9. Rappresentazione schematica dell'interazione tra i meccanismi di compensazione di pressione arteriosa e GFR dopo assunzione concomitante di diuretico, ACEi/sartano e FANS. I riquadri rossi indicano i meccanismi disattivati, quelli verdi i meccanismi attivati. Lo spessore delle frecce indica il grado d'attivazione delle vie: attivazione alta (freccia spessa), attivazione intermedia (freccia normale), attivazione bassa (freccia sottile), no attivazione (linee tratteggiate). ADH, ormone antidiuretico; ANP, peptide natriuretico atriale; BR, barorecettori; COX, cicloossigenasi; EPI, epinefrina; MR, meccano-recettori; RAAS, sistema-renina-angiotensina-aldosterone; SNS, sistema nervoso simpatico; SR, recettori di stiramento. Tratto da Prieto-García L, Pericacho M, Sancho-Martínez SM, Sánchez Á, Martínez-Salgado C, López-Novoa JM, López-Hernández FJ. Mechanisms of triple whammy acute kidney injury. *Pharmacol Ther.* 2016 Nov; 167:132-145.

## **5. Lo studio**

### **5.1 Scopo del lavoro**

Con l'idea di verificare l'incidenza di effetti negativi a carico del rene connessi ad un uso, eventualmente improprio, di FANS, sulla falsariga dello studio australiano sopra riferito, è stato pianificato uno studio osservazionale, retrospettivo e monocentrico svolto presso l'E.O. Ospedali Galliera di Genova, sotto la supervisione della S.S.D.U.O Farmacologia Clinica.

Lo scopo principale è stato di descrivere, in un periodo di tempo determinato, gli accessi in Pronto Soccorso (PS) da parte di pazienti che riferivano di aver fatto uso di FANS, inteso come uso saltuario o continuato nel tempo di almeno un FANS, e di descrivere l'andamento dei principali indici laboratoristici di funzionalità renale.

Gli obiettivi secondari erano molteplici: 1) descrivere l'uso di FANS come cofattore indipendente nell'aggravare la disfunzione renale (di qualsiasi gravità), confrontando gli indici di funzionalità renale della sottopopolazione che riferiva uso di FANS e della popolazione normale; 2) descrivere, se ve ne fossero, le caratteristiche demografiche (quali età, sesso) oppure cliniche (es: comorbidità, polifarmacoterapia), che all'interno della sottopopolazione che faceva uso di FANS potevano costituire ulteriori cofattori nella patogenesi della disfunzione renale; 3) eventualmente confermare se l'uso concomitante di diuretici e uno tra ACE-I o ARB, in associazione a FANS, possa costituire un fattore di rischio aggravante nella disfunzione renale (il cosiddetto "triple whammy"), attraverso il confronto tra i principali indici di funzionalità renale; 4) osservare la corretta procedura di triage, diagnosi e ricovero e la valutazione del rischio di disfunzione renale nei pazienti che fanno accesso presso il PS, confrontando gli indici di funzionalità nella sottopopolazione di pazienti ricoverati e nella sottopopolazione di pazienti dimessi o che rifiutano il ricovero precauzionale.

### **5.2 Materiali e metodi**

Lo studio oggetto della tesi si è sviluppato in due tempi: in primo luogo, per testare la validità dell'algoritmo di ricerca e ottenere dei dati preliminari da poter valutare, è stata condotta un'analisi preliminare di un periodo ristretto; la finestra temporale selezionata per questa fase preliminare è stato il periodo di ottobre-novembre 2019.

La pandemia da virus Sars-CoV2 è stato un fattore importante nella decisione di limitare il nostro studio all'anno precedente all'esplosione della pandemia, per evitare possibili alterazioni dei dati di accesso al PS.

I dati sono stati ottenuti dalle cartelle di accesso del PS dell'E.O. Ospedali Galliera, diretto dal dott. Paolo Cremonesi; l'estrapolazione dei dati è stata condotta con il supporto del dipartimento di informatica dell'Ente ospedaliero, in particolar modo con il dott. Rizzo e l'ing. Zanella. L'analisi dei dati è stata condotta dalla S.S.D.U.O. a direzione universitaria, Farmacologia Clinica.

Per la ricerca dei casi, sono stati estrapolati i dati provenienti dalle cartelle informatiche di accettazione del PS registrate nell'applicativo informatico HERO, attraverso particolari chiavi di ricerca, così da ottenere un campione uniforme con le caratteristiche richieste per lo studio.

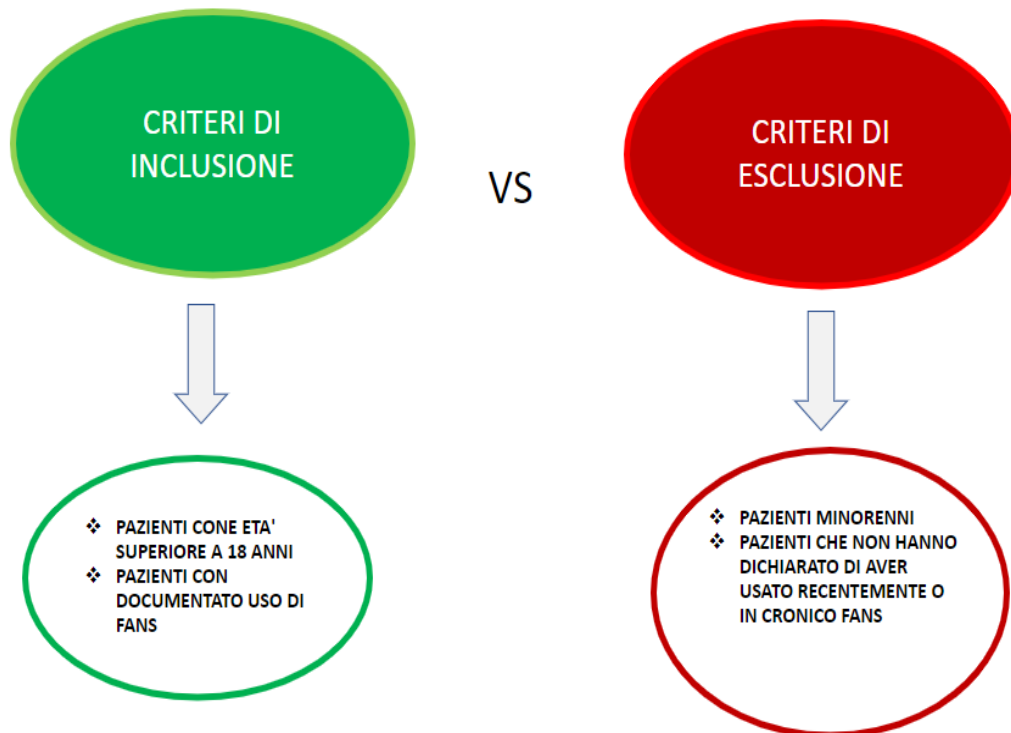


*Immagine della pagina iniziale dell'applicativo Hero. Da qui è stato possibile consultare gli accessi e le dimissioni presso il PS dell'E.O. Ospedali Galliera.*

Sono stati presi in considerazione i pazienti accedenti al PS dell'E.O Ospedale Galliera che soddisfacessero le seguenti condizioni:

- Età superiore ai 18 anni
- Documentato utilizzo di FANS

Non sono stati selezionati per partecipare allo studio, i pazienti minorenni o i pazienti la cui cartella di PS non documentasse un uso recente o cronico di FANS.



Il campione della popolazione, così selezionato, è stato sottoposto ad una serie di indagini: attraverso l'analisi dei dati provenienti dalle cartelle cliniche, si è, prima di tutto, operata una stratificazione in base alla tipologia dei FANS utilizzati; successivamente, sono state indagate le singole cartelle cliniche alla ricerca di informazioni relative ad indagini di laboratorio volte specificamente alla valutazione della funzionalità renale; infine, è stata operata una stratificazione in base all'età anagrafica e il sesso.

Per quanto concerne la selezione dei pazienti, in base all'utilizzo di FANS e la loro tipologia, l'analisi è stata condotta indagando le cartelle cliniche alla ricerca di specifici termini "chiave" relativi ai FANS attualmente commercializzati in Italia: i più comuni nomi commerciali, il loro principio attivo e il codice di classificazione ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*).

Quando si parla di codice di classificazione ATC si intende un sistema di classificazione anatomico, terapeutico e chimico che permette di catalogare i farmaci in differenti gruppi e sottogruppi in virtù delle loro proprietà attraverso cinque livelli [59]:

- 1 livello: in base all'organo o all'apparato sul quale agiscono
- 2 livello: in base alle loro proprietà terapeutiche
- 3 livello: in base ai diversi sottotipi farmacologici
- 4 livello: in base ai diversi sottotipi chimici

- 5 livello: in base al singolo principio attivo

Così facendo si ottiene una dettagliata categorizzazione dei medicinali, attraverso codici univoci con il singolo principio attivo.

Prendendo come esempio l'ibuprofene, ad esso spetta il codice ATC: M01AE01, come di seguito spiegato:

- (1° livello): Farmaci per l'apparato muscoloscheletrico (M)
- (2° livello): Farmaci anti-infiammatori e antireumatici (01)
- (3° livello): Farmaci antiinfiammatori e antireumatici non steroidei (A)
- (4° livello): Farmaci derivati dall'acido propionico (E)
- (5° livello): IBRUPROFENE (01)

I codici ATC e i rispettivi principi attivi univoci, indagati attraverso l'analisi delle cartelle cliniche, sono riportati nella seguente tabella

<b>M01 - FARMACI ANTIINFIAMMATORI E ANTIREUMATICI</b>	
<b>M01A - FARMACI ANTIINFIAMMATORI E ANTIREUMATICI NON STEROIDEI</b>	
<b>M01AB - DERIVATI DELL'ACIDO ACETICO E SOSTANZE CORRELATE</b>	
M01AB01	INDOMETACINA
M01AB05	DICLOFENAC
M01AB14	PROGLUMETACINA
M01AB15	KETOROLAC
M01AB16	ACECLOFENAC
<b>M01AC - OXICAM-DERIVATI</b>	
M01AC01	PIROXICAM
M01AC02	TENOXICAM
M01AC06	MELOXICAM
<b>M01AE - DERIVATI DELL'ACIDO PROPIONICO</b>	
M01AE01	IBUPROFENE
M01AE02	NAPROXENE
M01AE03	KETOPROFENE
M01AE09	FLURBIPROFENE
M01AE11	ACIDO TIAPROFENICO
M01AE14	DEXIBUPROFENE
<b>M01AX - ALTRI FARMACI ANTIINFIAMMATORI/ANTIREUMATICI NON STEROIDEI</b>	
M01AX01	NABUMETONE
M01AX02	ACIDO NIFLUMICO
M01AX17	NIMESULIDE
M01AX21	DIACEREINA
M01AX22	MORNIFLUMATO
<b>N02 - ANALGESICI</b>	
<b>N02B - ALTRI ANALGESICI E ANTIPIRETTICI</b>	
<b>N02BA - ACIDO SALICILICO E DERIVATI</b>	
N02BA01	ACIDO ACETILSALICILICO
<b>N02BE - ANILIDI</b>	
N02BE01	PARACETAMOLO

Per brevità, la tabella non riporta tutti i molti nomi commerciali associati ai diversi principi attivi in elenco, ma sono stati presi in considerazione, in fase di analisi dei dati, nell'eventualità in cui all'accesso al PS fosse stato annotato, nella cartella clinica, unicamente il nome commerciale anziché il principio attivo.

Dall'analisi, inoltre, sono stati esclusi il paracetamolo e l'aspirina, in quanto, il primo, ha un basso potenziale nefrotossico alle dosi terapeutiche normalmente impiegate e l'aspirina poiché spesso prescritta nella sua formulazione a basso dosaggio per la prevenzione cardiovascolare.

Inoltre, alcuni FANS sono stati esclusi dalla trattazione approfondita in quanto poco diffusi (o addirittura non commercializzati) sul territorio italiano.

Dopo la selezione per uso di FANS, la popolazione così ottenuta è stata sottoposta ad ulteriore stratificazione, andando a valutare la presenza di alterazioni della funzionalità renale.

Sono stati studiati i principali indicatori biochimici di laboratorio:

- Creatinemia (valori normali di riferimento 0,7-1.2 mg/dl, indagato se >1.3 mg/dl);
- Livelli ematici di azoto ureico (range di riferimento 10-50mg/dL, indagato se >50 mg/dL);
- Volume urinario nelle 24h;
- Livelli ematici di potassio (range di riferimento 3.5-5.1mEq/L, indagato se >5.2 mEq/L);
- Livelli ematici di sodio (range di riferimento 136-145mmol/L, indagato se <136mmol/L).

Attraverso questa chiave di ricerca si sono potute definire due tipologie di sottopopolazione:

- la prima, con funzionalità renale conservata, che non è stata ulteriormente indagata con l'approfondimento dell'analisi dati;
- la seconda, con alterazione degli indici di funzionalità renale di entità variabile e che ha proseguito il percorso nello studio.

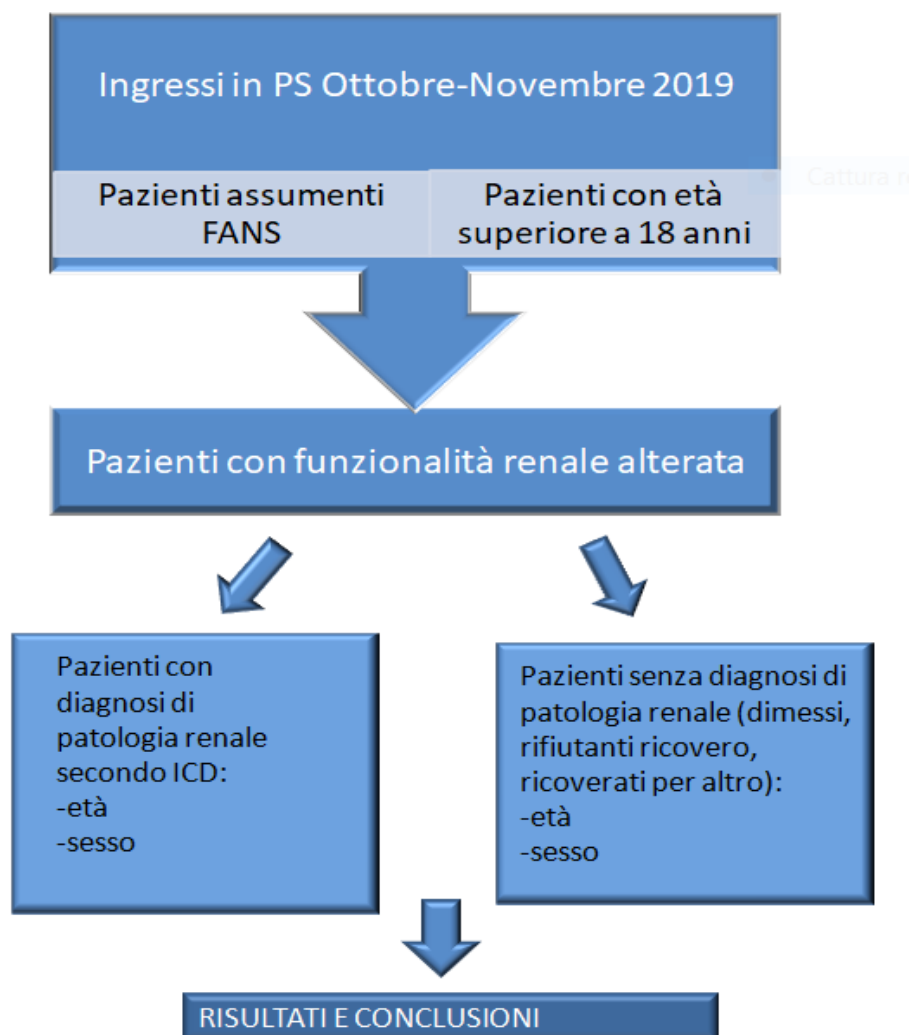
In questa seconda sottopopolazione non è stata indagata quantitativamente l'entità dell'alterazione degli indici renali, in particolare della creatinemia, in quanto un aumento moderato della stessa è sufficiente, secondo i criteri RIFLE [60], per configurare un rischio di danno renale.

		RIFLE criteria	
		sCreatinine	Urine output criteria
	<b>Risk</b>	↑ sCrea × 1.5	< 0.5 ml/kg per h × 6 h
	<b>Injury</b>	↑ sCrea × 2	< 0.5 ml/kg per h × 12 h
	<b>Failure</b>	↑ sCrea × 3 or ≥ 0.5 mg/dl if baseline sCrea ↑ > 4.0 mg/dl	< 0.3 ml/kg per h × 24 h or anuria × 12 h
	<b>Loss</b>	Complete loss of renal function > 4 weeks	
	<b>End-stage</b>	End-stage renal disease	

Figura 10. AKI nelle unità di terapia intensiva: definizione, epidemiologia, stratificazione del rischio e risultati. Singbart & Kellum 2012 International Society of Nephrology [60].

È stato pertanto sufficiente il riscontro di una alterazione di qualsiasi entità dei parametri sopra indicati, per inserire il paziente nella sottopopolazione con funzionalità renale alterata. Come descritto dall’algoritmo dello studio, si è voluto caratterizzare ulteriormente questa sottopopolazione, attraverso l’analisi delle cartelle cliniche ricercando una diagnosi di patologia renale compatibile con il deficit di funzionalità.





*Rappresentazione grafica dell'algoritmo di ricerca adottato nello studio.*

All'interno dell'Ente ospedaliero, le patologie sono classificate secondo la Classificazione Internazionale delle malattie (ICD-9); si tratta di un sistema di classificazione, riconosciuto a livello internazionale, che organizza le malattie ed i traumatismi in gruppi sulla base di criteri definiti, permettendo così di descrivere in codici numerici i termini medici in cui sono espresse le diagnosi di patologie e le procedure diagnostiche e terapeutiche [61].

Vi sono versione più aggiornate della classificazione (attualmente la più aggiornata è l'ICD-11), ma nella maggior parte degli ospedali italiani la classificazione più adottata è ancora l'ICD-9 e viene utilizzata per la codifica delle informazioni cliniche rilevate dalla Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO) e dai flussi informativi del Nuovo Sistema Informativo Sanitario.

In ogni capitolo di ICD-9 sono espressi un gruppo di codici che classificano le malattie riguardanti uno stesso apparato anatomico, oppure una stessa tipologia clinica. Il tutto è organizzato nel seguente modo:

- *Blocco*: insieme di condizioni strettamente correlate tra loro (per esempio, le malattie del sistema genitourinario, codice: 580-629).
- *Categoria*: codici a tre caratteri, alcuni dei quali molto specifici e non ulteriormente suddivisibili (esempio: 584, danno renale acuto).
- *Sotto-categoria*: codici a quattro caratteri dove il quarto carattere fornisce ulteriore specificità o informazione relativamente ad eziologia, localizzazione o manifestazione clinica; quando presenti, prevalgono rispetto ai codici a tre caratteri (esempio: 5845, danno renale acuto con lesione tubulare; 5849, danno renale acuto non specificato).



Infine, sono stati valutati anche i dati personali dei pazienti, quali età e sesso, prendendo in considerazione sia il sottogruppo di pazienti con diagnosi di patologia renale, sia il sottogruppo comprendenti gli altri casi.

## 6. Risultati preliminari

Sono stati presi in considerazione i mesi di Ottobre e Novembre 2019 per evitare ipotetici errori di selezione nell'accesso al PS dell'Ospedale Galliera durante la pandemia da SARS-COVID-2019.

Nell'arco dei mesi di Ottobre e Novembre 2019 oggetto dell'analisi iniziale, il numero assoluto di ingressi in PS è stato di circa 7330 pazienti. Di questi, sono stati inclusi nello studio un totale di 801 casi (pari al 11% circa degli accessi al PS), corrispondenti a pazienti, con accesso al triage, la cui cartella documentasse l'uso di almeno un FANS.

Lo studio è stato ulteriormente approfondito e sono stati presi in considerazione 83 pazienti con indici di funzionalità renale alterata, pari al 10.4% sul totale di 801 casi valutati di pazienti in trattamento con FANS all'accesso. Di questi 83 pazienti:

- 15 pazienti (18%) sono stati ricoverati con una diagnosi di patologia renale tra quelle elencate nei capitoli precedenti;
- 31 pazienti (37%), a seguito di diagnosi non per patologia renale, sono stati ricoverati nei reparti di pertinenza in base alla patologia primaria riscontrata;
- 32 pazienti (39%) sono stati dimessi a domicilio;
- 5 pazienti (6%) hanno rifiutato il ricovero.

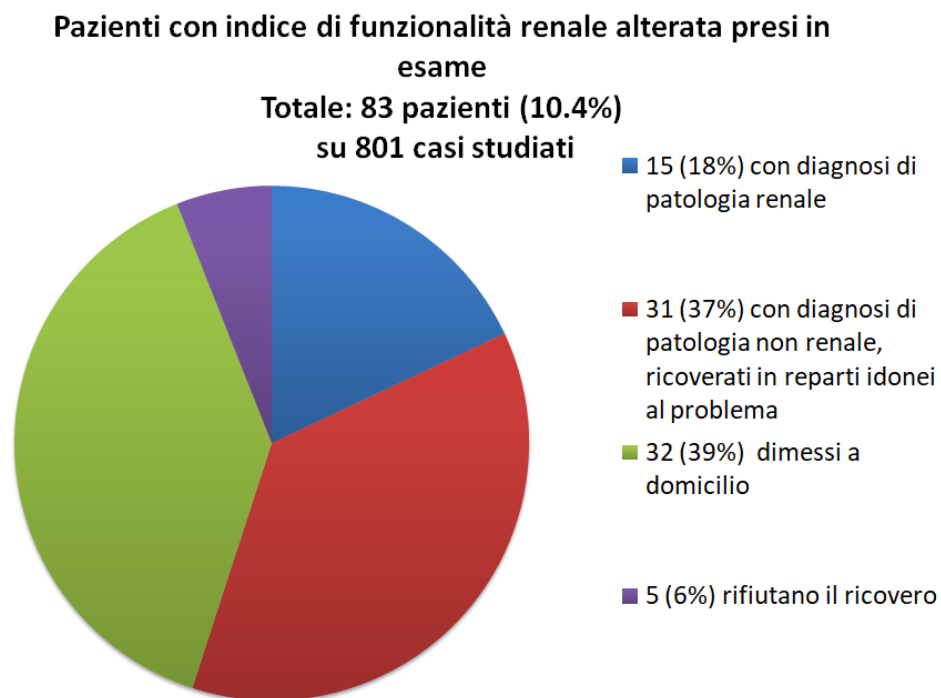


Figura 11

I dati in nostro possesso hanno permesso di mettere in evidenza utili informazioni; l'età media dei 15 pazienti ricoverati per danno renale acuto era pari a 81,9 ( $\pm$  9,7) anni in confronto alla media di 77,1 ( $\pm$  11,3) anni di età dei pazienti ricoverati per altre patologie e ai 70,3 ( $\pm$  20,4) anni dimessi al domicilio.

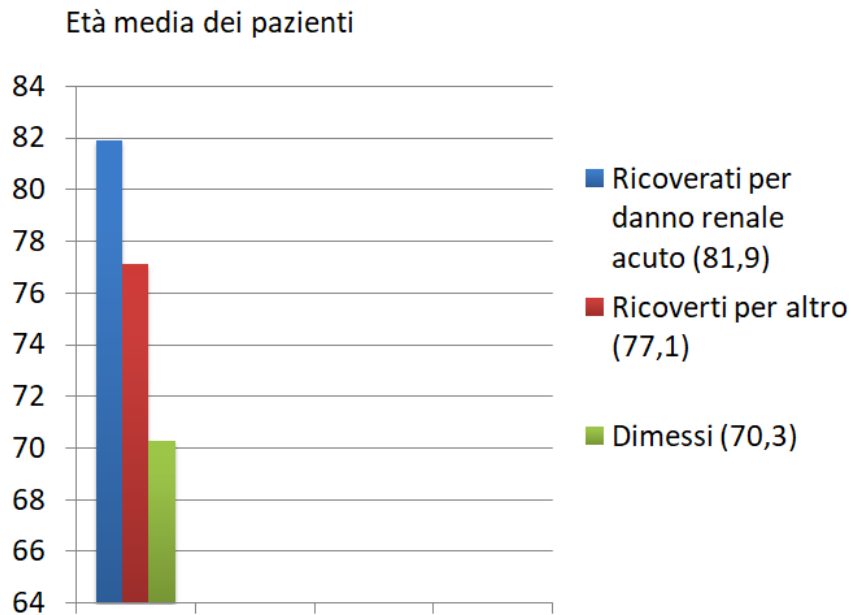


Figura 12

Per quanto riguarda il sesso invece, nei pazienti con danno renale prevalgono le donne al 67% (tot:10) mentre gli uomini rappresentavano una minoranza, circa il 33% (tot:5).

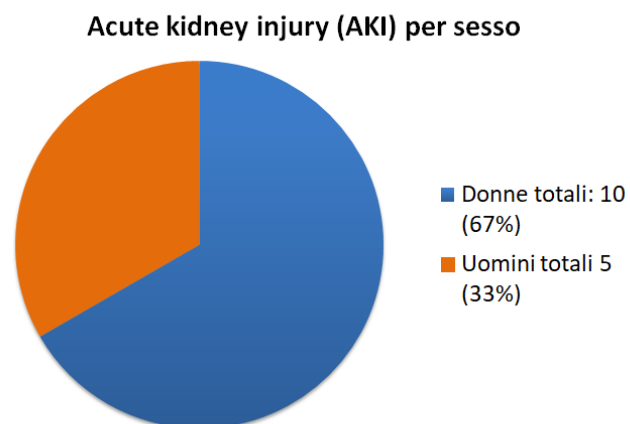


Figura 13

Non sono state evidenziate invece differenze significative nei pazienti senza patologie renali, rifiutanti il ricovero o dimessi.

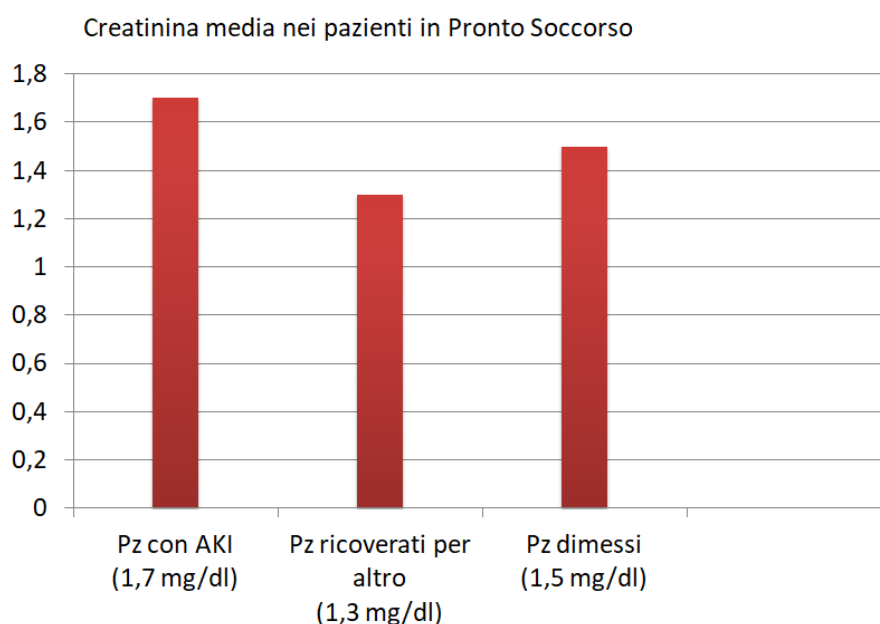
Per quanto concerne la valutazione degli indici di laboratorio, è bene specificare che tra gli esami da analizzare erano stati inseriti, oltre ai più comuni creatinemia, natriemia e kaliemia, anche l'albumina e l'urea, anch'essi utili indici di funzionalità renale. Queste analisi, tuttavia, non vengono richieste frequentemente, come dimostrato dalle cartelle cliniche osservate. Pertanto, data la scarsità di dati relativi a questi valori, i pochi presenti non sono stati considerati a favore di una maggiore omogeneità dei risultati complessivi.

I valori degli indici laboratoristici di funzionalità renale dei pazienti che hanno fatto uso di FANS risultavano eterogeneamente alterati rispetto ai valori normali.

I pazienti giunti al PS per problemi renali, che poi sono stati ricoverati con diagnosi di patologie renali, presentavano una cospicua alterazione dei livelli di creatinemia, con un valore medio di circa  $1.7 (\pm 0,7)$  mg/dl.

I pazienti ricoverati per altro motivo invece, presentavano alterazioni borderline della creatinemia, non compatibili con un significativo aumentato rischio di danno renale (valore medio di creatinemia di circa  $1.3 \pm 0,5$  mg/dl).

È degno di nota che anche la popolazione dimessa a domicilio presentava in media un profilo di funzionalità renale alterato, sebbene moderatamente, con valori medi di creatinemia, pari a  $1,5 \pm 1,14$  mg/dl, in ogni caso superiori alla norma e al valore cut-off prescelto per questo studio (valori normali di riferimento 0,7-1.2 mg/dl, indagato se  $>1.3$  mg/dl).



*Figura 14*

I risultati di questa prima analisi confermano la validità del sistema di ricerca adottato nel caratterizzare (per età e sesso) e nell'individuare i soggetti che fanno uso di FANS e all'accesso al PS presentano segni di deficit di funzionalità renale. In particolare, dai dati raccolti attraverso questo studio pilota, è emerso che:

- il 10% circa dei pazienti che accedono ad un PS assumono FANS;
- il 37% di questi presenta un riscontro accidentale di alterazione degli indici di funzionalità renale compatibile con un quadro di sofferenza renale;
- il rischio di ricovero per AKI (pari al 18% dei pazienti che assumevano FANS) era maggiore all'aumentare dell'età e nelle donne;
- il 45% di pazienti con alterazione degli indici di funzionalità renale, rilevati all'accesso al PS, non viene ricoverato per giudizio clinico o per rifiuto di ricovero da parte del paziente stesso;
- infine sembra rilevante sottolineare che i pazienti dimessi dal PS al domicilio, pari al 39% dei pazienti che assumevano FANS, presentavano valori di creatinina moderatamente sopra la norma, con un valore medio di  $1.5 \pm 1,14$  mg/dl.

Alla luce dei risultati convincenti ottenuti con questa prima analisi, al fine di consentire un'appropriata analisi statistica si è valutato opportuno ampliare la ricerca a tutto l'anno 2019.

## 7. Futura estensione dello studio

Soddisfatti dei risultati ottenuti con lo studio preliminare, si è deciso dunque di estendere il periodo di osservazione dello studio all'intero anno 2019. Inoltre, come appendice allo studio esteso, si è voluto anche andare ad osservare l'impatto dell'uso del *Triple Whammy* (triplice terapia, inteso come l'uso concomitante di ACE-inibitori o Sartani insieme ai diuretici, in associazione a FANS). Il nuovo algoritmo dello studio è così rappresentato (fig.15):

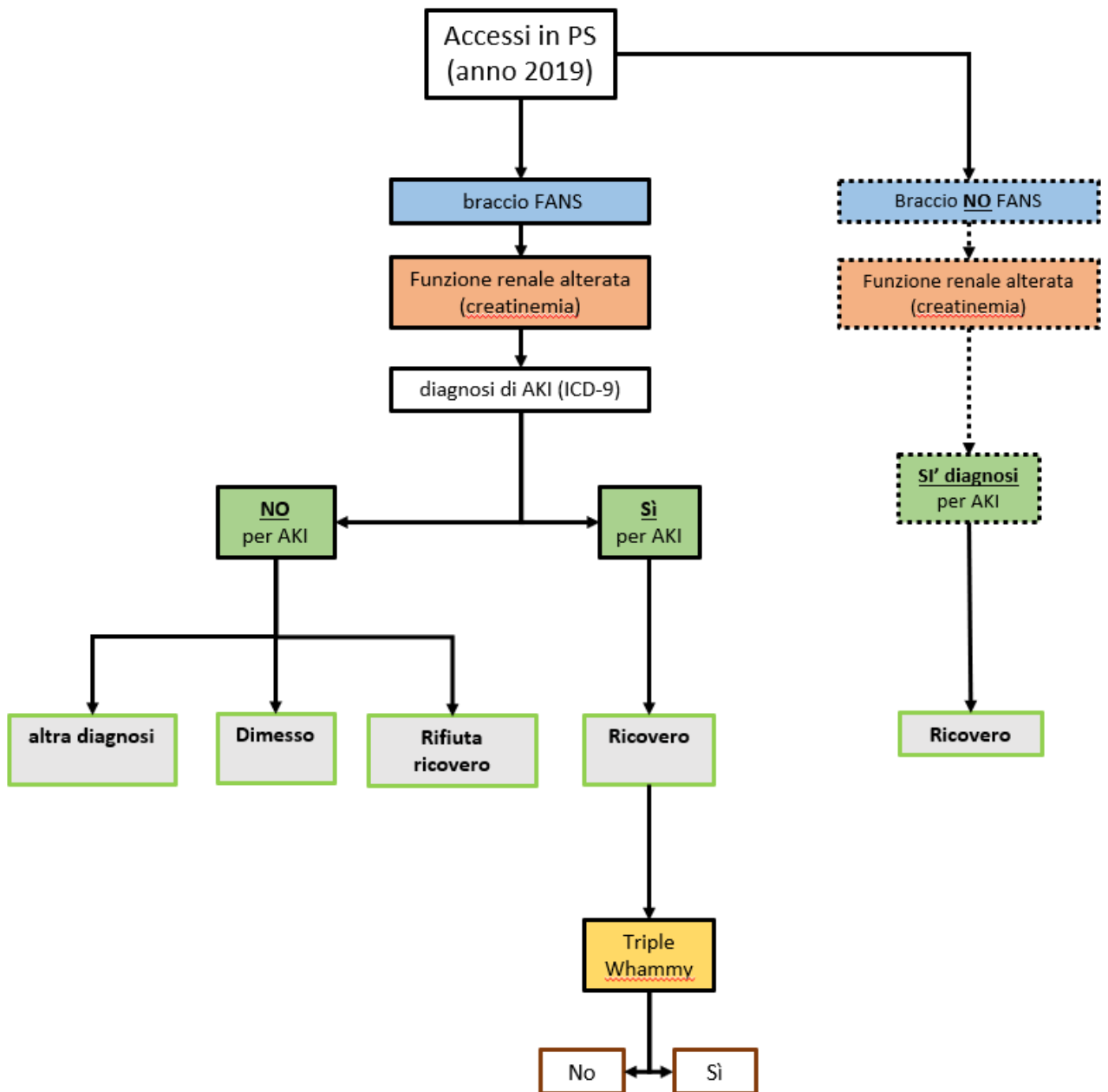


Figura 15

Tuttavia la raccolta dei dati per questa estensione è purtroppo ancora in corso anche a causa della mole di lavoro richiesta agli informatici del Galliera che hanno supportato questo studio, con la necessità di raccolte dati relativi all'infezione da SARS-CoV-2 anche richieste dalla Regione Liguria.

## **8. Discussione e Conclusioni**

Numerose pubblicazioni scientifiche descrivono approfonditamente le modalità con cui i FANS agiscono alterando l'equilibrio di prostaglandine e prostaciline, causando un'alterata regolazione della perfusione renale, dell'equilibrio idro-elettrolitico e dei livelli ormonali di renina. Come affermato già in precedenza, il ricorso ai FANS sia cronico che sporadico può aumentare la pressione arteriosa (riducendo in tal modo l'efficacia di un farmaco antiipertensivo), causare ritenzione di liquidi e portare ad un'insufficienza renale di grado importante o ridurre la funzione dei reni in pazienti già affetti da patologie renali.

Sebbene ampiamente trattati a livello teorico, talvolta questi effetti avversi vengono meno spesso documentati nella realtà clinica; pertanto ci siamo prefissati con questo studio di osservare a livello pratico, nella realtà dell'ambiente dell'Ente Ospedaliero "Ospedali Galliera" di Genova, la correlazione già nota e ampiamente descritta in letteratura.

La realtà differisce dai modelli teorici in quanto tanto più spesso ha a che fare con modelli imperfetti, sia per presenza di polipatologie, sia per la presenza di fattori di rischio che possono aggravare ulteriormente la condizione di un paziente e che solitamente non vengono presi in considerazione o vengono sottovalutati.

Attraverso l'analisi dei modelli si ha un'utile stima dell'impatto dei FANS sulla patologia renale su base teorica; attraverso l'analisi di dati reali si può invece osservare l'impatto concreto dell'abuso di FANS sulla sanità pubblica.

I pazienti fragili, soprattutto se affetti da deficit renali già conclamati, possono vedere le loro condizioni aggravarsi rapidamente a causa di ADR indotte da FANS. In primo luogo, queste hanno un impatto importante sulla qualità della vita del paziente, spesso anziano, che è sottoposto a ulteriore stress ed è costretto a ricorrere con maggiore probabilità all'ospedalizzazione o alla dialisi. In ultimo, non va dimenticato l'impatto che la gestione multidisciplinare delle ADR ha sui costi della sanità pubblica; il paziente nefropatico di per sé è già fonte di una spesa ingente a carico del SSN, la quale va ad aumentare notevolmente nel



momento in cui la ADR indotta da FANS porta a un peggioramento clinico, con il ricorso a cure specialistiche più avanzate e costose.

In particolare, dai dati raccolti attraverso l'analisi pilota, è dimostrabile come questo rischio aumenti con l'aumentare dell'età, non solo a causa della possibile riduzione fisiologica della funzionalità renale ma anche a causa dell'aggiunta di condizioni di comorbidità e di polifarmacoterapia che caratterizzano la maggior parte dei pazienti anziani: possono infatti insorgere interazioni pericolose quando i FANS sono usati in concomitanza con anticoagulanti, diuretici, antiipertensivi ed ipoglicemizzanti, riducendone l'efficacia o addirittura aumentando i rischi di eventi avversi.

È importante sottolineare come la popolazione geriatrica assuma FANS in elevata percentuale, spesso in modo occasionale o acuto al bisogno, frequentemente senza prescrizione specifica da parte del medico curante; ciò li porta inconsapevolmente incontro a numerosi rischi [62].

In seguito all'analisi dei dati, è emerso anche come siano le donne a mostrare maggiormente segni di danno renale acuto. Come confermato dalle informazioni ricavate dal sito del Ministero della Salute, le donne rispondono in maniera diversa rispetto all'uomo ai farmaci; questo è principalmente collegato a differenze fisiologiche, anatomiche e ormonali tra i sessi: le donne hanno un peso corporeo medio inferiore, una percentuale di massa grassa più alta, un minore volume plasmatico e un profilo di legame tra farmaco e proteine plasmatiche differente. Tutto questo si traduce in un profilo farmacocinetico differente rispetto all'uomo sia per assorbimento che per distribuzione, metabolismo ed eliminazione del farmaco.

La pratica clinica e i dati epidemiologici hanno evidenziato come le donne siano maggiormente esposte a possibili reazioni avverse ai farmaci. È quindi intuibile come nello studio dei farmaci tutti questi parametri dovrebbero essere considerati [63].

Ultimo, ma non per importanza, è il risultato emerso dai pazienti dimessi a domicilio: presentavano valori di creatinina moderatamente sopra la norma, con una media di circa 1.5 mg/dl.

Sempre più spesso il medico di famiglia non è al corrente né del ricovero del paziente né tantomeno della sua dimissione. Sarebbe quindi importante nonché utile per la medicina del territorio, in situazioni come queste, un piano di continuità assistenziale in quanto il ritorno al proprio domicilio potrebbe essere seguito da forti cambiamenti a seguito di terapie modificate, stile di vita differente oppure condizioni del paziente stesso mutate. È essenziale seguire un attento monitoraggio della terapia assunta dalla persona presa in carico ed evitare un'autoterapia. Il piano di continuità assistenziale potrebbe essere attuato in differenti modi a

seconda delle necessità dell'assistito. Nel caso di un paziente gestibile a domicilio e di un rapporto con il caregiver o la famiglia soddisfacente, si potrebbe ipotizzare l'assistenza domiciliare integrata, ovvero l'affiancamento di un operatore sanitario responsabile dell'assistenza a domicilio del paziente allo scopo di ridurre il rischio di riacutizzazione del quadro clinico e la conseguente successiva ospedalizzazione. Questo sembra appunto l'indirizzo che viene suggerito dalle nuove indicazioni ministeriali volte ad incrementare il supporto alle terapie domiciliari, più gradite ai pazienti ed anche meno costose per il SSN.

## 9. Bibliografia

- [1] Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000 Oct 7;356 (9237):1255-9.
- [2] Uppsala Monitoring Centre (UMC), the WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Glossary of terms used in pharmacovigilance; <https://web.archive.org/web/20101224213454/http://www.who-umc.org/graphics/8321.pdf>.
- [3] Ema.europa.eu. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). 12 December 2012.
- [4] Walter SR, Westbrook JI et al. The impact of serious adverse drug reactions: a population-based study of a decade of hospital admissions in New South Wales, Australia. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Feb;83(2):416-426.
- [5] Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother*. 2008 Jul;42(7):1017-25.
- [6] Giardina C, Arcoraci V. et al. Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: Results of the FORWARD (Facilitation of Reporting in Hospital Ward) Study. *Front Pharmacol*. 2018 Apr 11;9:350.
- [7] Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf*. 2015 May;38(5):437-53.
- [8] Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabilille M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol*. 1998 Mar;45(3):301-8.
- [9] Conforti A, et al. *Farmacologia per le lauree triennali e magistrali*. Napoli. Edizioni idelson gnocchi. II edizione. Anno 2019.
- [10] Coleman JJ, Pontefract SK. Adverse drug reactions. *Clin Med (Lond)*. 2016 Oct;16(5):481-485. doi: 10.7861/clinmedicine.16-5-481.
- [11] Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000 Oct 7

- [12] Brown EG, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). *Drug Saf.* 1999 Feb;20(2):109-17.
- [13] Curtin F, Schulz P. Assessing the benefit: risk ratio of a drug--randomized and naturalistic evidence. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011;13(2):183-90.
- [14] Lackey L, Thompson G, Eggers S. FDA's Benefit-Risk Framework for Human Drugs and Biologics: Role in Benefit-Risk Assessment and Analysis of Use for Drug Approvals. *Ther Innov Regul Sci.* 2021 Jan; 55(1):170-179.
- [15] Saad J, Mathew D. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Toxicity. 2020 Nov 20. In: *StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2020 Jan.*
- [16] Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm* 1992; 27: 538.
- [17] Cryer B. NSAID-associated deaths: the rise and fall of NSAID-associated GI mortality. *Am J Gastroenterol.* 2005 Aug;100(8):1694-5.
- [18] Definizione fornita dall'Organizzazione Mondiale Sanità disponibile al sito: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance>.
- [19] AIFA, Rete nazionale di farmacovigilanza. Consultabile al sito: <https://www.aifa.gov.it/rete-nazionale-di-farmacovigilanza>
- [20] Alvaro A. et al. La sicurezza nella somministrazione della terapia farmacologica: una revisione narrativa della letteratura. *L'Infermiere* 3/2009.
- [21] Ministero della Salute, Raccomandazione n.7, marzo 2008.
- [22] <https://nursetimes.org/risk-management-la-sicurezza-del-paziente-associato-alla-terapia-farmacologica-ruolo-responsabilita-dell'infermiere/32239>.
- [23] Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2019.
- [24] Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest.* 2010 Nov;120(11):3760-72. doi: 10.1172/JCI42843. Epub 2010 Nov 1.
- [25] Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2012;11(1):52-64.

- [26] Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm.* 2014 Jan-Feb;71(1):11-23.
- [27] Streicher JM, Wang Y. The role of COX-2 in heart pathology. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2008 Jan;6(1):69-79. doi: 10.2174/187152508783329948.
- [28] Hybiak J, Broniarek I, Kiryczyński G, Los LD, Rosik J, Machaj F, Sławiński H, Jankowska K, Urańska E. Aspirin and its pleiotropic application. *Eur J Pharmacol.* 2020 Jan 5;866:172762. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172762. Epub 2019 Oct 26.
- [29] Verbeeck RK, Blackburn JL, Loewen GR. Clinical pharmacokinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacokinet.* 1983 Jul-Aug;8(4):297-331.
- [30] Verbeeck RK, Richardson CJ, Blocka KL. Clinical pharmacokinetics of piroxicam. *J Rheumatol.* 1986 Aug;13(4):789-96.
- [31] Agelschmitz J, Blunck M, Kraetzschmar J, Ludwig M, Wensing G, Hohlfeld T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of acetylsalicylic acid after intravenous and oral administration to healthy volunteers. *Clin Pharmacol.* 2014 Mar 19;6:51-9.
- [32] Chiam E, Weinberg L, Bellomo R. Paracetamol: a review with specific focus on the haemodynamic effects of intravenous administration. *Heart Lung Vessel.* 2015;7(2):121-32.
- [33] Lee SS, Buters JT, Pineau T, Fernandez-Salguero P, Gonzalez FJ. Role of CYP2E1 in the hepatotoxicity of acetaminophen. *J Biol Chem.* 1996 May 17;271(20):12063-7.
- [34] Kwon J, Kim S, Yoo H, Lee E. Nimesulide-induced hepatotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019 Jan 24;14(1):e0209264.
- [35] Vonkeman HE, van de Laar MA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: adverse effects and their prevention. *Semin Arthritis Rheum.* 2010 Feb;39(4):294-312.
- [36] Schafer AI. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. *J Clin Pharmacol.* 1995 Mar;35(3):209-19.
- [37] Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanás A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010 Apr;24(2):121-32.
- [38] Varga Z, Sabzwari SRA, Vargova V. Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Under-Recognized Public Health Issue. *Cureus.* 2017 Apr 8;9(4):e1144.

- [39] Nissen SE. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Apr 6;376(14):1390.
- [40] Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol*. 2010 Dec 7;16(45):5651-61.
- [41] Hörl WH. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Kidney. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010 Jul 21;3(7):2291-2321.
- [42] Kim S, Joo KW. Electrolyte and Acid-base disturbances associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Electrolyte Blood Press*. 2007 Dec;5(2):116-25.
- [43] Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med*. 1999 May 31;106(5B):13S-24S.
- [44] Al-Azayzih A, Al-Azzam SI, Alzoubi KH, Jarab AS, Kharaba Z, Al-Rifai RH, Alnajjar MS. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Utilization Patterns and Risk of Adverse Events due to Drug-Drug Interactions among Elderly Patients: A Study from Jordan. *Saudi Pharm J*. 2020 Apr;28(4):504-508.
- [45] Harris, R. C., McKanna, J. A., Akai, Y., Jacobson, H. R., Dubois, R. N., & Breyer, M. D. (1994). Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. *J Clin Invest* 94, 2504–2510.
- [46] López-Novoa, J. M., de Arriba, G., Barrio, V., & Rodriguez-Puyol, D. (1987). Adenosine induces a calcium-dependent glomerular contraction. *Eur J Pharmacol* 134, 365–367
- [47] Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EF, Silva Junior GBD. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol*. 2019.
- [48] Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol*. 2012 Apr;2(2):1303-53.
- [49] Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev*. 2016 May;37(2):85-98.
- [50] Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int*. 2010 Jun;77(11):956-61.
- [51] Naik RH, Annamaraju P. Interstitial Nephritis. 2020 Dec 14. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- [52] Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1238-1252.

- [53] Geller SA, de Campos FPF. Renal papillary necrosis. *Autops Case Rep.* 2013 Dec 31.
- [54] Pan JS, Sheikh-Hamad D. Mitochondrial dysfunction in acute kidney injury and sex-specific implications. *Med Res Arch.* 2019 Feb;7(2):10.18103/mra.v7i2.1898.
- [55] Choi KH, Kim AJ, Son IJ, Kim KH, Kim KB, Ahn H, Lee EB. Risk factors of drug interaction between warfarin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in practical setting. *J Korean Med Sci.* 2010 Mar;25(3):337-41.
- [56] de Jong JC, van den Berg PB, Tobi H, de Jong-van den Berg LT. Combined use of SSRIs and NSAIDs increases the risk of gastrointestinal adverse effects. *Br J Clin Pharmacol.* 2003 Jun;55(6):591-5.
- [57] Polónia J. Interaction of antihypertensive drugs with anti-inflammatory drugs. *Cardiology.* 1997;88 Suppl 3:47-51.
- [58] Prieto-García L, Pericacho M, Sancho-Martínez SM, Sánchez Á, Martínez-Salgado C, López-Novoa JM, López-Hernández FJ. Mechanisms of triple whammy acute kidney injury. *Pharmacol Ther.* 2016 Nov; 167:132-145.
- [59] Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 5th edition. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo, 2002.
- [60] Kai Singbart John A. Kellum. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. 2012 International Society of Nephrology.
- [61] Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Dipartimento della qualità, direzione generale della programmazione sanitaria, dei livelli essenziali di assistenza e dei principi etici di sistema. Classificazione delle malattie, dei traumatismi, degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche e terapeutiche. Istituto poligrafico e zecca dello stato Libreria dello stato. Versione italiana della ICD-9-cm “International Classification of Diseases ^ 9th revision ^ Clinical Modification” 2007.
- [62] Durrance SA. Older adults and NSAIDs: avoiding adverse reactions. *Geriatr Nurs.* 2003 Nov-Dec;24(6):348-52.
- [63] Il genere come determinante di salute. Lo sviluppo della medicina di genere per garantire equità e appropriatezza della cura. Quaderni del Ministero della Salute, n. 26, Aprile 2016. ISSN 2038-5293.

## 10. Ringraziamenti

Alla mia famiglia, in particolare a mio padre, a mia madre, a mio fratello, a mio zio; ognuno di loro mi ha sostenuto in questi anni universitari, nei momenti lieti ed in quelli difficili, e se sono arrivato alla fine di questo mio percorso lo debbo anche a loro, alla loro presenza ed al loro straordinario supporto.

Un ringraziamento speciale va a mia nonna Grazia, ch'era impaziente di vedere anche il suo secondo nipote finalmente laureato, e che sarà sicuramente orgogliosa in questo momento di questo mio traguardo finalmente raggiunto; un grazie a mio nonno Pierino, che ha creduto e crede in me e nelle mie capacità con più convinzione e più spesso di quanto non lo faccia io, e per avermi sempre spronato a dare del mio meglio in qualunque attività mi stessi cimentando; è anche grazie alla lunga vita di lavoro, d'impegno e di sacrifici che hanno condotto i miei nonni se io quest'oggi ho potuto raggiungere quest'obiettivo.

Ai miei amici: a quelli di sempre che ci sono sempre stati, a quelli con cui ci siamo persi di vista ma con cui ci siamo poi ritrovati, a quelli conosciuti lungo questi sei anni, ed a coloro che invece se ne sono andati senza più tornare.

Ai miei colleghi di università, in particolare a Simone, per il lungo cammino e le tante peripezie che abbiamo affrontate assieme, tra lezioni, esami, corsie, sogni e dubbi per il futuro.

Ai miei coinquilini, colleghi e compagni di quotidianità e di lessico familiare.

Alla mia relatrice, alla prof.ssa Mattioli ed al dottor Stefano Pasquariello per l'imprescindibile aiuto che mi hanno dato nella stesura di questa tesi.