

**NON STEROIDAL  
ANTI-INFLAMMATORY DRUGS  
(NSAID)**

## **Principal therapeutic effects:**

Anti-inflammatory

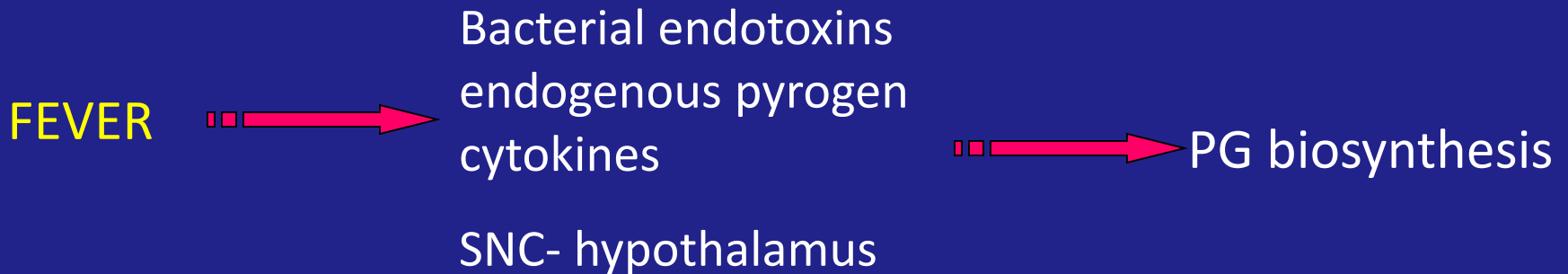
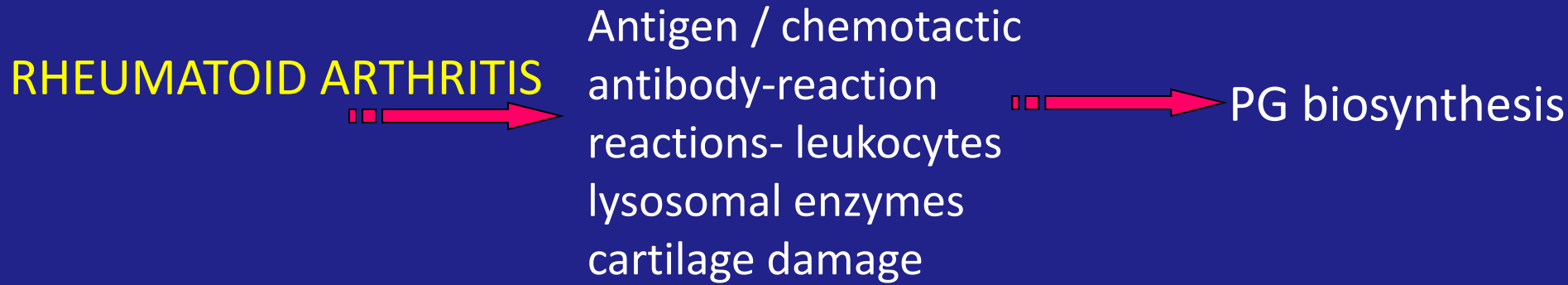
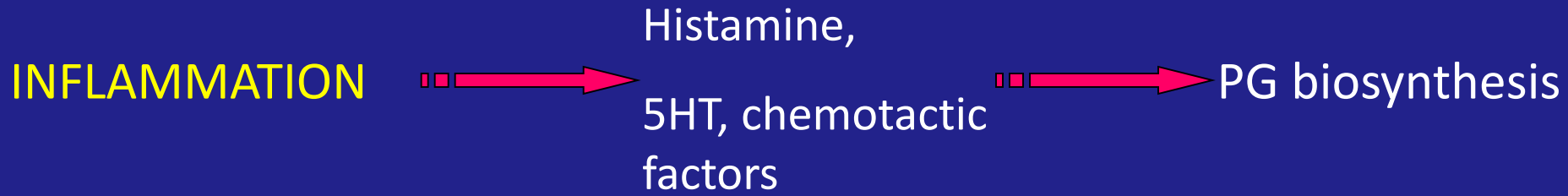
Pain relievers

Antipyretics

## **Principal side effects:**

Antiplatelet agents / anticoagulants

Ulcerogenic on gastric mucosa



# Inflammation Phases

Redness

Heat

Swelling

Pain

Function impairment

**NON STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY  
DRUGS (NSAID)**

**FANS**

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

Aspirina, aspro  
Voltaren

Brufen, cibalgina

Indoxen

Momendol

Feldene

**INIBITORI COX-2**

*Celecoxib , (rofecoxib)*

**ALTRI  
ANALGESICI**

- *Paracetamolo*

Efferalgan, tachipirina

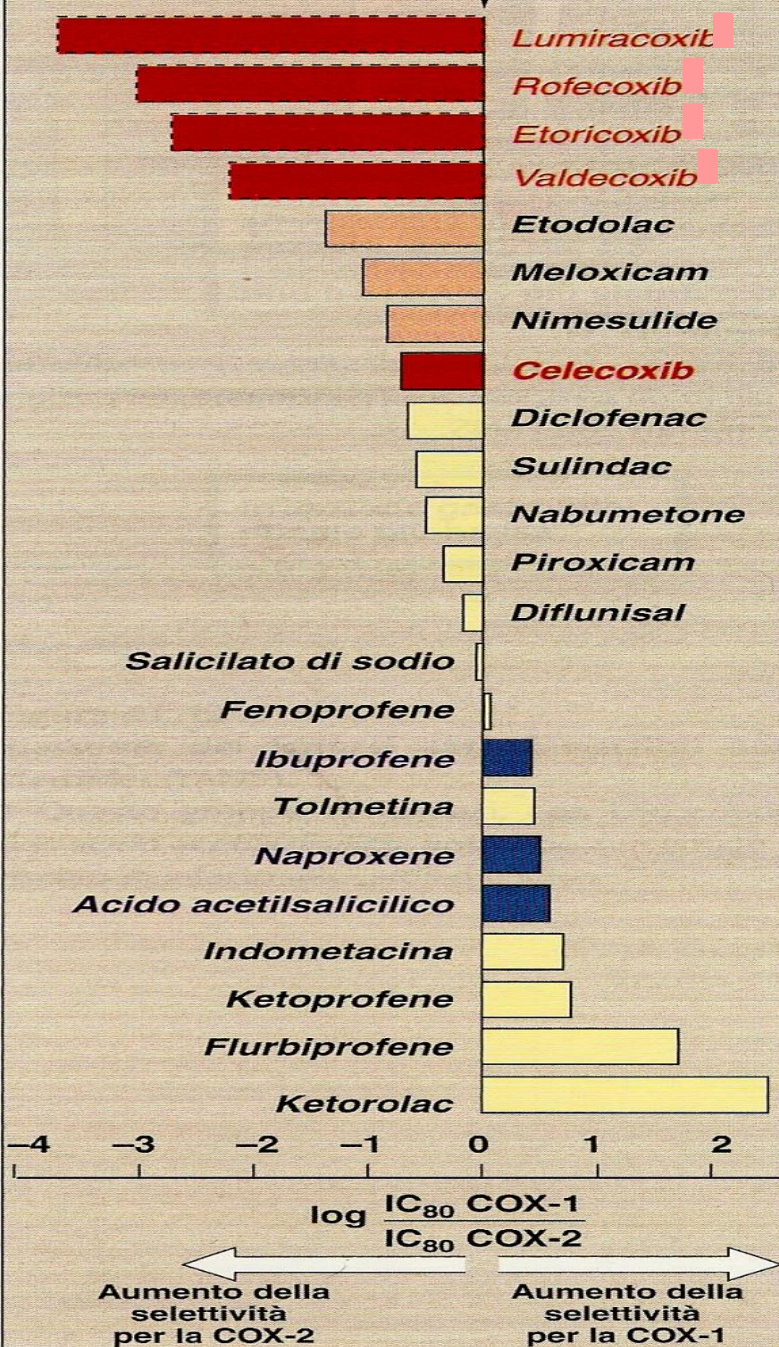
# **Relative Selectivity of COX-1 and COX-2 inhibitors**

## Selectivity of some NSAIDs on platelet COX 1 and the monocyte COX 2

COX 2 Inibitori selettivi	IC <sub>50</sub> COX-1/IC <sub>50</sub> COX-2
lumiracoxib	700
eterocoxib	344
rofecoxib	272
valdecoxib	61
celecoxib	30
<b>COX 2 Inibitori relativamente selettivi</b>	
diclofenac	29
nimesulide	19
meloxicam	18
<b>COX 1 Inibitori non selettivi</b>	
piroxicam	8.1
indometacina	1.9
paracetamolo	1.8
flurbiprofene	1.0
naprossene	0.7
ketoprofene	0.6
ibuprofene	0.5
<b>COX 1 Inibitori selettivi</b> acido acetilsalicilico	0.02

Farmaco con pari attività contro la COX-1 e la COX-2.

# Relative Selectivity of COX-1 and COX-2 inhibitors



- Inhibitors of COX-2 (> 50 times)
- Traditional NSAID (> 50 times for COX-2)
- NSAID more utilized
- Other NSAID

$$\log \frac{IC_{80} \text{ COX-1}}{IC_{80} \text{ COX-2}}$$

Aumento della selettività per la COX-2

Aumento della selettività per la COX-1

# Interaction mechanism with cyclooxygenase:

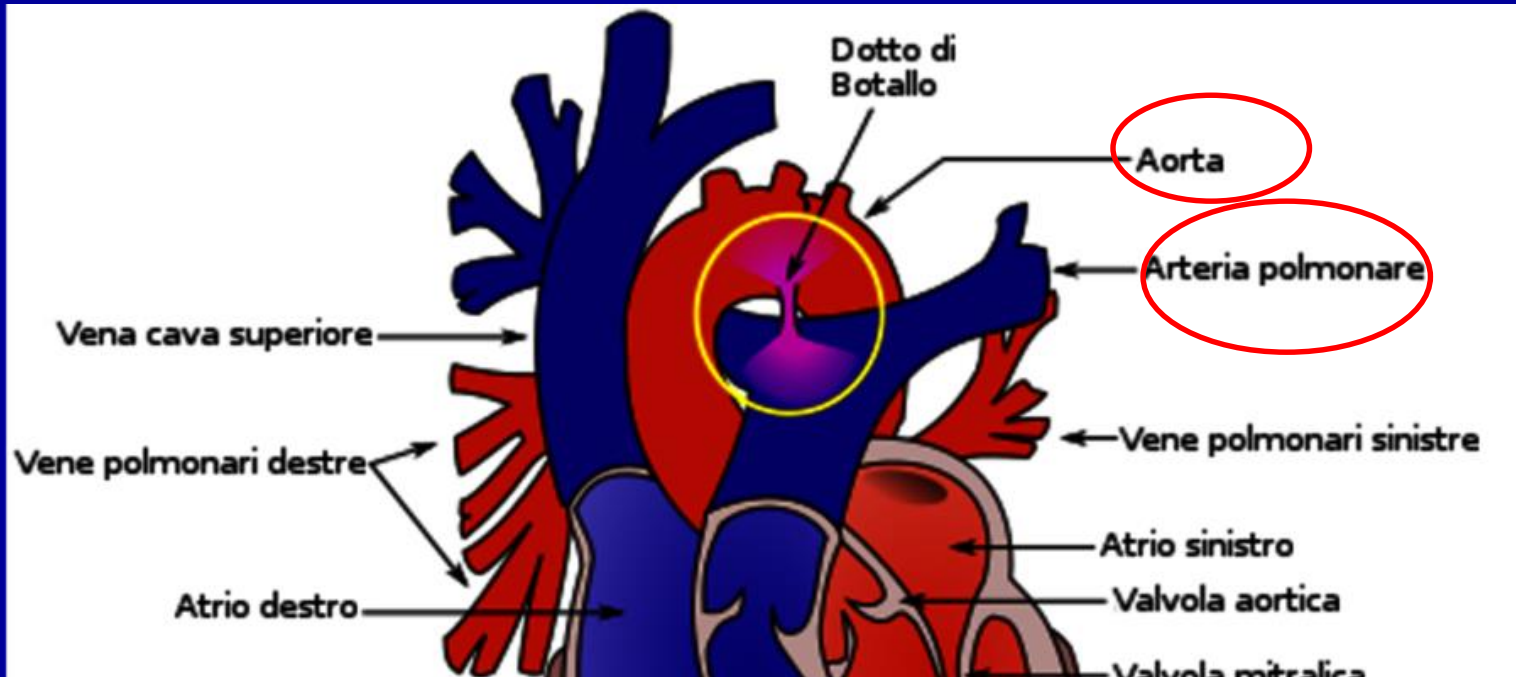
- Class I: simple competitive (ibuprofen, naproxen, piroxicam)
- Class II: competitive reversible time dependent  
(flubiprofen, indomethacin and COXIB)
- Class III: competitive irreversible dependent time  
(aspirin)



## Clinical utilization of NSAID

- For analgesia in painful conditions (e.g. headache, dysmenorrhoea, backache, bony metastases of cancers, postoperative pain):
  - the drugs of choice for short-term analgesia are aspirin, paracetamol and ibuprofen; more potent, longer-acting drugs (diflunisal, naproxen, piroxicam) are useful for chronic pain
  - the requirement for narcotic analgesics can be markedly reduced by NSAIDs in some patients with bony metastases or postoperative pain
- For anti-inflammatory effects in chronic or acute inflammatory conditions (e.g. rheumatoid arthritis and related connective tissue disorders, gout and soft tissue diseases). With many NSAIDs, the dosage required for chronic inflammatory disorders is greater than for simple analgesia and treatment may be prolonged, so side-effects are common. Treatment can be started with a drug with a low incidence of side-effects, such as ibuprofen, more potent agents (see Table 16.1) being used only if necessary. For patients with a history of peptic ulcer or upper gastrointestinal bleeding a COX2-selective drug (e.g. celecoxib,                     ) can be considered.
- To lower temperature. Paracetamol is preferred because it lacks gastrointestinal side-effects and, unlike aspirin, has not been associated with Reye's syndrome in children.
- There is substantial individual variation in clinical response to NSAIDs and considerable unpredictable patient preference for one drug rather than another.

# Other Utilizations



- Closure of the ductus Botalli / ductus Arteriosus (pulmonary artery - aorta)
- Bartter syndrome (kidney reabsorption NaCl; Cox2)

# **Comparative evaluation of the pharmacokinetics of NSAIDs**

NSAID	T 1/2 h
Aspirina	3-5
Diflunisal	8-13
Ibuprofen	2
Naproxene	14
Paracetamolo	2-4
Diclofenac	1-2
Indometacina	2
Piroxicam	45
Tenoxicam	72
Celecoxib	11

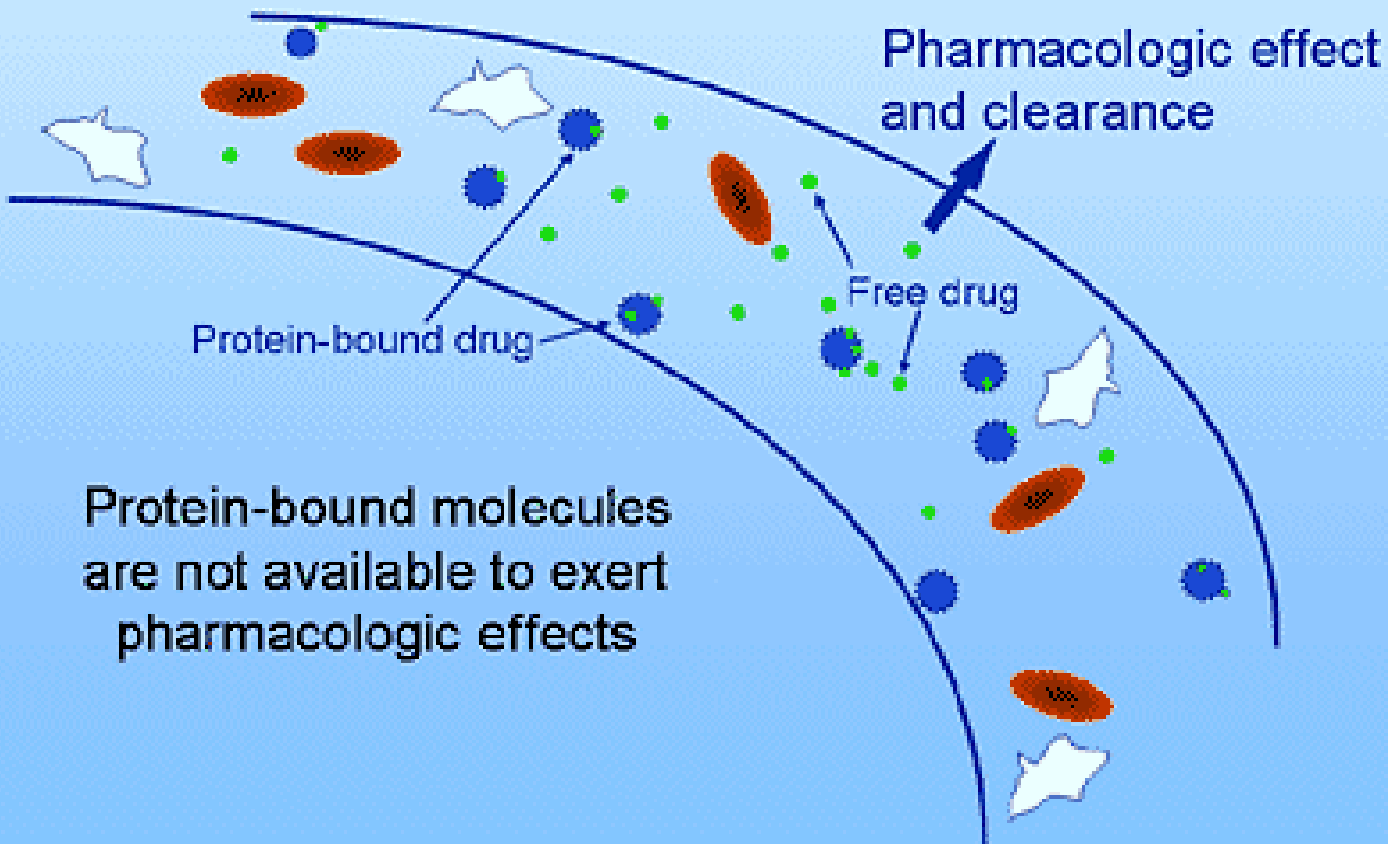
## Posology of the main NSAIDs

Principio attivo	Dosaggio medio giornaliero
Acido acetilsalicilico	2-6 g
Acido mefenamico	500-750 mg
Celecoxib	200-400 mg
Diclofenac	100-200 mg
Diflunisal	0,5-1 g
Etoricoxib	60-120 mg
Fenilbutazone	200-400 mg
Flurbiprofene	200-300 mg
Ibuprofene	1-2 g
Indometacina	50-200 mg
Ketoprofene	150-300 mg
Ketorolac	20-40 mg
Meloxicam	7,5-15 mg
Morniflumato	0,7-1,4 g
Nabumetone	1-2 g
Naprossene	0,5-1 g
Nimesulide	100-200 mg
Paracetamolo	0,5-2 g
Parecoxib	20-80 mg
Piroxicam	20-40 mg
Sulindac	200-400 mg

	Somministrazione	Biodisponibilità	% legame farmacoproteico	Emivita (ore)	Eliminazione
<b>Salicilati</b>					
Salicilato	per os	100	50-90 (dose-dipendente)	2-19 (dose-dipendente)	M-R (2-30%)
Acido Acetil-salicilico	per os	40-70 (dose dipendente)	49	0,25	M
● Diflunisal	per os	90	99,9	8-12	M
<b>Pirazolonici</b>					
● Fenilbutazone	per os	80-100	95-97	50-65	M
Sulfinpirazone	per os	100	98-99	3-5	M-R (40%)
<b>Aminofenolici</b>					
Paracetamolo	per os, sup.	73-100	20-50	2	M
<b>Indolo-acetici</b>					
Indometacina	per os i.v.	77-100	90	2-4	M-R (15-20%)
Sulindac	per os	90	93-94	7 (18 metabolita attivo)	M
<b>Indene-acetici</b>					
Etodolac	per os	80	99,1	4-11	M
<b>Etero-arilici</b>					
Tolmetin	per os	~100	99	5	M-R (~10 %)
Diclofenac	per os, i.m., e.v., sup.	52-56	> 99,5	1,0-1,2	M
Chetorolac	per os, i.m., sup.	80-100	99,2	4-6	M-R (5-10 %)
<b>Aril-propionici</b>					
Ibuprofene	per os, i.m.	> 80	> 99	1,5-2,5	M
● Fenbufene	per os	80-90	98-99,9	10-17	M
Fenoprofene	per os	85	> 99	3,0	M-R (<10%)
Chetoprofene	per os, i.m., sup.	100	99,2	1,5-2,0	M
Flurbiprofene	per os, sup.	92	> 99	3-4	M-R (2%)
● Naprossene	per os, i.m., sup.	99	98-99	12-15	M
Indobufene	per os, i.m., e.v.	80-100	99	8	M-R (10-15 %)
<b>Fenamati</b>					
Acido Mefenamico	per os, sup.	> 80	98-99	2-4	M
<b>Acidi enolici</b>					
Piroxicam	per os, i.m., sup. sublinguale	90-100	98,5	36-45	M-R (5%)
Cinnoxiam	per os, sup.	80-100	99	40-50	M
Tenoxicam	per os, i.m., e.v., sup.	80-100	> 99	72	M
Meloxicam	per os, sup.	90-100	99	50-60	M
<b>Alcanoni</b>					
Nabumetone	per os	35	> 99	19-27	M-R (50%)
<b>Coxib</b>					
Celecoxib	per os	22-40	> 97	11,2	M
● Rofecoxib	per os	93	86	10-17	M
<b>Altri</b>					
Nimesulide	per os, sup.	80-100	> 90	2-3	M

# Interactions with other drugs

## Schematic Representation of Protein Binding



# Major drug-binding proteins in plasma

**TABLE 5-3 Representative Proteins to Which Drugs Bind in Plasma**

PROTEIN	MOLECULAR WEIGHT (g/mole)	NORMAL CONCENTRATIONS	
		g/L	$\mu$
Albumin	67,000	35–50	500–
$\alpha_1$ -Acid glycoprotein	42,000	0.4–1.0	9–
Lipoproteins	200,000–2,400,000		Variable
Cortisol binding globulin (transcortin)	53,000	0.03–0.07	0.6–

albumin:

binds mostly to acidic drugs

$\alpha_1$ -acid glycoprotein:

binds mostly to basic drugs

lipoproteins:

binds mostly to neutral drugs

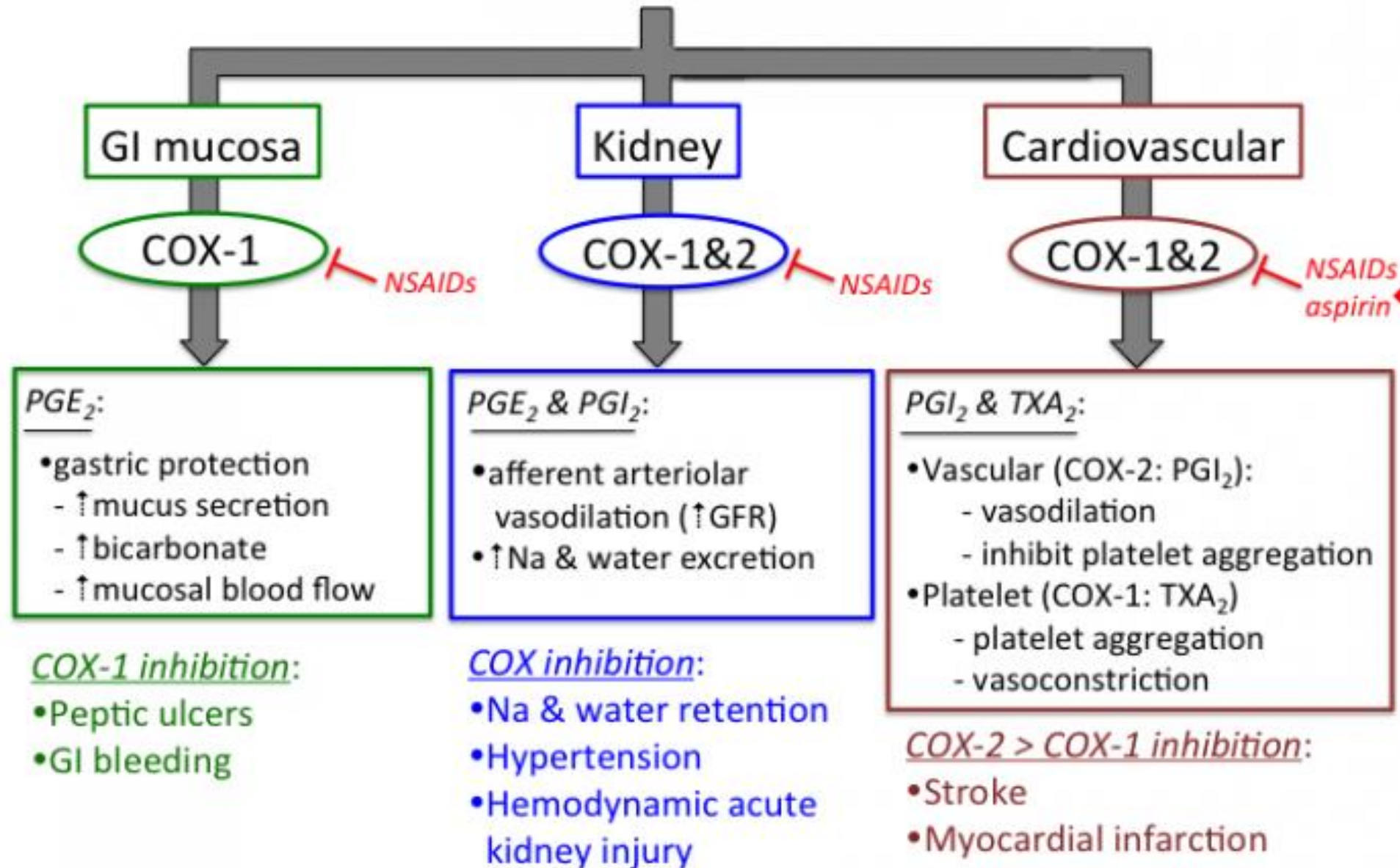
# Side Effects of NSAIDs

## **Side effects of nonsteroid anti-inflammatory drugs**

<b>Gastro-intestinal tract</b>	<b>Peptic ulcers and multiple micro-erosions Esophagitis and strictures Erosive damaging of large and small intestines</b>
<b>Kidney</b>	<b>Reversible acute kidney insufficiency Water-electrolyte disorders Chronic kidney insufficiency and interstitial fibrosis Interstitial nephritis Nephritic syndrome</b>
<b>Cardio-vascular system</b>	<b>Increasing of arterial hypertension Increasing of static cardiac insufficiency Increasing of stenocardia</b>
<b>Liver</b>	<b>Increasing of transaminases level Life-threatening liver insufficiency</b>
<b>CNS</b>	<b>Headache, somnolence confusion, disorders of behavior aseptic meningitis</b>
<b>Blood system</b>	<b>Thrombocytopenia Hemolytic anemia Granulocytopenia and aplastic anemia</b>
<b>Bones, joints</b>	<b>Disorders of cartilages and subchondral tissue</b>
<b>Other</b>	<b>Increasing of asthma and polypus of nose, skin rash</b>

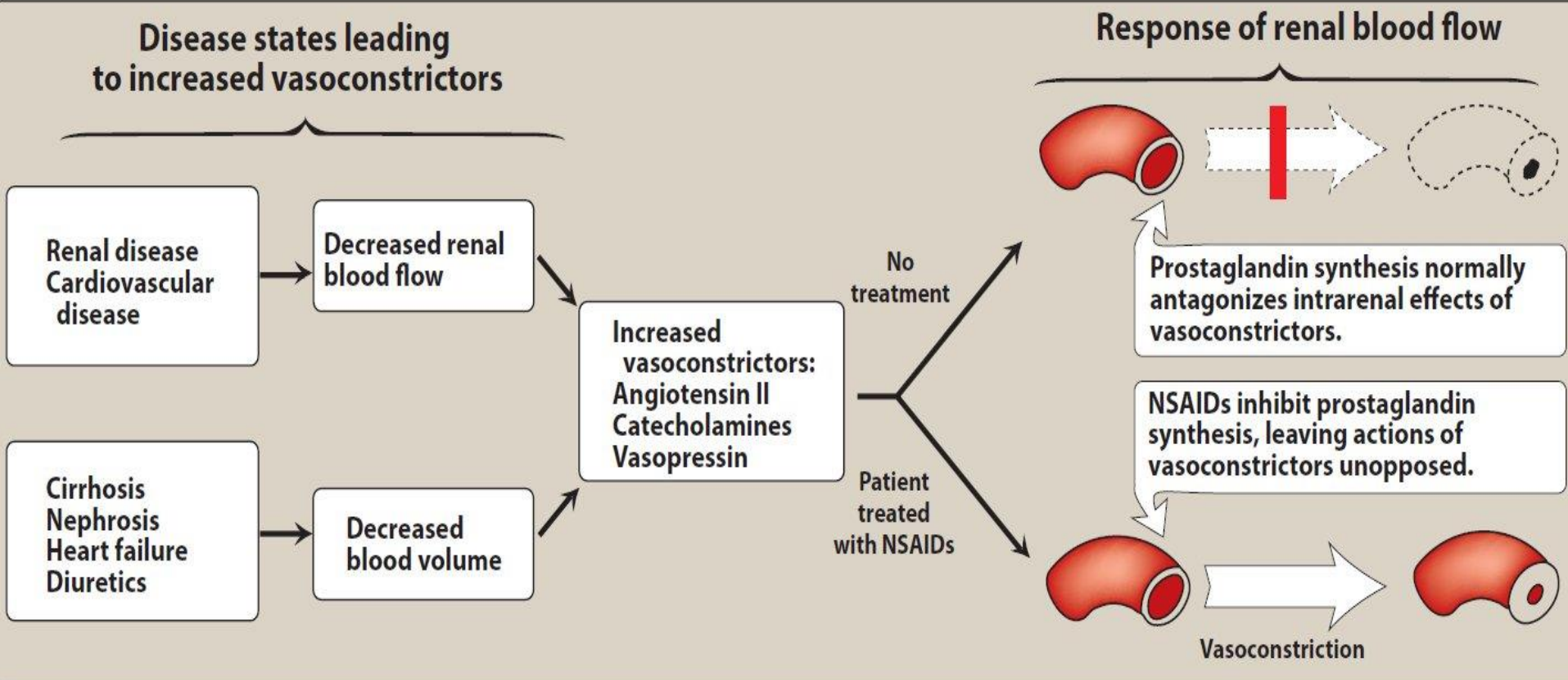
## NSAID Side Effects:

### Arachidonic Acid



♦ Low dose aspirin irreversibly inhibits platelet COX-1

# EFFECT OF INHIBITION OF SYNTHESIS OF PROSTAGLANDINS ON THE KIDNEY



Renal effect of NSAIDs inhibition of prostaglandin synthesis. NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

# **Pharmacological interaction of NSAIDs**

# Pharmacological Interaction I

Principio attivo	Effetto	Meccanismo	Comportamento clinico
Aminoglicosidi	Possibile aumento della concentrazione plasmatica di gentamicina, amikacina e tobramicina (insufficienza renale, ototossicità)	Riduzione della clearance	Monitorare la funzionalità renale
Antiacidi	Preparati contenenti alluminio e carbone attivo: ridotto assorbimento dei FANS, ridotta efficacia. Preparati contenenti bicarbonato: incremento assorbimento dei FANS, aumento rischio di tossicità	Alterazione dell'assorbimento	Se ne sconsiglia la cosomministrazione
Anticoagulanti orali	Possibile aumento dell'effetto anticoagulante delle curarine, del fenindione e delle eparine a basso peso molecolare: rischio di episodi emorragici.	Spiazzamento legami proteici, inibizione del metabolismo e dell'aggregazione piastrinica	Se ne sconsiglia la cosomministrazione
Antidepressivi	Aumento del rischio di emorragia con inibitori della ricaptazione della serotonina o venlafaxina.	Non noto	Se ne sconsiglia la cosomministrazione
Antidiabetici	Aumento dell'effetto delle sulfaniluree, ipoglicemia	Non noto	Monitorare la glicemia
Antiipertensivi β-bloccanti ACE-inibitori Diuretici tiazidici	Aumento del rischio di insufficienza renale e antagonismo dell'effetto ipotensivo; aumento del rischio di ipercaliemia con ketorolac	Inibizione della sintesi renale di prostaglandine, riduzione dell'effetto natriuretico	Monitorare la risposta terapeutica
Antimicotici	Aumento della concentrazione plasmatica di parecoxib e celecoxib con fluconazolo	Inibizione del metabolismo mediato dal citocromo P450 2C9	Iniziare la cosomministrazione con la dose più bassa indicata per il coxib
Antivirali	Aumento della concentrazione plasmatica di piroxicam con ritonavir (rischio di tossicità); possibile aumento della concentrazione plasmatica di altri FANS con ritonavir; aumento del rischio di tossicità ematologica con zidovudina	Inibizione competitiva della glucuronazione	Monitorare i segni tossici
Ciclosporina	Aumento del rischio di nefrotossicità, colestasi, parestesie	Non noto	Monitorare i segni di tossicità da ciclosporina

## Pharmacological Interaction II

Contraccettivi orali	Aumento del catabolismo	Non noto	Cautela nell'uso concomitante
Digossina	Aumento del rischio di tossicità da digossina (nausea, vomito, aritmie)	Non noto	Monitorare i segni di tossicità
Fluorochinoloni	Possibile aumento del rischio di crisi convulsive	Inibizione del GABA	Evitare cosomministrazione
Litio	Aumento del rischio di tossicità da litio (astenia, tremori, sete, confusione)	Riduzione della clearance del litio	Monitorare i segni di tossicità da litio
Metotrexato	Riduzione dell'eliminazione di metotrexato con aspirina, aumento di tossicità con altri FANS	Riduzione della clearance	Se ne sconsiglia la cosomministrazione
Probenecid	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di indometacina, ketoprofene, naproxene e ketorolac	Riduzione della clearance del FANS	Monitorare l'insorgenza di tossicità
Tacrolimus	Scopenso renale acuto (principalmente ibuprofene)	Non noto	Evitare cosomministrazione
Vaccino antivaricella	Cosomministrato con aspirina comporta un aumento del rischio di sindrome di Reye	Non noto	Non somministrare salicilati prima di 6 settimane dopo la vaccinazione

# Svantaggi terapeutici dei principali FANS\*

Frequenti i disturbi a carico del tratto gastro-intestinale superiore.

Assenza di effetto antipiretico.

Molto potente: dovrebbe essere usato solo dopo che farmaci meno tossici si sono dimostrati inefficaci.

Frequenti i disturbi a carico del sistema nervoso centrale.

Potenziale aumento del rischio di infarto miocardico e ictus.

# Vantaggi terapeutici dei principali FANS

Basso costo; sicurezza ben conosciuta.

Minore irritazione gastrointestinale dell'*acido acetil-salicilico*.

Il lungo tempo di dimezzamento permette la somministrazione una o due volte al giorno.

Minore tossicità e migliore accettabilità in alcuni pazienti. Alcuni esperti considerano il *naproxene* uno tra i FANS più sicuri.

Irritazione gastrointestinale più bassa.

## Salicilati:

*Acido acetilsalicilico*  
*Sali di salicilato*  
*Diflunisal*

## Acidi indolacetici:

*Indometacina*  
*Sulindac*  
*Tolmetina*

## Acidi propionici:

*Ibuprofene*  
*Fenoprofene*  
*Flurbiprofene*  
*Ketoprofene*  
*Naproxene*  
*Oxaprozin*

## Oxicami:

*Piroxicam*  
*Meloxicam*

## Fenamati:

*Acido mefenamico*  
*Acido meclofenamico*

## Inibitori della COX-2

*Celecoxib*