

Antinfiammatori non steroidei

ACECLOFENAC Ⓢ	<i>compresse e bustine 100 mg supposte 200 mg fiale im 150 mg (polvere)</i>	Airtal, Gladio, Kefenac, Zurem Kefenac, Zurem Zurem
ACEMETACINA	<i>capsule 60 mg</i>	Acemix, Solart
ACIDO ACETILSALICILICO (ASA)	<i>compresse 100 mg, 500 mg compresse gastroprotette 800 mg, 200 mg compresse gastroprotette 325 mg supposte 1,2 g, 300 mg (ped)</i>	Aspirina... Cemirit Bufferin Cemirit
ACIDO MECLOFENAMICO	<i>capsule 100 mg, supposte 200 mg</i>	Lenidolor, Meclodol, Movens
ACIDO MEFENAMICO	<i>capsule 250 mg</i>	Lysalgo
ACIDO NIFLUMICO	<i>capsule 250 mg</i>	Niflam
ACIDO TIAPROFENICO	<i>compresse, bustine e supposte 300 mg fiale im 200 mg (polvere) + solvente</i>	Surgamyl, Suralgan... Surgamyl
AMTOLMETINA GUACIL	<i>compresse 600 mg</i>	Artromed, Eufans
CELECOXIB Ⓢ	<i>capsule 200 mg</i>	Artilog, Celebrex
CINNOXICAM	<i>compresse e supposte 30 mg</i>	Sinartrol, Zelis
DESKETOPROFENE	<i>compresse 25 mg</i>	Desketo, Enantyum
DEXIBUPROFENE	<i>compresse rivestite 200, 300, 400 mg</i>	Seractil
DIACEREINA	<i>capsule 50 mg</i>	Artrodar, Fisiodar
DICLOFENAC	<i>compresse 50 mg compresse solubili 46,5 mg bustine 50 mg compresse LR 75 mg, 100 mg compresse LR 100 mg supposte 100 mg capsule LR 150 mg fiale im 75 mg/3 mL (soluzione)</i>	generico, Voltaren, Dicloream... Voltaren Volfast generico, Voltaren... generico, Dicloream... Voltaren, Dicloream... Dicloream CR generico, Voltaren, Dicloream...
DIFLUNISAL	<i>compresse 500 mg</i>	Dolobid, Reuflos
DROXICAM	<i>capsule 20 mg</i>	Droxar, Dobenam
ETODOLAC Ⓢ	<i>confetti 300 mg</i>	Lodine
ETORICOXIB Ⓢ	<i>confetti 60 mg, 90 mg, 120 mg</i>	Algix, Arcoxia
FENOPROFENE	<i>compresse 300 mg</i>	Fepron
FENTIAZAC	<i>confetti 100 e 200 mg * supposte 212 mg</i>	*generico, Flogene, Oflam Flogene
FLURBIPROFENE	<i>confetti 100 mg, capsule LR 200 mg sciroppo 5 mg/mL supposte 100 mg</i>	Froben Froben Froben
IBUPROFENE	<i>compresse 300 mg, 400 mg, 600 mg compresse e supposte 500 mg compresse LR 800 mg</i>	Brufen... Arfen Brufen

(continua)

IBUPROFENE (segue)	<i>bustine 400 mg gocce 200 mg/mL (25 gtt = 200 mg) supposte e bustine (granulato) 600 mg fiale im 400 mg/3 mL fiale ev 10 mg/2 mL</i>	Faspic Moment 200 Brufen... Arfen Pedia
INDOMETACINA	<i>capsule 25 mg o 50 mg supposte 50 mg o 100 mg fiale im/ev 50 mg (polvere) + solvente 2 mL</i>	Indoxen, Metacen Indoxen, Metacen Liometacen
KETOPROFENE	<i>compresse 25 mg capsule 50 mg e 100 mg capsule a lento rilascio 200 mg supposte 100 mg fiale im, fiale ev 100 mg (polvere)</i>	Toprek generico... generico... Orudis, Flexen, Ibifen... generico...
KETOPROFENE LISINA	<i>capsule a lento rilascio 320 mg bustine bipartite 80 mg supposte 30 mg, 60 mg, 160 mg gocce 80 mg/mL (1 goccia = 4 mg) fiale im 160 mg (polvere) + solvente 5 mL</i>	Artrosilene, Zepelindue Oki, Zepelindue Oki, Zepelindue Oki Artrosilene, Oki
KETOROLAC	<i>compresse 10 mg, gocce 20 mg/mL (1 mg/gtt) fiale im/ev 30 mg/1 mL (soluzione)</i>	Tora-Dol, Lixidol Tora-Dol, Lixidol
LISINA ACETILSALICILATO	<i>granuli in bustina 0,5 g[Ⓢ], 1 g[Ⓢ] granuli in bustina pediatrici 200 mg[Ⓢ] fiale im/ev 0,5 g[Ⓢ], 1 g[Ⓢ] (polvere) + solv.</i>	Flectadol, Aspegic, Quinton Flectadol Flectadol, Aspegic, Quinton
LORNOXICAM	<i>compresse e bustine 8 mg fiale ev/im 8 mg (polvere) + solv</i>	Noxon Noxon
LUMIRACOXIB[Ⓢ]	<i>compresse 100, 200 e 400 mg</i>	Prexige [Ⓢ] (Novartis)
MORNIFLUMATO	<i>compresse 350 mg, 700 mg bustine 350 mg sospensione 35 mg/mL supposte 285 mg, 500 mg</i>	Morniflu, Flomax Morniflu, Flomax Morniflu Niflam
MELOXICAM[Ⓢ]	<i>compresse 7,5 mg, 15 mg (divisibili) supposte 15 g fiale im 15 mg/1,5 mL</i>	Leutrol, Mobic Leutrol, Mobic Leutrol, Mobic
NABUMETONE[Ⓢ]	<i>confetti e bustine 1 g</i>	Nabuser, Relifex
NAPROXENE	<i>compresse 500 mg compresse e supposte 250 mg, 500 mg compresse e granuli in bustina 375 mg compresse a lento rilascio 750 mg sospensione orale pediatrica 25 mg/mL</i>	generico... Xenar, Naprosyn Xenar Xenar RC, Naprosyn 24 Xenar
NAPROXENE SODICO	<i>fiale im 275 mg, 550 mg (polvere) + solv. capsule 275 mg compresse 550 mg bustine e supposte 550 mg</i>	Axer Alfa Synflex Synflex, Axer alfa Synflex forte (continua)

NIMESULIDE [Ⓐ]	<i>compresse e bustine 100 mg bustine 50 mg supposte 200 mg</i>	generico, Aulin, Mesulid... Aulin, Mesulid... Aulin, Mesulid...
OXAPROZIN	<i>compresse 600 mg</i>	Walix
PARECOXIB [Ⓑ]	<i>fiale im/ev 40 mg (polvere) + solv. 2 mL</i>	Dynastat, Rayzon, Xapit
PIROXICAM	<i>capsule* e supposte 20 mg compresse solubili 20 mg compresse sublinguali 20 mg fiale im 20 mg/1 mL (soluzione) compresse, bustine e supposte 20 mg</i>	*generico, Feldene... Feldene Sol Feldene Fast generico, Feldene... Brexin, Cicladol
in ciclodestrina		
PROGLUMETACINA	<i>capsule 150 mg compresse 300 mg supposte 200 mg</i>	Afloxan, Proxil Afloxan, Proxil Afloxan, Proxil
SULINDAC	<i>compresse 200 mg compresse 100 mg</i>	Clinoril, Sulen, Sulic Lyndak
TENOXICAM	<i>compresse, supposte, bustine 20 mg fiale im/ev 20 mg (polvere) + solvente 2 mL</i>	Tilcotil, Dolmen, Rexalgan Tilcotil, Dolmen, Rexalgan
TOLMETINA	<i>capsule 400 mg</i>	Tolectin

[Ⓐ] Farmaco moderatamente COX-2 selettivo. [Ⓑ] Farmaco altamente COX-2 selettivo. [Ⓒ] Dose espressa come acido acetilsalicilico (0,5 g di acido acetilsalicilico si liberano da 0,9 g di acetilsalicilato di lisina).

Dosaggio

Per un effetto analgesico e antinfiammatorio ottimale nelle patologie acute (dolore emicranico, post-chirurgico o post-traumatico; colica biliare o urinaria; attacco acuto di gotta...) è consigliabile adottare inizialmente la dose più elevata. Al contrario nei trattamenti di lungo termine dei dolori persistenti (per esempio in ambito oncologico) o delle malattie infiammatorie croniche (per esempio in ambito reumatologico) è preferibile iniziare con le dosi minori ed effettuare incrementi graduali fino a raggiungere l'effetto desiderato; successivamente la posologia di mantenimento può essere fissata al valore più basso in grado di assicurare una soddisfacente risposta clinica.

I dosaggi riportati di seguito sono adatti al trattamento dei pazienti adulti di età fino a 65 anni con normale funzionalità renale ed epatica. Per i soggetti di peso corporeo <50 kg è consigliabile applicare una riduzione del 30-50% su tutti i valori riportati. Eventuali variazioni posologiche richieste per i pazienti più anziani o affetti da insufficienza renale o epatica sono indicate nei paragrafi successivi.

ADULTI	via	singola dose media efficace	intervallo di somministrazione	dose massima giornaliera
Aceclofenac	os/im	150 mg	8-12 h	300 mg
Acemetacina	os	30-60 mg	8-12 h	180 mg [Ⓐ]
Acido acetilsalicilico	os	0,5-1 g [Ⓑ]	4-6 h	4 g
Acido niflumico	os	250 mg	8 h	750 mg
Acido meclofenamico	os	100 mg	6-8 h	400 mg
Acido mefenamico	os	250-500 mg [Ⓒ]	6-8 h	1250 mg

(continua)

<i>(segue)</i>	via	singola dose media efficace	intervallo di somministrazione	dose massima giornaliera
Acido tiaprofenico	os	300 mg	12 h	600 mg
Amtolmetina guacil	os	600 mg	12-24 h	1200 mg
Celecoxib	os	200-400 mg	12-24 h	400 mg
Clinoxicam	os	15-30 mg	12-24 h	60 mg
Desketoprofene	os	25-37,5 mg	8 h	150 mg
Dexibuprofene	os	300 mg	8 h	1,2 g
Diacerelna	os	50 mg [Ⓢ]	12 h	150 mg
Diclofenac	os	50-100 mg	8-24 h [Ⓢ]	200 mg
	im	75 mg, ripetibile dopo 30'	12 h	150 mg
Diflunisal	os/im/ev	0,5-1 g [Ⓢ]	8-24 h	1,5 g
Droxycam	os	20 mg	12-24 h	20 mg
Etodolac	os	200-400 mg	6-12 h	1200 mg [Ⓢ]
Etoricoxib	os	90-120 mg	24 h	120 mg
Fenoprofene	os	200-600 mg	4-8 h	3,6 g
Fentiazac	os	100-200 mg	8-12 h	600 mg
Flurbiprofene	os/pr/im	50-100 mg	6-24 h [Ⓢ]	300 mg [Ⓢ]
Ibuprofene	os	300-600 mg	8-24 h [Ⓢ]	2400 mg [Ⓢ]
Indometacina	os/pr	50-100 mg	8-12 h	200 mg [Ⓢ]
	im/ev	50 mg	12 h	100 mg
Lisina acetilsalicilato [Ⓢ]	os/im/ev	0,5-1 g [Ⓢ]	4-6 h	4 g
Lornoxicam	os	8-16 mg	12 h	16 mg [Ⓢ]
	im/ev	8 mg	12 h	8 mg/8 h
Lumiracoxib	os	200-400 mg	24 h	800 mg
Ketoprofene	os/im/ev	50-75 mg	8-24 h [Ⓢ]	300 mg
	pr	100 mg	8-12 h	300 mg
Ketoprofene lisina	os/im	80-160 mg	8-24 h [Ⓢ]	320 mg
	pr	160 mg	8-12 h	480 mg
Ketorolac	os	10-20 mg	4-6 h [Ⓢ]	60 mg
	ev/im	30 mg ev o 30-60 mg im	6 h [Ⓢ]	90-120 mg
Meloxicam	os/pr	7,5-15 mg	24 h	15 mg
Morniflumato	os/pr	700 mg	12 h	1400 mg
Nabumetone	os	1 g	12-24 h	2 g
Naproxene	os/im	250-500 mg [Ⓢ]	6-24 h [Ⓢ]	1500 mg

(continua)

(segue)	via	singola dose media efficace	intervallo di somministrazione	dose massima giornaliera
Naproxene sodico	os/im	275-550 mg [ⓐ]	8-12 h	1650 mg
Nimesulide	os	100 mg	12 h	200 mg
	pr	200 mg	12 h	400 mg
Oxaprozina	os	600-1200 mg	12-24 h	1,8 g o 26 mg/kg
Parecoxib	im/ev	40 mg	6-12 h	80 mg
Piroxicam	os/im	20 mg [ⓑ]	24 h	20 mg [ⓑ]
Progumetacina	os/pr	150 mg	8-12 h	600 mg
Sulindac	os	100-200 mg	12-24 h	400 mg
Tenoxicam	os/im/ev	20 mg [ⓑ]	24 h	20 mg [ⓑ]
Tolmetina	os	200-400 mg	6-8 h	1800 mg

Dosi standard impiegate a scopo analgesico, antinfiammatorio e antipiretico negli adulti di età <65 anni con normale funzionalità renale ed epatica (per i soggetti di peso <50 kg applicare riduzioni del 30-50%).

- ⓐ Dosi fino a 600 mg/die sono state impiegate per gli attacchi acuti di gotta senza rilevanti effetti indesiderati.
- ⓑ Nei trattamenti continuativi in ambito reumatologico si persegue spesso l'obiettivo di mantenere la salicilemia entro i limiti di 20-30 mg/dL prima della somministrazione mattutina.
- ⓐ È consigliabile impiegare sempre la dose maggiore per la prima somministrazione di inizio trattamento.
- ⓑ In virtù del peculiare meccanismo d'azione, diacereina è priva di effetto analgesico immediato, e una singola dose risulta quindi del tutto inefficace sotto questo aspetto (l'impiego clinico è limitato al trattamento di fondo dell'artrosi). Nei pazienti con insufficienza renale la dose ordinaria va ridotta del 50%.
- ⓐ Secondo la formulazione: *regolare*: q8 h; *lento rilascio da 75 mg*: q12 h; *lento rilascio da 100 o 150 mg*: q24 h.
- ⓑ È consigliabile impiegare la dose da 1 g solo come dose di carico iniziale.
- ⓐ Per i pazienti di peso <60 kg non più di 20 mg/kg.
- ⓑ Secondo la formulazione: *regolare*: q6 h la dose più bassa; q12 h la dose più elevata; *a lento rilascio*: q24 h.
- ⓐ Fino a 400 mg/die per alcuni giorni in casi selezionati (attacco di artrite gottosa, spalla dolorosa acuta...).
- ⓑ Secondo la formulazione: *regolare*: q8-12 h; *a lento rilascio*: q12-24 h.
- ⓐ Dosi superiori non sono generalmente più efficaci, benché in un'esigua minoranza di pazienti con artrite reumatoide possa a volte risultare utile salire fino a 3200 mg.
- ⓑ Dosi superiori sono raramente utili, benché siano state occasionalmente impiegate durante il primo giorno di terapia nei pazienti più impegnativi (fino a 600 mg).
- ⓐ Dosi espresse in termini di acido acetilsalicilico, sulla base della considerazione che 900 mg di acetilsalicilato di lisina liberano nell'organismo 500 mg di acido acetilsalicilico.
- ⓑ Una dose doppia può essere assunta, se necessario, nelle prime 24 h di terapia.
- ⓐ Secondo la formulazione: *regolare* (incluse le fiale im/ev): q8 h; *lento rilascio* da 320 mg: q24 h.
- ⓑ Trattamenti di durata superiore a 5 giorni (consecutivi) non sono generalmente raccomandati.
- ⓐ Fino a 40 mg per i primi due giorni di terapia in casi selezionati (artrite acuta gottosa, spalla dolorosa acuta...).

BAMBINI	via	dose media efficace	dose giornaliera massima
Acemetacina	os	1,5-2 mg/kg/12 h	90 mg nei bambini di peso <40 kg
Acido acetilsalicilico	os	10-15 mg/kg/4-8 h, ai pasti [ⓐ]	100 mg/kg (al massimo 4 g) [ⓐ]
Diclofenac	os/pr	0,5-1 mg/kg/8-12 h	4 mg/kg, o 150 mg totali
	im	1,5 mg/kg	2 mg/kg, o 75 mg totali

(continua)

(segue)	via	dose media efficace	dose giornaliera massima
Ibuprofene	os	5-10 mg/kg/6-8 h [Ⓞ]	500 mg nei bambini di peso <30 kg
Indometacina	os	1-2 mg/kg/die, q6-8 h	3 mg/kg, o 150 mg totali
	ev	0,35 mg/kg/6 h	
Ketoprofene lisina	os	1-2 mg/kg/8 h	240 mg nei bambini di peso <45 kg
	pr	3 mg/kg/8-12 h	320 mg nei bambini di peso <45 kg
Ketorolac	ev/im/os	0,5 mg/kg/12-24 h	1,5 mg/kg
Lisina acetilsalicilato [ⓐ]	os	5-20 mg/kg/6-8 h [Ⓐ]	100 mg/kg o 4 g totali [Ⓐ]
Mornifumato	os	17,5 mg/kg/die, q12 h	
Nabumetone	os	30 mg/kg/24 h	
Naproxene	os	5-7,5 mg/kg/12 h	20 mg/kg (q8-12 h), o 750 mg totali
Nimesulide	os	2,5 mg/kg/12 h	200 mg
Oxaprozina	os	10-20 mg/kg/24 h	20 mg/kg/24 h
Piroxicam [ⓐ]	os	0,4 mg/kg/24 h	0,6 mg/kg
Sulindac	os	2 mg/kg/12 h	300 mg totali
Tolmetina	os	20 mg/kg/die, q6-8 h	30 mg/kg, o 1,6 g totali

Dosi comunemente impiegate a scopo analgesico, antinfiammatorio e antipiretico nei bambini (età < 12 anni) con normale funzionalità renale ed epatica (eventuali variazioni posologiche richieste per i pazienti affetti da insufficienza renale o epatica sono riportate nei paragrafi successivi).

- [Ⓐ] L'acido acetilsalicilico è indicato solo nel trattamento dell'artrite cronica giovanile. La dose va aggiustata in modo da ottenere una salicilemia intorno a 20-25 mg/dL 2 h dopo l'assunzione mattutina. In relazione al progressivo aumento dell'emivita del farmaco (fino a 16-20 h) nel trattamento prolungato a dosi elevate, dopo i primi 5-7 giorni di terapia la dose giornaliera può essere frazionata in 3 sole prese giornaliere, evitando la dose notturna.
- [Ⓢ] Dosi riferite alla formulazione in compresse; vanno aumentate del 25% circa se si utilizzano formulazioni liquide (fino a 15 mg/kg/8 h), in relazione alla diversa biodisponibilità orale. Le dosi più elevate si rendono necessarie soprattutto per l'artrite cronica giovanile.
- [ⓐ] Dosi espresse in termini di acido acetilsalicilico, sulla base della considerazione che 900 mg di acetilsalicilato di lisina liberano nell'organismo 500 mg di acido acetilsalicilico.
- [Ⓞ] Non indicato per bambini di età <6 anni.

Avvertenze generali

- ▶ L'attuazione di manovre diagnostiche o terapeutiche minimamente invasive (endoscopia del tratto digestivo superiore o inferiore, con o senza biopsia, colangiopancreatografia retrograda endoscopica con eventuale posizionamento di stent, ma senza sfinterotomia, endoscopia vescicale, artrocentesi, infiltrazioni intraarticolari, iniezioni o aspirazioni in tessuti molli...) è associata a una frequenza di complicazioni emorragiche quasi trascurabile e quindi non richiede la sospensione dei FANS dotati di effetto antiaggregante piastrinico clinicamente rilevante (acido acetilsalicilico e naproxene ad alte dosi; per ulteriori dettagli vedi *Meccanismo d'azione*). Nella maggior parte dei casi ciò vale anche per le procedure terapeutiche endoscopiche a più alto rischio di sanguinamento (polipectomie, sfinterotomia, ablazione mucosa, laser-terapia, sclerosi o legatura di varici esofagee, inserimento o rimozione di cateteri epidurali o subaracnoidei...).
- ▶ In considerazione della significativa frequenza di epatotossicità subclinica da *diclofenac* è consigliabile un controllo mensile dei livelli sierici di aminotransferasi durante i primi 6 mesi di terapia.

Controindicazioni

- ▶ *Infezioni virali nel bambino*: pericolo di sindrome di Reye (soprattutto con acido acetilsalicilico).
- ▶ *Condizioni cliniche associate a perfusione renale fortemente prostaglandino-dipendente* [clearance della creatinina <25 mL/min, terapia diuretica intensiva]: alto rischio di insufficienza renale acuta.
- ▶ *Recente by-pass coronarico*: i FANS altamente COX-2 selettivi possono aumentare il rischio di eventi ischemici miocardici e cerebrali, e di tromboembolie venose.
- ▶ *Epilessia*: indometacina può precipitare le crisi per riduzione della soglia convulsiva.
- ▶ *Morbo di Parkinson*: indometacina può peggiorare i sintomi.
- ▶ *Proctite o colite ulcerosa*: assunta per via rettale, indometacina può peggiorare le lesioni intestinali.
- ▶ *Allergia ai sulfonamidi*: possibile ipersensibilità crociata con celecoxib, valdecoxib e parecoxib.

Situazioni cliniche che richiedono particolari cautele

- ▶ *Insufficienza renale, disfunzione epatica, età avanzata* (oltre 65 anni): le variazioni della cinetica di eliminazione dei FANS conseguenti a insufficienza funzionale di uno o entrambi gli organi emuntori possono provocare un'eccessiva esposizione organismica ai composti parentali e/o ai relativi metaboliti attivi, fino a livelli potenzialmente tossici. Il trattamento va quindi condotto sotto stretta osservazione, ed eventualmente a dosi ridotte rispetto all'ordinario:

	nessuna variazione posologica	riduzione della dose ordinaria
insufficienza renale	acido mefenamico; acido meclofenamico; diclofenac; celecoxib; etodolac; etoricoxib, ibuprofene; indometacina; lornoxicam; lumiracoxib; meloxicam; nabumetone; piroxicam, parecoxib; sulindac; tenoxicam	acido tiaprofenico (–50%) ^A ; acido acetilsalicilico (–50%); desketoprofene (–50%) ^A ; diacereina (–50%); diflunisal (–50%) ^A ^B ; fenopropene (–50%) ^A ^B ; flurbiprofene (–30%) ^B ^C ; ketoprofene (–50%) ^A ; ketorolac (–50%) ^A ^B ; naproxene (–25%) ^B ^C ; nimesulide (–25-50%) ^B ; oxaprozin (–25-66%) ^B ^C ^D ; tolmetina (–50%)
insufficienza epatica (Child ≥ 7)	acemetacina; acido acetilsalicilico; diacereina; diclofenac; diflunisal; etodolac; ketorolac; lumiracoxib (Child 7-9); meloxicam; tenoxicam	aceclofenac (–50%); celecoxib (–50%); flurbiprofene (–50%); ibuprofene (–33%); desketoprofene (–50%) ^B ; etoricoxib (–75%); ketoprofene (–50%) ^B ; lornoxicam (–50%); nabumetone (–50%); naproxene (–50%); nimesulide (–80%) ^B ; oxaprozin (–25-50%) ^B ^D ; piroxicam (–25%); parecoxib (–50%) ^B ; sulindac (–50-75%)
anziani (età ≥ 65 anni)	acemetacina; acido tiaprofenico; celecoxib; diacereina; diclofenac; diflunisal, etodolac; fenopropene, flurbiprofene; lornoxicam; meloxicam; nimesulide; oxaprozin; parecoxib; tenoxicam, tolmetina	acido acetilsalicilico (–25-50); desketoprofene (–50%); ibuprofene (–0-25%); indometacina (–0-25%); ketoprofene (–50%); ketorolac (–50%); nabumetone (–50%); naproxene (–25-50%) ^B ; piroxicam (–25%); sulindac (–50%) ^B

Variazioni di dosaggio proposte per pazienti anziani (età ≥ 65 anni) o con disfunzione epatica moderata o grave (punteggio Child ≥ 7) o insufficienza renale (Cr_{Cl} < 20-30 mL/min).

- ^A La riduzione posologica è suggerita in considerazione della ridotta velocità di eliminazione dei coniugati glucuronici (presenti nel plasma in equilibrio dinamico con la molecola parentale, in cui sono riconvertibili).
- ^B Solo per valori di clearance della creatinina < 10 mL/min.
- ^C La riduzione posologica è suggerita per l'accumulo plasmatico del metabolita attivo.
- ^D Il produttore sconsiglia l'utilizzo in pazienti con creatininemia > 5 mg/dL, o clearance della creatinina < 20 mL/min, per il consistente rischio di significativo deterioramento della funzionalità renale.
- ^E La riduzione posologica è suggerita in considerazione dell'aumento della frazione plasmatica libera di farmaco.
- ^F La riduzione maggiore va applicata in caso di albuminemia < 3,5 g/dL.
- ^G L'impiego del farmaco andrebbe tuttavia evitato in considerazione della possibile epatotossicità.

► *Ulcera peptica attuale o pregressa*: rischio di riattivazione con sanguinamento (specialmente nel primo mese di terapia). La somministrazione di FANS è consentita sotto stretto controllo clinico, previa istituzione di un'adeguata gastro/duodeno-protezione farmacologica (preferibilmente con inibitori della pompa protonica) ed eradicazione di *H. pylori*. Andrebbero inoltre prudenzialmente preferiti gli agenti maggiormente COX-2 selettivi.

► *Condizioni cliniche potenzialmente aggravabili dall'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta dai FANS*^❶: • disturbi emocoagulativi congeniti o acquisiti (compresa l'insufficienza epatica avanzata); • piastrinopenie e piastrinopatie di ogni natura; • lesioni sanguinanti o ad alto rischio di sanguinamento in sedi anatomiche difficilmente accessibili: ulcere gastrointestinali, varici esofagee, emorragia intracranica, ferite chirurgiche con attitudine al sanguinamento; • imminente intervento chirurgico maggiore^❷.

^❶ Probabilmente, alle comuni dosi terapeutiche, le molecole COX-2 selettive e gran parte di quelle non COX selettive (tranne acido acetilsalicilico e naproxene ad alte dosi) sono prive di effetti antiaggreganti piastrinici di rilievo pratico (per ulteriori dettagli vedi la sezione *Meccanismo d'azione*).

^❷ I FANS andrebbero prudenzialmente sospesi prima dell'intervento: acido acetilsalicilico 10-14 giorni prima; tutti gli altri FANS non COX-selettivi 24-48 h prima. Non sono necessarie precauzioni con le molecole altamente COX-2 selettive, completamente inattive sulle piastrine.

► *Condizioni cliniche predisponenti alle complicanze trombotiche da FANS*: • vasculopatia aterosclerotica sintomatica (precedenti manifestazioni ischemiche miocardiche o cerebrali; arteriopatia obliterante periferica...); • diabete mellito; • rischio di eventi cardiovascolari maggiori >10% a 10 anni^❸. In queste condizioni l'impiego di FANS, soprattutto ad alte dosi e/o per lunghi periodi (settimane o mesi), andrebbe preferibilmente evitato; se il trattamento è considerato indispensabile è preferibile ricorrere a naproxene (≤ 1 g/die), ibuprofene ($\leq 1,2$ g/die), o ASA, oppure associare al FANS in uso una tromboprolifassi con ASA a dosi antiaggreganti.

^❸ Il tasso di rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni viene stimato dalle tabelle di rischio relative alla popolazione cui appartiene il paziente. Per la popolazione italiana sono disponibili le *Carte di Rischio Cardiovascolare del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità*, esposte al sito www.cuore.iss.it. Per la popolazione americana sono disponibili le tabelle del *Framingham risk scoring*, presentate al sito www.nhlbi.nih.gov/chd e implementate in forma di calcolatore elettronico disponibile al sito www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol.

► *Condizioni cliniche associate a perfusione renale moderatamente prostaglandino-dipendente*: • insufficienza renale lieve-moderata (clearance della creatinina 25-65 mL/min o creatinemia >1,5 mg/mL); • stati di disidratazione; • disfunzione epatica avanzata (punteggio di Child-Pugh >7); • insufficienza cardiaca avanzata (classe NYHA III o IV); • concomitante terapia con diuretici.

I FANS possono deteriorare criticamente l'emodinamica renale, precipitando insufficienza renale acuta. Il trattamento va condotto sotto stretto controllo clinico (diuresi giornaliera) ed ematochimico (creatinemia, azotemia, uricemia, elettroliti). Eventuali stati di ipovolemia vanno possibilmente corretti prima di iniziare le somministrazioni.

► *Condizioni cliniche potenzialmente aggravate dall'effetto idro/sodio-ritentivo dei FANS* (insufficienza cardiaca, insufficienza renale, ipertensione arteriosa, sindromi epilettiche): il trattamento va condotto sotto stretto controllo clinico (compenso cardiocircolatorio, pressione arteriosa, diuresi...).

► *Malattia infiammatoria cronica intestinale* (morbo di Crohn e rettocolite ulcerosa): i FANS possono indurre la riacutizzazione; andrebbero quindi possibilmente evitati.

► *Psoriasi*: alcuni FANS possono occasionalmente indurre la riacutizzazione delle lesioni cutanee.

► *Asma bronchiale*: in media il 4-11% dei pazienti asmatici mostra un'iperreattività respiratoria ai FANS (cosiddetta "sindrome respiratoria FANS-sensibile"); molti di essi presentano un'oculorino-sinusite cronica e/o poliposi nasale (non necessariamente manifeste), e virtualmente tutti sviluppano crisi broncospastiche di variabile gravità (spesso severe) dopo assunzione di diversi FANS non COX-selettivi. L'impiego di questi farmaci andrebbe quindi considerato con cautela nei pazienti asmatici che non ne facciano già abitualmente uso. In particolare la prima dose ("dose test") andrebbe somministrata sotto diretto controllo medico, in ambienti attrezzati per le emergenze

cardio-respiratorie (soprattutto se il paziente è portatore noto di oculo-rino-sinusite cronica e/o poliposi nasale). Queste misure non sono generalmente necessarie con gli agenti COX-2 selettivi, quali celecoxib, meloxicam, nabumetone o nimesulide (vedi anche il paragrafo successivo).

► **Precedenti reazioni di intolleranza a FANS:**

– *precedenti reazioni “pseudoallergiche”*: nei pazienti con asma bronchiale o/e orticaria/angioedema cronico che sviluppano riacutizzazioni della malattia dopo assunzione di un FANS (cosiddetta “sindrome respiratoria o orticaria FANS-sensibile”) esiste un’elevata probabilità di reazioni crociate potenzialmente severe in caso di esposizione ad altri COX-inibitori non selettivi. In questi individui le reazioni simil-allergiche ai FANS non sono immunomediate; piuttosto dipendono da deplezione delle quote tissutali di PGE₂, sostanza prodotta dalla COX-1, fisiologicamente coinvolta nel controllo della sintesi di leucotrieni e della degranolazione dei mastociti e dei granulociti eosinofili (“pseudoallergia”). Fuori da questo particolare contesto clinico la reattività crociata tra FANS è immunomediata e costituisce un’eventualità molto più rara (ne sono esempio i soggetti con reazioni anafilattiche sistemiche a un singolo FANS).

Le procedure di “desensibilizzazione” a un FANS (in genere si impiega ASA^❶) consentono di rendere tollerante virtualmente ogni paziente con asma FANS-sensibile anche a tutti gli altri FANS e di migliorare consistentemente l’andamento della malattia respiratoria di base (asma, rinosinusite cronica e poliposi nasale). Al contrario i pazienti con orticaria/angioedema cronico sono generalmente più difficili da desensibilizzare (le maggiori probabilità di successo si hanno in quelli che non hanno mai presentato riacutizzazioni di malattia indipendenti dall’esposizione a FANS)^❷. La tolleranza ai FANS acquisita con la “desensibilizzazione” dura mediamente 2-5 giorni, cosicché, la sua persistenza a tempo indefinito richiede l’assunzione continuativa di un’opportuna dose giornaliera di mantenimento. Nella maggioranza dei casi, comunque, i soggetti “pseudoallergici” ai FANS tradizionali possono assumere gli agenti COX-2 selettivi (per esempio celecoxib, meloxicam, nabumetone o nimesulide) senza conseguenze respiratorie o cutanee di rilievo (85-90%), o sviluppando reazioni di entità lieve o moderata (2-10%), per lo più limitate alla cute (orticaria/angioedema) e facilmente controllabili con agenti anti-leucotrienici o con corticosteroidi. Anche con questi farmaci, peraltro, è consigliabile assumere la prima dose sotto diretto controllo medico;

– *precedenti reazioni allergiche vere (immunomediate) a un FANS* (reazioni anafilattiche sistemiche, broncospasmo acuto, orticaria/angioedema acuto, meningite asettica, polmonite da ipersensibilità). I soggetti allergici a un singolo FANS possono in genere assumere FANS strutturalmente differenti senza reazioni avverse. Pertanto, in presenza di elementi clinici suggestivi di vera allergia a un FANS^❸, i pazienti che necessitano di un trattamento antinfiammatorio possono ricorrere a un FANS alternativo (COX-selettivo o meno), semplicemente adottando la precauzione di assumere la prima dose per via orale e sotto il diretto controllo del medico. Va comunque rilevato che questo approccio non è applicabile ai pazienti allergici all’ASA candidati ad assumere il farmaco a scopo antiaggregante, poiché nessun FANS ha efficacia paragonabile all’ASA per questa indicazione. In simili circostanze si può considerare l’impiego di agenti antiaggreganti di diversa classe, oppure si può tentare una desensibilizzazione all’ASA, sotto controllo medico, elettrocardiografico e pressorio continuo, in ambienti attrezzati per le emergenze cardio-respiratorie^❹.

❶ Somministrare per via orale dosi crescenti di ASA da 1 a 400-650 mg nell’arco di 2-3 giorni (a intervalli di 4-6 h). La premedicazione con un inibitore leucotrienico può ridurre in rischio di reazioni avverse serie.

❷ Somministrare per via orale dosi crescenti di ASA a intervalli di 20’-30’: 0,1 mg; 0,3 mg; 1 mg; 3 mg; 10 mg; 20 mg; 40 mg; 81 mg; ed eventualmente 162 mg e 325 mg (a seconda della dose giornaliera programmata per la successiva terapia di mantenimento).

❸ Gli elementi clinici suggestivi di vera allergia ai FANS (piuttosto che di sindrome respiratoria o orticaria “FANS-sensibile”) sono i seguenti: • reattività verso un solo FANS (il paziente è stato in grado di assumere almeno un altro FANS senza conseguenze dopo l’originaria reazione); • nessun precedente noto di asma bronchiale, orticaria cronica, oculo-rino-sinusite cronica o poliposi nasale; • reazione anafilattica sistemica (la “pseudo-allergia” ai FANS si manifesta solo con reazioni respiratorie e/o cutanee); • positività dei test epicutanei o dei RAST a un solo FANS.

Profilo di tossicità di classe (effetti comuni ai FANS)

❑ **Effetti gastroenterici:** tutti i FANS esplicano una tossicità dose-dipendente per la mucosa gastro-intestinale. A parità di effetti analgesici e antiflogistici, in ordine di lesività crescente: celecoxib, lumiracoxib, etoricoxib e parecoxib/valdecoxib; nabumetone, nimesulide, meloxicam ed etodolac; ibuprofene; diclofenac, fenoprofene, oxaprozin; sulindac e diflunisal; acido acetilsalicilico, indometacina, naproxene e tolmetin; ketorolac, ketoprofene e piroxicam. Globalmente, per dosi medie, l'incidenza annua di sanguinamento manifesto o perforazione gastroenterica in corso di terapia con FANS si aggira intorno a 0,3-4%, con rischio relativo (r.r.) pari a 3-6. Alcuni fattori sono tuttavia in grado di modificare questo valore: *a)* precedente ulcera peptica complicata (r.r. 13-17) o non complicata (r.r. 6); *b)* età: <60 anni (r.r. 2,5); >60-70 anni (r.r. 3-13); *c)* sesso femminile (r.r. 1,2 rispetto al maschile); *d)* fumo di sigaretta (r.r. 7); *e)* dose: elevata (r.r. 7); bassa (r.r. 2,6); *f)* primo mese di trattamento (r.r. 8), secondo e terzo mese (r.r. 3,3), oltre il quarto mese (r.r. 2); *g)* durata del trattamento: meno di sei mesi (r.r. 4); oltre sei mesi (r.r. 6,5); *h)* associazione ad altri farmaci: cortisonici (r.r. 2-3); anticoagulanti (r.r. 7); inibitori di pompa protonica (r.r. 0,2); altri FANS a dosi piene o ASA (anche a basse dosi) (r.r. 9); *i)* etilismo (r.r. 7); *l)* infezione da *H. pylori* (r.r. 3,5). Le più comuni lesioni anatomiche provocate dai FANS sono le erosioni mucose gastro-duodenali (20-40%) e le ulcere gastro-duodenali (15-20%) o digiuno-ileali (20-65%); se localizzate all'ileo terminale sono molto simili endoscopicamente a quelle del morbo di Crohn, con le relative complicanze: soprattutto perforazioni e stenosi cicatriziali nelle localizzazioni alte e stenosi concentriche "a diaframma" (fino a 100 per paziente) nelle localizzazioni digiuno-ileali. Le più comuni manifestazioni cliniche di gastroenterotossicità da FANS sono: *a)* sindrome dispeptica (15-25%; r.r. 1,5-2,0): talora grave (2%), ma non predittiva del rischio di sviluppare lesioni alle mucose enteriche; *b)* ematemesi e/o melena da sanguinamento acuto; *c)* anemia sideropenica da sanguinamento cronico (talora di difficile identificazione per la scarsa sensibilità del test al guaiaco nel rivelare perdite ematiche fecali inferiori a 10 mL/die); *d)* edemi da ipoalbuminemia, per perdita di proteine attraverso le mucose intestinali danneggiate (fino all'equivalente di 30-300 mL di siero/die); *e)* dolori addominali: a carattere urente o gravativo, da ulcera o erosione mucosa, o a carattere colico (spesso post-prandiale) da stenosi cicatriziale. ❑ **Effetti epatici e pancreatici:** *a)* aumento dei livelli plasmatici di aminotransferasi (oltre 3 volte i limiti di norma nell'1% dei casi), fosfatasi alcalina, γ GT, bilirubina (3%). L'ipertransaminasemia asintomatica è spesso transitoria; pertanto, in forma lieve (valori di ALT fino a 2-3 volte i limiti di norma), non costituisce di per sé motivo di interruzione del trattamento; *b)* epatite (rara); *c)* pancreatite (rara). ❑ **Effetti uro-nefrologici** (5%): dipendono in gran parte dalle perturbazioni emodinamiche intrarenali conseguenti alla ridotta sintesi locale di prostaglandine vaso-attive: *a)* insufficienza renale acuta: è comune, soprattutto coi FANS a lunga emivita di eliminazione (>4 h), ma quasi esclusiva dei pazienti con perfusione ematica renale fortemente prostaglandino-dipendente, per ipovolemia (da disidratazione, uso di diuretici, grave disfunzione epatica, grave insufficienza cardiaca), o per avanzata ostruzione del circolo arterioso renale (anziani aterosclerotici). Condiziona incrementi variabili dei livelli plasmatici di creatinina, urea, acido urico e potassio, in genere spontaneamente reversibili entro 3-5 giorni dalla sospensione dei FANS; *b)* aumento della potassiemia: frequente e potenzialmente in grado di determinare iperkaliemia (fino a 45% dei pazienti ospedalizzati); dipende da inibizione della secrezione prostaglandino-mediata di renina; *c)* sindrome nefrosica; *d)* nefrite interstiziale acuta con possibile necrosi papillare: generalmente su base allergica; *e)* nefrite interstiziale cronica ("nefropatia da analgesici"): compare in genere dopo oltre 3-5 anni di terapia con FANS, soprattutto se combinati tra loro. Si manifesta clinicamente in forma di anomalie urinarie asintomatiche, acidosi tubulare renale e insufficienza renale lentamente progressiva (r.r. intorno a 7). Nei casi sospetti la diagnosi può essere definita dalla TAC renale senza mezzo di contrasto, che evidenzia tipiche calcificazioni delle papille renali nella quasi totalità dei casi, anche in fase relativamente precoce (creatininemia 1,5-4 mg/dL); *f)* cistite; *g)* ritenzione idrica ed edemi: dose-dipendente (2-9%). ❑ **Effetti cardiovascolari** (10%): *a)* aumento dei valori di pressione arteriosa (in media di 5 mmHg); *b)* antagonismo degli effetti dei farmaci antipertensivi (specialmente dei β -bloccanti); *c)* scompenso cardiaco: raro nella popolazione generale (r.r. 1,08), diviene più frequente nei soggetti con sottostante insufficienza cardiaca (r.r. 1,2-2,1), soprattutto in presenza di diabete mellito, ipertensione arteriosa o insufficienza renale;

d) accidenti vascolari trombotici (infarto miocardico, infarto cerebrale): si osserva in caso di assunzione continuativa prolungata (settimane o mesi), soprattutto nei pazienti con fattori di rischio vascolare, sia con le molecole altamente COX-2 selettive che con quelle non COX-selettive (incidenza 1,24-1,3 casi per 100 pazienti/anno; r.r. 1,5-2;).

❑ **Effetti cutanei:** *a*) eruzioni cutanee; *b*) fotosensibilità; *c*) orticaria e/o angioedema; *d*) necrolisi epidermica tossica: molto rara, è stata segnalata con piroxicam, valdecoxib, celecoxib e vari altri FANS, specialmente nel primo mese di terapia; *e*) dermatite esfoliativa; *f*) pemfigo.

❑ **Effetti neurologici:** *a*) cefalea; *b*) tinnito; *c*) sonnolenza; *d*) insonnia; *e*) disturbi della visione (offuscamento visivo, difetti campimetrici, cecità) e della percezione dei colori: reversibili; *f*) ambliopia; *g*) meningite asettica (rara): si osserva soprattutto con ibuprofene; in minore misura con naproxene, ketoprofene, sulindac, tolmetin, diclofenac, specialmente (benché non esclusivamente) nei pazienti con lupus eritematoso sistemico o altre connettiviti (per esempio connettivite mista).

❑ **Disturbi psichici:** rari ma potenzialmente seri, interessano soprattutto i soggetti anziani e le donne nel periodo post-parto; compaiono in genere entro 24 h dall'inizio del trattamento: *a*) depressione psichica; *b*) letargia; *c*) labilità emotiva; *d*) amnesia; *e*) confusione mentale; *f*) disforia; *g*) ansia; *h*) attacchi di panico; *i*) psicosi: senso di depersonalizzazione, allucinazioni, delirio (anche di tipo paranoico); *l*) mania o ipomania.

❑ **Trombosi ed emostasi:** *a*) inibizione *irreversibile* dell'aggregazione piastrinica TXA₂-mediata, con possibile allungamento del tempo di sanguinamento: si osserva esclusivamente con acido acetilsalicilico; *b*) inibizione *reversibile* dell'aggregazione piastrinica TXA₂-mediata: si osserva *in vitro* con tutti i FANS, tranne i salicilati non acetilati, i coxib, meloxicam e nabumetone; è tuttavia spesso clinicamente irrilevante a causa dell'usuale persistenza, *in vivo*, di un'attività COX-1 piastrinica residua (circa 10-20% del basale) sufficiente a produrre quote di TXA₂ in grado di sostenere reazioni di aggregazione pressoché normali; *c*) trombosi arteriose, con aumento del rischio di infarto miocardico e ictus cerebrale ischemico: sono possibili con tutti i FANS, soprattutto se impiegati alte dosi, e in particolare con le molecole COX-2 selettive, prive di effetto antiaggregante piastrinico (3 eventi per 1000 anni/paziente più del placebo).

❑ **Tossicità ematomidollare (3-4%):** *a*) anemia aplastica (rara): è stata riportata con ibuprofene, fenoprofene, naproxene, indometacina, piroxicam, tolmetin; *b*) trombocitopenia; *c*) agranulocitosi: rara (frequenza per milione di pazienti per settimana di trattamento: 0,06 con i salicilati, 0,4 con indometacina; *d*) eosinofilia; *e*) microangiopatia trombotica (rara): è stata osservata con diclofenac, ketorolac, nimesulide, piroxicam.

❑ **Alveolite eosinofila:** si manifesta con tosse, dispnea progressiva, febbre, eosinofilia periferica, opacità sfumate in sede subpleurica al radiogramma del torace e talora eruzioni cutanee (in genere a carattere maculopapuloso); è stata segnalata maggiormente con ibuprofene, naproxene e piroxicam.

❑ **Tossicità polmonare:** si osserva nei neonati prematuri trattati per pervietà del dotto arterioso: *a*) displasia broncopolmonare: (15-25%); *b*) emorragia polmonare.

❑ **Reazioni allergiche (2-3%):** eruzioni cutanee (1-2%), angioedema, febbre, epatite, meningite asettica, reazioni anafilattiche.

❑ **Altri effetti collaterali:** riduzione della frequenza di carcinomi del colon, della mammella e del polmone (si osserva nell'uso prolungato).

Profili di tossicità specifica (preferenziali o esclusivi di alcune molecole)

- ▶ **Acido acetilsalicilico:** *a*) inibizione irreversibile dell'aggregazione piastrinica TXA₂-mediata, con allungamento del tempo di sanguinamento (molto frequente); *b*) reazioni allergiche (0,2%): crisi asmatiche (0,18%), orticaria o angioedema (0,03%), epatite granulomatosa (rara); *c*) fotosensibilità; *d*) ipoacusia (0,5%): reversibile; *e*) aumento dei livelli plasmatici di aminotransferasi (fino al 45% dei bambini con artrite cronica giovanile trattati a dosi elevate); *f*) steatosi epatica acuta microvescicolare (sindrome di Reye): si osserva solo nei soggetti di età <15 anni con virus acute (specialmente varicella e influenza), in genere nei trattamenti a dosi >40 mg/kg/die. Le principali manifestazioni sono: anoressia, vomito, stupor, letargia, convulsioni, coma, ipoglicemia, acidosi metabolica, aumento dei livelli plasmatici di ALT e ammonio, allungamento del PT. L'ittero è lieve o assente. La mortalità si aggira intorno al 50%; *g*) possibile interferenza con le metodiche di dosaggio delle concentrazioni plasmatiche di acido 5-idrossindolacetico (valori falsamente negativi).
- ▶ **Acido tiaprofenico:** cistite (con disuria, pollachiuria, ematuria): richiede la sospensione del farmaco.
- ▶ **Diacereina:** diacereina riduce la produzione di IL-1, ma non inibisce la trombassano-ossidasi, la ciclo-ossigenasi, o la 5-lipo-ossigenasi. La sintesi di prostaglandine rimane inalterata a livello gastrico,

- piastrinico e renale, e pertanto nessuno dei tipici effetti indesiderati dei FANS acquisisce generalmente rilievo clinico. La più comune reazione avversa è la diarrea (37%), per lo più moderata e transitoria.
- ▶ **Diclofenac:** *a)* aumento dei livelli plasmatici di aminotransferasi (15%): oltre 3 volte i limiti di norma nell'1-4% dei casi, oltre 8 volte nell'1%, con quadro clinico di epatite conclamata nello 0,3%; *b)* disturbi neurologici (6,4%); *c)* trombocitopenia (0,1%); *d)* ascesso sterile in sede di inoculo intramuscolare.
 - ▶ **Dexibuprofene:** vedi *Ibuprofene*.
 - ▶ **Diffunisal:** riduzione dei livelli plasmatici di acido urico.
 - ▶ **Etodolac:** i metaboliti fenolici di etodolac possono rendere falsamente positivi i test per la ricerca dell'urobilinogeno e dei corpi chetonici nell'urina.
 - ▶ **Etoricoxib:** aumento dei livelli plasmatici di aminotransferasi: oltre 3 volte la norma nell'1% dei casi.
 - ▶ **Fenamati:** *a)* diarrea (15-25%); *b)* esantemi cutanei (5-15%).
 - ▶ **Fenoprofene:** tossicità renale: globalmente rara e generalmente reversibile con la sospensione del trattamento, ma apparentemente più frequente che con altri FANS: *a)* nefrite interstiziale acuta (<1%); *b)* sindrome nefrosica (<1%), spesso associata a marcata eosinofilia periferica (30% dei pazienti). La terapia corticosteroidica può essere considerata nei casi più gravi.
 - ▶ **Ibuprofene/dexibuprofene:** raramente, nei pazienti con lupus eritematoso ANA-positivo o malattia connettivale mista, si può verificare una reazione idiosincrasica di tipo simil-meningitico.
 - ▶ **Indometacina:** *a)* disturbi neurologici: sono frequenti (20-35%), ma spesso lievi e transitori: cefalea (11-22%); vertigini; sonnolenza; confusione mentale; tinnito; offuscamento visivo; insonnia; depressione psichica; convulsioni; coma; neuropatia periferica; *b)* tossicità cutanea: prurito; orticaria; alopecia; *c)* tossicità ematodollare: anemia aplastica (0,0001%); anemia emolitica; granulocitopenia (0,6 casi per milione di trattamenti); trombocitopenia.
 - ▶ **Naproxene:** *a)* fotosensibilità; *b)* possibili interferenze con alcune metodiche per il dosaggio urinario dell'acido 5-idrossindolacetico e dei 17-chetosteroidi (è consigliabile sospendere il trattamento per almeno 72 h prima di eseguire questi test); *c)* meningite asettica (rara): si osserva maggiormente nei pazienti con lupus eritematoso ANA-positivo o malattia connettivale mista).
 - ▶ **Nimesulide:** *a)* aumento dei livelli plasmatici di aminotransferasi (5%); *b)* epatite (rara).
 - ▶ **Oxaprozin:** *a)* aumento dei livelli plasmatici di aminotransferasi (15%): oltre 3 volte il limite di norma nell'1% dei casi, con possibili quadri di epatite acuta conclamata; *b)* fotosensibilità (3-9%); *c)* necrosi epidermica tossica (rara); *d)* aumento dell'uricosuria e riduzione dell'uricemia (in media di 1 mg/dL); *d)* falsa positività dei test urinari per le benzodiazepine.
 - ▶ **Sulindac:** *a)* stipsi (20-30%): in genere di lieve entità.
 - ▶ **Parcoxib/Valdecoxib:** *a)* eruzioni cutanee: occasionalmente gravi, compaiono più spesso entro le prime due settimane di trattamento. In considerazione del rischio di evoluzione in necrosi epidermica tossica dovrebbero indurre a considerare l'immediata sospensione del farmaco, specialmente se assumono carattere bolloso, ulcero-erosivo o desquamativo, se si estendono alle mucose (congiuntivite, stomatite...), o se si accompagnano a sintomi sistemici (febbre, artromialgie, malessere).

Intossicazione

Acido acetilsalicilico

La gravità dell'intossicazione da acido acetilsalicilico correla scarsamente con i valori di salicilemia, mentre corrisponde con buona approssimazione alla dose di farmaco assunta: lieve per 150-300 mg/kg; moderata per 300-500 mg/kg; grave oltre i 500 mg/kg.

Le manifestazioni cliniche si susseguono, dopo l'ingestione della dose tossica, col seguente ordine:

- *manifestazioni immediate* (entro 1 h): vomito, da irritazione gastrica diretta;
- *manifestazioni precoci* (dopo 3-8 h): nausea, vomito, dolori addominali, cefalea, tinnito, polipnea (con conseguente alcalosi respiratoria), poliuria alcalina, lieve disidratazione, disturbi visivi, vertigini, letargia, atassia, lieve aumento dei livelli plasmatici di glucosio, potassio e sodio;
- *manifestazioni intermedie* (dopo 12-24 h): ipertermia, *flapping tremor*, sudorazione, ipoacusia, con-

fusione mentale, disartria, allucinazioni, tachicardia, ipotensione arteriosa ortostatica, acidosis metabolica (con aumento del gap anionico, per accumulo di acido lattico e corpi chetonici) (70%), alcalosi respiratoria (75%), alcalemia con aciduria paradossa, moderata disidratazione, leucocitosi, trombocitopenia, ipo- o iper-glicemia, ipo- o iper-natriemia, ipokaliemia, aumento dei livelli plasmatici di urea, creatinina e chetoni (con chetonuria);

- *manifestazioni tardive* (dopo 24 h o più): grave disidratazione, acidemia, aciduria, tachicardia, tachiaritmie, depressione respiratoria (rara), convulsioni, coma, papilledema, ipotermia o ipertermia, ipotensione arteriosa (fino allo shock), insufficienza renale acuta, edema polmonare cardiogeno e/o non cardiogeno (ARDS), edema cerebrale, emorragie cerebrali. Meno frequentemente si osservano: emorragie di rilievo clinico, perforazione intestinale, cecità, inappropriata secrezione di ADH.

Trattamento. Anche in presenza di vomito spontaneo, o a distanza di oltre 18 h dall'ingestione dell'ultima dose va eseguito il lavaggio gastrico, preceduto e seguito da dosi multiple di carbone attivo. In assenza di segni di edema polmonare o cerebrale è utile l'infusione ev di una miscela di SF (0,5-1 L), G5 (0,5-1 L) e KCl (10-20 mEq/L) nelle prime 1-2 h, anche nei pazienti non palesemente disidratati, ipoglicemici o ipokaliemici. In caso di ipernatremia la SF va sostituita da soluzione salina ipotonica. Se il pH ematico è <7,50 e la funzionalità renale e cardiaca è conservata può essere aggiunto anche NaHCO₃, iniziando con 25 mEq/L e variando la dose in modo da raggiungere un pH plasmatico di 7,5 e/o un pH urinario ≥ 7,5 (l'alcalinizzazione urinaria favorisce l'escrezione di salicilato). La diuresi oraria, la pressione arteriosa e possibilmente la pressione venosa centrale vanno utilizzate come guida per la supplementazione idrica.

Ulteriori provvedimenti possono essere adottati in presenza di problematiche specifiche:

- insufficienza cardiaca acuta: se persiste dopo normalizzazione della volemia si tratta con dopamina;
- oliguria: le forme refrattarie alla correzione della volemia e a dopamina possono rispondere a furosemide;
- ipertermia: può essere corretta con spugnature tiepide (25°-30°C), ricircolo forzato dell'aria ambiente (mediante ventilatori) e raffreddamento dei liquidi infusionali;
- convulsioni: se persistono dopo normalizzazione della glicemia possono essere trattate con diazepam, fenobarbital o fenitoina. In presenza di segni di ipertensione endocranica (valutati mediante TAC, RMN, esame del *fundus oculi*) va considerato un trattamento anti-edema cerebrale con elevazione del capo, mannitolo, desametasone e furosemide;
- tetania da alcalosi respiratoria: può essere risolta dall'infusione endovenosa di calcio gluconato o cloruro (anche nei pazienti normocalcemici);
- ARDS: richiede una ventilazione artificiale a pressione tele-espilatoria positiva;
- anomalie emocoagulative: vanno corrette con vitamina K (e plasma fresco in presenza di emorragie);
- squilibri metabolici ed elettrolitici: ipoglicemia, ipokaliemia, ipocalcemia e acidemia vanno corrette mediante infusione di fluidi integrativi, mentre l'iperglicemia e l'iperkaliemia regrediscono in genere spontaneamente (nei pazienti non diabetici) e non vanno quindi usualmente trattate;
- i pazienti in coma o con altre forme di tossicità grave (convulsioni, edema cerebrale o polmonare, insufficienza renale acuta), o ingravescente nonostante adeguato trattamento medico, vanno sottoposti a emodialisi.

Altri FANS

Possibili manifestazioni cliniche di tossicità acuta da FANS sono: epigastralgie, nausea, vomito, gastroenterorragie (rare), dolori addominali, diarrea, tachicardia, sudorazione (diflunisal), iperpiressia (fenoprofene), tinnito e nistagmo (dexibuprofene, ibuprofene), vertigini, confusione mentale, agitazione, atassia (fenoprofene, ibuprofene, dexibuprofene), tremori (fenoprofene), letargia, sonnolenza, stupor, ipotonia muscolare (flurbiprofene), miosi (flurbiprofene), diplopia, convulsioni (dexibuprofene, ibuprofene, ketoprofene, naproxene), coma (in caso di massivo iperdosaggio di dexibuprofene, ibuprofene o acido mefenamico), ipertensione arteriosa (rara), ipotensione arteriosa (dexibuprofene, ibuprofene, sulindac); ipotermia (dexibuprofene, ibuprofene), insufficienza renale acuta (rara); iper-ventilazione (diflunisal); depressione respiratoria (rara); aumento dei livelli plasmatici di aminotransferasi (flurbiprofene); acidosis metabolica (kerotolac).

Il trattamento è in gran parte sintomatico e di supporto. Se la dose assunta non è massiva (per esempio fino a 50 mg/kg di dexibuprofene o 100 mg/kg di ibuprofene) è spesso sufficiente un'adeguata idratazione per via orale, al fine di contenere l'irritazione gastrica. La gastrolisi va considerata solo in caso di sovradosaggio massivo nei precedenti 60'. La somministrazione di carbone attivo è generalmente utile entro 2-4 h dall'ingestione dell'ultima dose, ma anche dopo 12 h con le formulazioni a cessione ritardata o con le molecole soggette a rilevante ricircolo entero-epatico (diclofenac, diflunisal, droxicam, indometacina, piroxicam, proglumetacina, sulindac e tenoxicam). In alcuni casi può essere considerata l'alcalinizzazione dell'urina (per esempio per dexibuprofene, ibuprofene, sulindac, zomepirac) o la diuresi forzata (per diclofenac). La somministrazione di colestiramina (4 g/4 h per 3 volte) può essere efficace nelle intossicazioni da diclofenac, meloxicam, piroxicam, sulindac e tenoxicam. L'emodialisi è quasi sempre inutile, per l'elevato tasso di legame dei FANS alle plasmoproteine.

Interazioni farmacologiche

Interazioni comuni ai FANS

- ▶ **Antiblastici, etanolo, FANS, glucocorticoidi:** possono potenziare la gastrolesività dei FANS.
- ▶ **Farmaci interferenti coi meccanismi emostatici** (antiaggreganti piastrinici, trombolitici, inibitori della ricaptazione serotoninica...): l'associazione ai FANS dotati di attività antiaggregante piastrinica (vedi *Effetti collaterali*) aumenta il rischio di emorragie.
- ▶ **Anticoagulanti antagonisti della vitamina K:** i FANS possono potenziare l'effetto di questi farmaci con vario meccanismo (incrementandone la frazione plasmatica libera per competizione con i siti di legame alle plasmoproteine; inibendone il catabolismo epatico...). I FANS più attivi a questo proposito sono: acido acetilsalicilico, celecoxib, etoricoxib, indometacina, lornoxicam (potenzia l'effetto di warfarin, ma non di acenocumarolo), parecoxib/valdecoxib (aumentano l'AUC di S-warfarin nel 10-12%), piroxicam e pirazolonici. In caso di associazione agli antagonisti della vitamina K è richiesto un frequente controllo del PT INR fino a raggiungimento della concentrazione plasmatica di stato stazionario, ed eventualmente una riduzione della dose di anticoagulante. Nei pazienti che assumono *warfarin* questi provvedimenti non sono generalmente necessari con acido meclofenamico, acido tiaprofenico, diflunisal, etodolac, fenprofene, flurbiprofene, ketoprofene, lumiracoxib (aumenta il PT INR del 15%), meloxicam, nabumetone, nimesulide, oxaprozin, sulindac, tenoxicam e tolmetina, la cui interazione con l'anticoagulante è lieve e/o sporadica, e con dexibuprofene, diclofenac, fenbufene, indoprofene, ibuprofene, ketorolac e naproxene, che non interagiscono.
- ▶ **Chinoloni:** i FANS possono accentuarne la neurotossicità (con aumento del rischio di convulsioni).
- ▶ **Colestiramina, colestipolo:** possono ridurre la biodisponibilità orale di numerosi FANS (per esempio diclofenac, ibuprofene, meloxicam, piroxicam, sulindac, tenoxicam).
- ▶ **Diuretici dell'ansa e tiazidici:** la maggior parte dei FANS ne attenua l'effetto diuretico e saluretico. D'altra parte la contrazione della volemia indotta dai diuretici può rendere fortemente prostaglandino-dipendente la perfusione renale, creando i presupposti per un drastico calo della velocità di filtrazione glomerulare in caso di assunzione di FANS.
- ▶ **Estrogeni:** possono ridurre (in genere del 40-50%) i livelli plasmatici di alcuni FANS (acido acetilsalicilico, diflunisal).
- ▶ **Farmaci antipertensivi:** il trattamento prolungato con FANS può ridurne l'efficacia.
- ▶ **Farmaci nefrotossici** (vedi *Appendice*) e **ACE-inibitori:** i FANS ne potenziano la nefrotossicità.
- ▶ **Farmaci epatotossici** (vedi *Appendice*), ed **etanolo:** in considerazione della possibile epatotossicità additiva non andrebbero associati ad acido acetilsalicilico, diclofenac, nimesulide, oxaprozin.
- ▶ **Fenitoina, sulfamidici:** molti FANS possono aumentarne i livelli plasmatici (per esempio acido acetilsalicilico, dexibuprofene, indometacina, ibuprofene, ketoprofene, naproxene...).
- ▶ **Litio:** molti FANS aumentano la litiemia (in genere del 10-40%): diclofenac, celecoxib, etoricoxib, indometacina, ketorolac, ketoprofene, lornoxicam, meloxicam, naproxene, parecoxib (del 34%), piroxicam, sulindac, tenoxicam, valdecoxib (del 34%).
- ▶ **Metotrexato:** alcuni FANS possono aumentare la metotrexatemia: per esempio acido acetilsalicilico

(del 30-40%), etoricoxib (incostantemente e solo a dosi > 90 mg/die), ketoprofene, indometacina (sporadicamente), lornoxicam, nimesulide, tolmetin (del 20-40%). Alle dosi di metotrexato impiegate in reumatologia (10-15 mg/settimana), e posto che il FANS non riduca significativamente la funzione renale, non si osservano in genere interazioni con celecoxib, diclofenac, diflunisal, etoricoxib (fino a 90 mg/die), flurbiprofene, naproxene, ibuprofene, lumiracoxib, meloxicam, parecoxib, sulindac e valdecoxib. Alcune di queste molecole possono però occasionalmente interagire se metotrexato è impiegato a dosi più elevate (per esempio diclofenac, naproxene, sulindac). Inoltre virtualmente tutti i FANS possono determinare riduzioni significative (benché spesso subcliniche) della funzionalità renale; cosicché, soprattutto nei pazienti anziani o nefropatici, l'associazione di ogni FANS con metotrexato richiede, almeno inizialmente, più frequenti controlli di emocromo e creatinemia (per esempio due volte alla settimana per le prime due settimane).

- ▶ *Probenecid*: probenecid può aumentare i livelli plasmatici di acido tiaprofenico, dexibuprofene, diflunisal, ibuprofene, ketoprofene (di 2-3 volte), ketorolac (fino a 3 volte), indometacina (fino a oltre 2 volte), naproxene (del 50%).
- ▶ *Sulfaniluree*: alcuni FANS possono potenziarne l'effetto ipoglicemizzante. Il fenomeno è comune con i salicilati, ma in genere di scarso rilievo clinico; per altri FANS l'interazione dovrebbe essere ancor meno frequente e rilevante (per esempio acetemacina, diclofenac, diflunisal, etodolac, flurbiprofene, indometacina, lornoxicam, meloxicam, nimesulide, parecoxib, sulindac, tenoxicam, tolmetina).
- ▶ *Inibitori della transcriptasi inversa nucleosidici*: i FANS possono accentuare la depressione dell'eritropoiesi indotta da questi farmaci (soprattutto da zidovudina).

Interazioni specifiche di singoli FANS

- ▶ *Acido acetilsalicilico*: a) COX-2 inibitori: anche minime dosi di ASA (impiegate a scopo antiaggregante) aumentano la gastrolesività dei COX-2 inibitori a livelli sovrapponibili a quelli dei FANS non selettivi; b) l'ASA riduce le concentrazioni plasmatiche dei seguenti FANS: acido meclufenamico (del 15%), diclofenac (del 30%), fenbufene (del 20%), fenoprofene (del 25%), flurbiprofene (del 50%), ibuprofene (del 55%), indometacina (del 15%), ketoprofene (del 40%), naproxene (del 15-25%), piroxicam (del 20%), tenoxicam (del 55%); c) l'ASA può aumentare i livelli plasmatici di acido valproico, antidepressivi triciclici, digossina, etanolo; inoltre può aumentare (anche marcatamente) la frazione plasmatica libera di diclofenac, etodolac, ketoprofene, ketorolac, oxaprozin, tolmetina, zomepirac; d) i seguenti farmaci possono ridurre la salicilemia: barbiturici, fenitoina, rifampicina; e) diuretici tiazidici e dell'ansa: i salicilici possono potenziarne l'effetto iperuricemizzante; f) sulfonpirazone, probenecid: ASA può ridurne l'effetto uricosurico; g) ibuprofene, naproxene: possono antagonizzare l'effetto antiaggregante piastrinico dell'ASA; vanno quindi assunti almeno 2 h dopo o 6 h prima dell'ASA (il fenomeno non si osserva con diclofenac o celecoxib).
- ▶ *Celecoxib*: a) farmaci induttori del CYP 2C9 (vedi *Appendice*): possono ridurre l'AUC di celecoxib; b) agenti inibitori del CYP 2C9 (vedi *Appendice*): possono aumentare l'AUC di celecoxib, la cui dose ordinaria va quindi prudenzialmente dimezzata.
- ▶ *Diclofenac*: a) ciclosporina aumenta i livelli plasmatici di diclofenac (del 104%); b) digossina: diclofenac aumenta la digossinemia.
- ▶ *Diflunisal*: può aumentarne i livelli plasmatici di indometacina e paracetamolo (l'effetto è spesso molto marcato con indometacina).
- ▶ *Etoricoxib*: a) farmaci prevalentemente metabolizzati dalla sulfotransferasi (SulT1E1): in qualità di agente inibitore di questo enzima, etoricoxib può aumentare i livelli plasmatici dei relativi substrati; per esempio, a dosi di 120 mg/die, etoricoxib aumenta l'AUC di etinilestradiolo del 50-60% (nelle donne candidate ad assumere contraccettivi ormonali è quindi consigliabile impiegare preparati a basso dosaggio di etinilestradiolo); b) farmaci induttori del CYP 3A4 (vedi *Appendice*): possono ridurre l'AUC di etoricoxib: per esempio rifampicina del 65%; c) farmaci inibitori del CYP 3A4 (vedi *Appendice*): possono aumentare l'AUC di etoricoxib: per esempio ketoconazolo del 43%; c) digossina: etoricoxib non modifica l'AUC di digossina, ma ne aumenta il picco plasmatico del 33%.

- ▶ *Flurbiprofene*: cimetidina: riduce i livelli plasmatici di flurbiprofene (dell'11%).
- ▶ *Indometacina*: a) aloperidolo: sinergismo con indometacina nel determinare confusione mentale; b) digossina: indometacina può aumentare la digossinemia (del 30-50%).
- ▶ *Lornoxicam*: a) digossina: lornoxicam può aumentare moderatamente la digossinemia. b) cimetidina: aumenta l'AUC di lornoxicam (del 9%).
- ▶ *Naproxene*: cimetidina, ranitidina, famotidina: riducono i livelli plasmatici di naproxene (del 50%).
- ▶ *Nimesulide*: in qualità di inibitore del CYP 2C9, nimesulide può aumentare i livelli plasmatici dei farmaci metabolizzati prevalentemente da questo enzima.
- ▶ *Parecoxib e valdecoxib* (metabolita attivo di parecoxib): a) farmaci induttori del CYP 3A4 (vedi *Appendice*): possono ridurre l'AUC di valdecoxib; b) farmaci inibitori del CYP 3A4 (vedi *Appendice*): possono aumentare l'AUC di valdecoxib (per esempio ketoconazolo del 34%); c) farmaci inibitori del CYP 2C9 (vedi *Appendice*): possono aumentare l'AUC di valdecoxib (per esempio fluconazolo del 62%); d) farmaci metabolizzati prevalentemente dal CYP 2D6 o dal CYP 2C19 (vedi *Appendice*): valdecoxib/parecoxib sono inibitori di questi enzimi e possono quindi aumentare consistentemente i livelli plasmatici dei relativi substrati. Il fenomeno è stato dimostrato con destrometorfano (la cui AUC aumenta di 3,3 volte) e omeprazolo (la cui AUC aumenta del 46%); e) contraccettivi orali: valdecoxib può aumentare l'AUC di etinilestradiolo del 34% e di noretindrone del 20%; nelle donne candidate ad assumere valdecoxib per periodi prolungati è quindi consigliabile impiegare preparati a basso dosaggio di etinilestradiolo); f) litio: parecoxib e valdecoxib aumentano del 34% la litiemia (che va quindi ripetutamente controllata in caso di associazione, specie all'inizio del trattamento).
- ▶ *Sulindac*: ciclosporina: sulindac aumenta la ciclosporinemia (fino a oltre il 200%).

Farmaci privi di interazioni farmacocinetiche clinicamente significative con singoli FANS

Acido tiaprofenico: ASA. **Celecoxib**: antiacidi, ketoconazolo, metotrexato. **Diclofenac**: codeina, glibenclamide, misoprostol, paracetamolo, sucralfato, sulfasalazina. **Diflunisal**: metotrexato. **Etoricoxib**: prednisone, prednisolone. **Flurbiprofene**: digossina, fenitoina, indometacina, metotrexato, ranitidina. **Ibuprofene**: cimetidina, codeina, misoprostol, paracetamolo, probenecid, ranitidina, sucralfato. **Indometacina**: flurbiprofene, metotrexato. **Ketoprofene**: aminochinoline, digossina, sali d'oro. **Ketorolac**: digossina. **Lornoxicam**: acenocumarolo, antiacidi, ranitidina. **Lumiracoxib**: acido acetilsalicilico, etinilestradiolo, fluconazolo, levonorgestrel, metotrexato, omeprazolo. **Meloxicam**: β-acetil-digossina, cimetidina, digossina, furosemide. **Nabumetone**: ASA, cimetidina, paracetamolo. **Naproxene**: colestiramina, sucralfato, valproato. **Nimesulide**: cimetidina, digossina, glibenclamide, teofillina. **Oxaprozin**: cimetidina, estrogeni coniugati, paracetamolo, ranitidina. **Parecoxib/valdecoxib**: alfentanil, fentanil, glibenclamide, midazolam, propofol. **Sulindac**: antiacidi, litio. **Tenoxicam**: cimetidina, probenecid.

Meccanismo d'azione

I FANS sono composti di varia natura chimica (non steroidi) in grado di inibire reversibilmente (l'acido acetilsalicilico irreversibilmente[Ⓢ]) l'enzima *prostaglandin H sintetasi* [PGH-sintetasi, o *ciclo-ossigenasi* (COX)], responsabile della conversione dell'acido arachidonico (reso disponibile dall'azione della fosfolipasi A₂ sui fosfolipidi cellulari) in endoperossidi ciclici (PGG₂ e PGH₂). *In vivo*, quindi, i FANS deprimono le funzioni sostenute dai mediatori chimici generati dalla biotrasformazione degli endoperossidi ciclici prodotti dalla COX.

Nell'organismo gli endoperossidi ciclici vengono fisiologicamente convertiti:

- 1) dalla *trombossano ossidasi* in *trombossani* (TXA₂), agenti costrittori della muscolatura liscia vascolare, bronchiale e uterina, e induttori dell'aggregazione piastrinica e della proliferazione delle fibrocellule muscolari dei vasi;
- 2) dalla *prostaciclina-sintetasi endoteliale* in *prostaciclina* (PGI₂), sostanza dotata di attività vasodilatante (nei distretti polmonare, renale, gastrico...), broncodilatante, antiaggregante piastrinica e

uterocinetica, e in grado di inibire la proliferazione delle fibrocellule muscolari lisce vascolari;

3) da varie *isomerasi* e *sintetasi* in *prostaglandine* (PG). Le PG mediano diverse funzioni:

- PGE₁: • rilassamento della muscolatura bronchiale e vascolare (distretto polmonare, renale, gastro-intestinale, corpi cavernosi...); • inibizione dell'aggregazione piastrinica; • stimolo della secrezione gastrica di bicarbonati e muco, inibizione della secrezione acida; • stimolo della peristalsi e della secrezione idrica e salina intestinale; • attivazione dei granulociti neutrofilici nelle sedi di infiammazione (generazione di superossidi e liberazione di enzimi lisosomiali);
- PGE₂: • vasodilatazione; • riduzione della soglia di eccitazione delle fibre nocicettive (iperalgisia) da parte degli stimoli algogeni (istamina, bradichinina, H⁺...) nelle sedi di infiammazione; • inibizione della neurotrasmissione colinergica bronchiale; • inibizione della 5-lipossigenasi, con conseguente riduzione della sintesi di cisteinil-leucotrieni; • inibizione della degranolazione dei mastociti (emissione di istamina-triptasi); • inibizione della degranolazione dei granulociti eosinofili (emissione di *eosinophilic cationic protein*); • aumento dell'attività contrattile del miometrio; • aumento della perfusione ematica renale; • stimolo della secrezione iuxtaglomerulare di renina; • inibizione del riassorbimento di Na⁺ e Cl⁻ nella parte spessa della branca ascendente dell'ansa di Henle (con perdita di K⁺ più distalmente); • antagonismo dell'effetto antidiuretico dell'AVP (ADH) sui dotti collettori; • a livello ipotalamico la secrezione endoteliale di PGE₂ in risposta a varie citochine pirogene (IL-1, IL-6, TNF, IFN α , CNTF...) e tossine microbiche influenza la soglia della termoregolazione;
- PGD₂: • aumento muscolare bronchiale, intestinale, uterino, e vascolare (nel distretto polmonare); • vasodilatazione; • aumento della permeabilità capillare;
- PGF: • aumento del tono bronchiale, intestinale, uterino, e vascolare (nel distretto polmonare);
- PGF₂: • dilatazione dell'arteriola afferente ai glomeruli renali.

Sono state identificate nell'organismo due principali isoforme di COX:

- COX-1 (72 kd, 599 aminoacidi): è espressa stabilmente (espressione "costituzionale") dai tessuti gastrointestinali, dai reni, dalle piastrine e dall'endotelio. A vari livelli la sua sintesi basale può essere incrementata di 2-4 volte in risposta a stimoli pro-infiammatori (espressione "induttiva");
- COX-2 (72 kd, 204 aminoacidi): è espressa stabilmente dall'encefalo, dai reni, da alcuni tessuti genitali e dall'epitelio tracheale, e può essere espressa estemporaneamente (incremento del tasso biosintetico di 10-20 volte) da molte altre cellule (monociti/macrofagi, sinoviociti, condrociti, fibroblasti, endotelio, ovaie, ma non dalle piastrine), in risposta a diversi stimoli pro-infiammatori, emodinamici e mitogeni (espressione "induttiva"), divenendo, in tali sedi, l'isoforma funzionalmente dominante, principale responsabile della sintesi dei prostanoidei che causano vasodilatazione (PGI₂, PGE₁, PGE₂), dolore (PGE₂), attivazione dei neutrofilici (PGE₁), aumento della temperatura corporea (PGE₂) e inibizione piastrinica alla superficie endoteliale (PGI₂).

L'attitudine dei FANS a inibire più o meno selettivamente ciascuna delle due isoforme di COX ne condiziona quindi il profilo farmacodinamico, in termini di effetto antinfiammatorio, analgesico, antipiretico, vasocostrittivo e sodio ritenitivo (da COX-2-inibizione); effetto vasodilatante, gastro-enterolesivo e antiaggregante piastrinico (da COX-1-inibizione) ^❶.

Per gli effetti antiflogistici sono stati evidenziati ulteriori meccanismi d'azione, oltre all'inibizione della sintesi di PG; per esempio l'interferenza con varie attività leucocitarie, come la motilità e la secrezione di enzimi idrolitici, e la riduzione della biosintesi di mucopolisaccaridi nei tessuti connettivi.

^❶ A differenza degli altri FANS, l'acido acetilsalicilico (ASA) inattiva definitivamente la COX acetilando irreversibilmente un residuo serinico essenziale per l'accesso dell'acido arachidonico al sito ciclossigenasico dell'enzima. Il blocco enzimatico da ASA è quindi più prolungato, essendo superato solo col graduale ricambio del corredo enzimatico cellulare, oppure, nel caso degli elementi anucleati (per esempio le piastrine), col ricambio dell'intera cellula.

^❷ Nelle piastrine circolanti la COX-1 alimenta la produzione di TXA₂, potente amplificatore delle reazioni di aggregazione in risposta a vari agenti attivatori (per esempio collagene, trombina, ADP). *In vivo* un'inibizione della COX-1 tale da decurtare oltre il 95% della capacità massima di sintesi di TXA₂ può ridurre la reattività piastrinica a livelli tali da condizionare un difetto emostatico clinicamente apprezzabile. Alle usuali dosi terapeutiche, tuttavia, è probabile che solo pochi FANS siano in grado di esercitare stabilmente un'inibizione enzimatica così profonda (tra questi naproxene a dosi ≥ 1 g/die, e acido acetilsalicilico). Pertanto, nell'impiego a scopo analgesico e antiflogistico, tutte le molecole COX-2 selettive e gran parte di quelle non COX selettive risultano in effetti prive di effetti antiaggreganti di rilievo pratico.

Farmacocinetica

	disponibilità orale (% dose)	picco plasmatico	legame proteico(%)	emivita terminale (h)	durata effetto (h)
Aceclofenac	>80 ⁷	1,3-3 h	>99	3-4	8-12
Acemetacina	65 ¹	2,4-4 h	99	4-6	nd
Acido acetilsalicilico ²	65-70	2-3 h	80-95 ³	2,5-25 ^{4,5}	4-12
Acido tiaprofenico (S; R)	S >45 ⁶ (R+S: <5)	0,7-2 h	98	1,5-3 ¹⁰	12 (pr 24)
Acido meclofenamico	90	0,5-2 h	99,8	2-3	6-8
Acido mefenamico	90	2-4 h	99	2-4	6
Amtolmetina guacil ⁷	>90	1-1,5 h	99	0,8-5	8
Celecoxib	22-40 ⁶	2-4 h	>97	8-16	12-24
Desketoprofene (S)	90 ⁶	15'-45' ⁸	>99 ⁹	1-3 ¹⁰	4-6
Dexibuprofene (S)	80 ⁶	2,1 h ⁸	99	2-3,5	8
Diaceraina ¹¹	36 ^{12,8}	–	99 ¹³	4-8 ⁵	12
Diclofenac	54 ^{6,14} (pr 78; td 7)	0,5-2 h ⁸	99,7	1-2	8-12
Diflunisal	95 ¹⁵	2-3 h	99,8	8-12 ^{10,16}	8-24
Etoricoxib	100 ⁶	1-1,5 h ⁸	92	22	>24
Etodolac (S; R)	≥40 ⁶ (R+S: nd)	1-2 h ⁸	95-99 ⁹	7,3±4	4-6
Fenoprofene (S; R)	S >90 ⁶ (R+S: 100)	0,5-2 h ⁸	>99	1,5-3 ¹⁰	6-8 ¹⁸
Fentiazac	>70	1-1,5 h	nd	6 ¹⁷	6-12
Flurbiprofene (S; R)	S 55 ⁶ (R+S: 0)	1,5-2 ⁸	99,5 ⁹	4-7 ¹⁹	12
Ibuprofene (S; R)	S 80 ⁶ (pr 70) (R+S: 60)	1-1,5 h ⁸	98,4-98,7	1,8-3 ^{17,20,21}	8-12 ¹⁸
Indometacina	98 ¹⁵ (pr 85)	0,5-2 h ⁸	90-99	3-5 ¹⁷	8
Ketoprofene (S; R) ²²	S 50 ⁶ (R+S: 10)	0,5-2 h ⁸	98,7-99,5 ⁹	1-4 ¹⁰	4-6
Ketorolac (S; R)	S 53 ⁶ (R+S: 6,5)	20-1 h	99,2 ^{9,13}	2,5 ¹⁰	4-6
Lisina acetilsalicilato	100	2-3 h	80-95 ³	2,5-25 ⁴	4
Lornoxicam	90-100 ²²	os 1-2 h; im 25'	99	3-5	8-12
Lumiracoxib	74 ⁶	2-3 h	≥98	3-6	12-24
Meloxicam	89-95 ⁶	4-6 h	99,1-99,7 ⁹	13-20	>24
Nabumetone ²³	38 ^{24,6}	3-8 h	99,2-99,8	23±4 ^{5,17,20}	24
Naproxene (S)	S 95 ⁶ (pr 90)	2-3 h	97,6-99,6 ²⁵	12-17 ^{17,20}	12-18
Naproxene sodico (S)	S 95 ⁶	1-2 h	97,6-99,6 ²⁵	12-17 ^{17,20}	12
Nimesulide	>90 ⁶ (pr 55)	1,3-3 h	96-99,3 ²⁶	1,8-4,9 ²⁰	6-8
Oxaprozin	95 ⁶	2-6 h	99,5-99,9 ²⁵	49-66	>24

(continua)

(segue)	disponibilità orale (% dose)	picco plasmatico	legame proteico(%)	emivita terminale (h)	durata effetto (h)
Parecoxib ¹¹	80	im 1-2 h; ev 0,6 h ⁹⁸		6-10 17.20	6-12
Piroxicam	>90 ⁶ (pr 90)	2-5 h	99,5-99,9	40-56 20	>24
Proglumetacina	nd	3-5 h	trascurabile	12	12
Sulindac ²⁷	90 ²⁸	2-2,5 h ⁸	95,4 ⁹	15-18 17.20	24
Tenoxicam	99 ⁶ (pr 80)	1-5 h ⁸	98-99	50-80	>24
Tolmetina	>95 ²⁸	0,5-1 h	99,6 ⁹	2,1-5 ⁵	8
Valdecoxib	83 ⁶	2,25 h ⁸	98	7-11 17.20	12

Principali parametri farmacocinetici. Tutti i dati sono riferiti alla somministrazione per via orale di una singola dose standard in formulazione regolare a pazienti di età <60 anni con normale funzionalità epatica e renale. I valori relativi alla biodisponibilità e al tempo di picco plasmatico sono stati ottenuti a digiuno. Per le molecole chirali i dati sono riferiti al solo enantiomero attivo (indicato in grassetto dopo il nome della molecola: **S** = isomero "sinistro"; i gruppi chimici legati al centro chirale si susseguono dal più alto al più basso numero atomico in senso antiorario; **R** = isomero retto, con successione in senso orario). Il tasso di biodisponibilità orale computa anche il processo di inversione tra i due enantiomeri *in vivo* (indicato tra parentesi con →).

1 Si assesta tuttavia intorno al 100% dopo 10 giorni di assunzione continuativa.

2 Tutti i valori riportati (tranne la biodisponibilità) sono riferiti a salicilato.

3 Inversamente proporzionale alla concentrazione plasmatica (95% a 15 µg/mL, meno di 80% oltre i 300 µg/mL).

4 Il metabolismo di salicilato è saturabile. La massima velocità di conversione in acido salicilurico e salicilfenil-glicuronide viene raggiunta a concentrazioni di salicilato intorno a 50 mg/L. Oltre questo limite il composto si accumula e l'emivita plasmatica apparente aumenta progressivamente. Pertanto mentre dopo una singola dose di ASA tra 325 e 650 mg l'emivita varia intorno a 2-4,5 h, per dosi giornaliere superiori a 4 g raggiunge le 20 h.

5 Aumenta significativamente in caso di insufficienza renale.

6 Scarsamente influenzata dalla concomitante assunzione di cibo o di antiacidi.

7 Tutti i dati sono riferiti ai metaboliti attivi tolmetina e tolmetina glicinammide.

8 Significativamente superiore in caso di concomitante assunzione di cibo.

9 Significativamente inferiore nei pazienti con disfunzione epatica o insufficienza renale avanzata/terminale.

10 Superiore nell'anziano e nei pazienti con insufficienza renale, per la ridotta velocità di eliminazione dei coniugati glucuronici (presenti nel plasma in equilibrio dinamico con la molecola parentale, in cui sono riconvertibili).

11 Tutti i valori sono riferiti al metabolita attivo (vedi tabella: *Principali vie metaboliche e di eliminazione*).

12 Ridotta del 50% in caso di insufficienza renale.

13 Non saturabile alle concentrazioni plasmatiche terapeutiche.

14 Per rilevante catabolismo epatico al "primo passaggio".

15 Non influenzata dalla concomitante assunzione di cibo, ma ridotta dall'idrossido di alluminio.

16 Dato riferito a singole dosi fino a 500 mg. Emivite più lunghe si rilevano tuttavia con dosi più elevate (per esempio circa 15 h per 1000 mg o 500 mg/12 h), per la saturazione del processo di glucuronazione. A parità di dose inoltre l'emivita aumenta significativamente nei pazienti anziani e in quelli con insufficienza renale, a partire da valori di clearance della creatinina <30 mL/min (l'incremento peraltro non è lineare rispetto al declino della clearance creatinica, probabilmente per un aumento compensatorio dell'escrezione biliare).

17 Aumenta significativamente nei soggetti anziani.

18 *In vivo* la graduale inversione dell'isomero inerte R(-) nell'antimero attivo S(+) fa sì che la durata dell'effetto clinico del farmaco risulti significativamente superiore a quanto prevedibile in base al tempo di dimezzamento della sua concentrazione plasmatica.

19 In caso di insufficienza renale avanzata non si modifica significativamente, tuttavia aumenta marcatamente l'emivita del metabolita idrossilato (dotato di moderata attività farmacologica).

20 Aumenta significativamente in caso di disfunzione epatica.

21 Per i singoli enantiomeri: (+)S: 1,8-2,2 h; (-)R: 1,6-2 h. Fino a 10 volte superiore nei neonati prematuri.

22 Ridotta del 20% dalla concomitante assunzione di cibo, ma non influenzata dall'assunzione di antiacidi (idrossido di alluminio e alluminio, calcio carbonato).

- 23** Tutti i dati (tranne la biodisponibilità) sono riferiti al metabolita attivo *acido 6-metossi-2-naftilacetico*.
- 24** Oltre l'80% della dose somministrata viene assorbito dall'intestino, ma solo il 38% viene convertito dal fegato in acido 6-metossi-2-naftilacetico. La concomitante assunzione di cibo aumenta il tasso di assorbimento (pur senza influenzare il tasso di conversione in forma attiva), mentre gli antiacidi non lo modificano.
- 25** La percentuale di legame è inversamente proporzionale alla concentrazione plasmatica (i valori riportati si osservano comunemente per dosi intorno a 500-600 mg). A parità di dose inoltre il tasso di legame è ridotto nei pazienti con insufficienza renale avanzata/terminale, disfunzione epatica, ipoalbuminemia.
- 26** In soggetti sani, a concentrazioni plasmatiche di nimesulide comprese tra 0,5 e 10 mg/L; valori significativamente inferiori si osservano nei pazienti con insufficienza renale o disfunzione epatica avanzata.
- 27** Tutti i dati (tranne la biodisponibilità) sono riferiti al metabolita attivo sulindac-solfuro.
- 28** Ridotta dalla concomitante assunzione di cibo.

	metabolismo		eliminazione finale (via, forma, e % della dose assorbita)
	sede	principali prodotti	
Aceclofenac	fegato	vari derivati idrossilati (soprattutto 4'- e 5-idrossi aceclofenac) meno attivi, e glucuronati inattivi	principalmente <i>renale</i> (>70%), per lo più come glucuronidi di aceclofenac e dei suoi derivati idrossilati
Acemetacina	fegato	indometacina (attiva) [Ⓐ] e vari derivati inattivi (O-demetilati, N-decilati, glucurono-coniugati)	principalmente <i>renale</i> , in gran parte in forma di metaboliti inattivi
Acido acetilsalicilico	stomaco, fegato	salicilato [Ⓐ] (circa 30% di una dose), attivo; acido salicilurico, salicilfenilglucuronide, acido gentisico, acido gentisurico e salicilacilglucuronide (tutti inattivi)	<i>renale</i> : 99% (2-30% come salicilato [Ⓐ] , 75% acido salicilurico, 15% glucuronidi, <2% acido acetilsalicilico, <1% acido gentisico); <i>biliare</i> : <0,2%
Acido meclofenamico	fegato	almeno 5 (ossidati, idrossilati, dea-logenati), uno dei quali attivo (idrossimetil-derivato) [Ⓐ] , e relativi glucuronidi (inattivi)	<i>renale</i> : 70% (<5% della dose in forma di sostanze attive); <i>fecale</i> : 25% (in forma di coniugati in parte soggetti a ricircolo entero-epatico)
Acido mefenamico	fegato	derivati 3-idrossilati, 3-carbossilati, e relativi glucuronidi; glucuronato di acido mefenamico (tutti inattivi)	<i>renale</i> (80%) e <i>biliare</i> (<5%), principalmente come metaboliti inattivi (<6% in forma immodificata)
Acido tiaprofenico	fegato	derivati glucuronati, ridotti e ossidati (e relativi glucurono-coniugati), tutti inattivi	<i>renale</i> (70%) e <i>biliare</i> (10%), quasi interamente come metaboliti inattivi (<5% in forma immodificata)
Amtolmetina guacil	intestino fegato	- due metaboliti attivi: tolmetina e tolmetina glicinammide - derivati inattivi di tolmetina (vedi)	<i>renale</i> (88%) e <i>biliare</i> (12%), in parte in forma di metaboliti attivi
Celecoxib	fegato	un acido carbossilico inattivo prodotto per idrossilazione e ossidazione dal CYP 2C9 e il suo coniugato glucuronico	<i>renale</i> (30%) e <i>biliare</i> (65%), quasi interamente in forma di metaboliti inattivi (<3% come celecoxib)
Desketoprofene	rene	glucuronato inattivo instabile (riconvertibile in desketoprofene) [Ⓐ]	<i>renale</i> (<1% in forma immodificata; il resto come glucuronide)
Dexibuprofene	fegato	vedi ibuprofene (dexibuprofene è l'enantiomero sinistro, attivo, della forma racemica di ibuprofene)	<i>renale</i> : 90% (di cui <2% in forma immodificata; <i>biliare</i> : <1% (<0,1% in forma immodificata)
Diacereina	fegato	reina (attiva) [Ⓐ] e suoi coniugati inattivi (glucuronidi 60%, solfati 20%)	prevalentemente <i>renale</i> (20% della dose in forma immodificata)

(continua)

(segue)	metabolismo		eliminazione finale (via, forma, e % della dose assorbita)
	sede	principali prodotti	
Diclofenac	fegato	almeno 5 metaboliti intermedi (per lo più 3', 4' e 5' idrossilati) prodotti dal CYP 2C9, dotati di blanda attività antinfiammatoria [Ⓢ] , e relativi coniugati inattivi (glucuronidi e solfati): 85% di una dose; inoltre diclofenac-glucuronide (15% di una dose)	<i>renale</i> (60%) e <i>biliare</i> (30%), in forma di coniugati inattivi (99%) e diclofenac immodificato (<2%). Diclofenac-glucuronide è escreto nell'urina (9%) e nella bile (5%); quest'ultima quota è riconvertibile nell'intestino a diclofenac e riassorbibile
Diffunisal	fegato	2 coniugati glucuronici (20% estere, 65% etere) e diffunisal-solfato (6-16%), tutti inattivi [Ⓢ]	<i>renale</i> (95%): 3-6% in forma immodificata, il resto come coniugati inattivi; <i>biliare</i> : 2-10%, come coniugati inattivi, idrolizzabili nell'intestino a diffunisal e riassorbibili (ricircolo entero-epatico)
Droxicam	intestino	idrolisi a piroxicam	vedi Piroxicam
Etodolac	fegato	etodolac-glucuronide, derivati idrossilati (6-, 7-, 8-OH) e relativi glucuronidi (tutti inattivi)	<i>renale</i> (>80%), quasi interamente come metaboliti inattivi (≤1% in forma immodificata); <i>biliare</i> : <1%
Etoricoxib	fegato	5 metaboliti inattivi o poco attivi; i maggiori sono il derivato 6'-carbossilico e il suo precursore 6'-idrossimetilico, prodotto dal CYP 3A4	<i>renale</i> (70%) e <i>biliare</i> (20%), quasi interamente come metaboliti inattivi, in minima parte in forma immodificata (1-2% con l'urina)
Fenoprofene	fegato	due derivati maggiori inattivi: fenoprofene-glucuronide e 4OH-fenoprofene (e relativo glucuronide) in parti uguali	<i>renale</i> : 90% (1-5% in forma immodificata, la rimanenza come coniugati inattivi); <i>biliare</i> : <2%
Fentiazac	rene	p-idrossi-fentiazac (dotato di minima attività antinfiammatoria) e relativi coniugati; altri metaboliti minori	<i>renale</i> : 20% (soprattutto coniugati di p-OH-fentiazac); <i>fecale</i> : 70% (35% p-OH-fentiazac, 25% fentiazac)
Flurbiprofene	fegato	4' OH-flurbiprofene (poco attivo) [Ⓢ] , 3',4' OH-flurbiprofene e 3' OH,4' metossi-flurbiprofene (inattivi), e coniugati inattivi (glucuronidi, solfati), sia di flurbiprofene che dei suoi metaboliti idrossilati	<i>renale</i> : 95% (di cui 2-5% in forma immodificata e 20% come flurbiprofene glucuronide); <i>biliare</i> : <5% (in forma immodificata <0,1%)
Ibuprofene	fegato	derivati idrossilati (in 1', 2' e 3'), carbossilati, e relativi coniugati β-1-O-glucuronici (tutti inattivi). Inoltre ibuprofen-acilglucuronide (inattivo)	<i>renale</i> : 85% (di cui <0,2% in forma immodificata; 12% come ibuprofen-glucuronide) <i>biliare</i> : <1% (<0,1% in forma immodificata)
Indometacina	fegato	derivati inattivi glucuronati (10%), demetilati (50%: O-demetil-indometacina, O-demetil-N-descloro-benzoil-indometacina), debenzoilati (N-descloro-benzoil-indometacina) e relativi glucuronidi. In minore misura N-decilati	<i>renale</i> : 65% (5-20% in forma immodificata); <i>biliare</i> : 35% (1,5% come indometacina, il resto come glucuronidi inattivi, passibili di riconversione in forma attiva nell'intestino e di ricircolo entero-epatico: fino a 50% di una dose)
Ketoprofene	fegato	glucuronato inattivo instabile (facilmente riconvertibile a ketoprofene)	<i>renale</i> (80%) e <i>biliare</i> (<10%), in forma di glucuronato inattivo e in minima parte in forma immodificata (<1%)

(continua)

(segue)	metabolismo		eliminazione finale (via, forma, e % della dose assorbita)
	sede	principali prodotti	
Ketorolac	fegato	derivati para-idrossilati (12%) e glucuronati (75%) inattivi. I glucuronidi sono instabili e facilmente riconvertibili a ketorolac	<i>renale</i> : 91% (5-10% in forma immodificata; il resto come metaboliti inattivi, soprattutto glucuronidi); <i>biliare</i> : escrezione trascurabile
Lisina acetilsalicilato	plasma	acido acetilsalicilico e lisina	vedi Acido acetilsalicilico
Lornoxicam	fegato	vari metaboliti, tutti inattivi (il maggiore è 5'-idrossi-lornoxicam, prodotto dal CYP 2C9)	<i>renale</i> (40%) e <i>biliare</i> (60%), interamente in forma di metaboliti inattivi (per lo più glucuronidi), in parte potenzialmente soggetti a ricircolo entero-epatico
Lumiracoxib	fegato	vari derivati 4'-idrossilati e/o 5'-carbossilati prodotti dal CYP 2C9 (uno dei quali attivo: 4'-idrossi-lumiracoxib [Ⓢ]) e relativi glucuronidi e solfati	<i>renale</i> (55%) e <i>biliare</i> (40%), per lo più come taboliti inattivi e, in minor misura, in forma immodificata (3% nell'urina, <2% nelle feci)
Meloxicam	fegato	almeno 4 metaboliti, tutti inattivi (il maggiore è un prodotto di ossidazione del gruppo metile dell'anello tiazolico, generato dal CYP 2C9)	<i>renale</i> (50%) e <i>biliare</i> (50%), quasi interamente in forma di metaboliti inattivi (viene escreta in forma immodificata <0,5% di una dose)
Nabumetone	fegato	acido 6-metossi-2-naftilacetico (attivo) [Ⓢ] e vari derivati intermedi inattivi (ossidati, ridotti e demetilati: acido 6-idrossi-2-naftilacetico, 0-demetil nabumetone, 4-(6-idrossi 2-naftil)-butan-2-olo...) e relativi coniugati terminali inattivi (glucuronidi o solfati)	<i>renale</i> : 80%, quasi interamente in forma di metaboliti intermedi o coniugati terminali inattivi; <1% come acido 6-metossi-2-naftilacetico <i>fecale</i> : 10%, come metaboliti inattivi (non soggetti a ricircolo entero-epatico)
Naproxene	fegato	6-0-demetil-naproxene [Ⓢ] e coniugati inattivi di naproxene (glucuronidi di 57%) e del metabolita demetilato (glucuronidi: 21%; solfati: 10%)	<i>renale</i> : 95% (di cui <2% come naproxene o 6-demetil-naproxene, e 50% come naproxene-glucuronide); <i>biliare</i> : 1-2% (come coniugati)
Nimesulide	fegato	almeno 5, ottenuti per idrossilazione, nitroriduzione, acetilazione, in parte dotati di attività antinfiammatoria lieve o moderata [Ⓢ]	<i>renale</i> (50-80%) e <i>biliare</i> (30%), per lo più come metaboliti poco o per nulla attivi (quota immodificata: renale <1%, fecale 6%)
Oxaprozin	fegato	2 derivati idrossilati attivi [Ⓢ] e i relativi glucuronidi inattivi (66%). Oxaprozin-glucuronide (29%), inattivo e derivati fenolici attivi [Ⓢ] (<5%)	<i>renale</i> : 65% (1-5% come oxaprozin; il resto come glucuronidi); <i>biliare</i> : 35% (<5% in forma immodificata). Ricircolo enteroepatico trascurabile
Parecoxib	fegato	valdecoxib [Ⓢ] (attivo) e vari altri metaboliti prodotti per ossidazione dai CYP 3A4 e 2C9, uno dei quali attivo (10%) e per glucuronazione (20%)	<i>renale</i> : 70% (<5% in forma di valdecoxib, il resto come metaboliti inattivi; non si ritrova parecoxib in forma immodificata nell'urina); <i>biliare</i> : 30% in forma di metaboliti
Piroxicam	fegato	il principale metabolita è un derivato 5'-idrossilato dotato di debolissima attività antinfiammatoria. Il suo coniugato glucuronico e tutti gli altri metaboliti sono inattivi	<i>renale</i> : 65% (2-5% in forma immodificata, il resto come metaboliti); <i>biliare</i> : 35% (come metaboliti, in parte riconvertibili a piroxicam nell'intestino e passibili di ricircolo entero-epatico) (continua)

(segue)	metabolismo		eliminazione finale (via, forma, e % della dose assorbita)
	sede	principali prodotti	
Proglumetacina	fegato	numerosi (indometacina, CR1015, proglumide...), in parte attivi	renale (25%) e fecale (75%, in forma di metaboliti, in parte soggetti a un significativo ricircolo enteroepatico)
Sulindac	reni e fegato	sulindac-solfuro (attivo) [ⓐ] , sulindac sulfone (inattivo) e relativi glucuronati (tutti inattivi)	renale (50%): sulindac sulfone (30%) o sulindac (20%) (liberi o glucuronati); sulindac solfuro (<1%); biliare (30%): sulindac e vari metaboliti (sulindac solfuro <10%) soggetti a massiccio ricircolo enteroepatico (soprattutto sulindac) [ⓑ]
Tenoxicam	fegato	due metaboliti maggiori: un derivato idrossilato (5-OH-tenoxicam) ed un glucuronide (6-O-glucuronide), entrambi inattivi	renale (65%), soprattutto in forma 5-idrossilata (25%), e biliare (35%), come coniugati in parte riconvertiti a tenoxicam nell'intestino e riassorbiti (fino al 50% di una dose). La quota escreta immodificata è <1% nell'urina, ≈0 nella bile
Tolmetina	fegato	derivati ossidati (acido 5p-carbossibenzoil-1-metilpirrol-2-acetico) e coniugati (glucuronidi), tutti inattivi	renale: 99% (5-15% in forma immodificata, il resto come metaboliti inattivi)
Valdecoxib	fegato	vari derivati prodotti per ossidazione dai CYP 3A4 e 2C9 e per glucuronazione; solo un metabolita idrossilato minore è attivo [ⓒ]	renale: 80% (<5% in forma immodificata, il resto come metaboliti inattivi); biliare: 20%, in forma di metaboliti

Principali vie metaboliche e di eliminazione.

- ⓐ Indometacina raggiunge livelli plasmatici simili ad acemetacina e contribuisce quindi al suo effetto farmacologico.
- ⓑ Rispetto al composto parentale, salicilato è dotato *in vivo* di simile attività antinfiammatoria, analgesica e antipiretica (benché *in vitro* mostri potenza inibitoria su COX-1 e COX-2 almeno 100 volte inferiore), ma è privo di attività antiaggregante piastrinica ed è molto meno gastrolesivo.
- ⓒ La quota è direttamente proporzionale al valore di pH urinario; in urine molto alcaline (pH >8) fino all'80% di una dose può essere escreta come salicilato libero.
- ⓓ Rispetto al composto parentale ha una potenza di inibizione della ciclo-ossigenasi di circa il 20% e raggiunge concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario intorno al 50%. Tuttavia la frazione libera è molto più elevata (circa 10 volte superiore), e ciò rende verosimile un rilevante contributo all'effetto farmacologico globale.
- ⓔ Desketoprofene è l'isomero S(+), attivo, del ketoprofene racemico. *In vivo* le vie metaboliche seguite dai due antimeri sono virtualmente identiche; tuttavia, mentre circa il 10% dell'isomero R(-) viene convertito in S, non si verifica mai la reazione opposta.
- ⓕ Metabolita attivo in cui il farmaco parentale viene quasi completamente trasformato prima di raggiungere il circolo sistemico (e pertanto responsabile virtualmente per intero dell'attività farmacologica).
- ⓖ Il più attivo è 4'-idrossi-diclofenac, dotato di attività antinfiammatoria e antipiretica pari al 30% del composto parentale, superiore emivita plasmatica (4,3 h) ma minore AUC.
- ⓗ Il metabolita acil-glucuronide è instabile e può essere facilmente riconvertito per idrolisi a diflunisal.
- ⓘ Rispetto al composto parentale ha una potenza inibitoria sulla ciclo-ossigenasi dell'1-5%, ma raggiunge AUC 10-20 volte superiori. In caso di insufficienza renale avanzata si accumula significativamente nel plasma.
- ⓙ Di potenza antinfiammatoria simile al composto parentale, ma concentrazioni plasmatiche *in vivo* insufficienti a contribuire significativamente all'effetto farmacologico globale.
- ⓚ Derivato attivo formato durante il "primo passaggio" epatico di nabumetone, interamente responsabile dell'effetto antinfiammatorio e analgesico del farmaco.
- ⓛ Prodotto dai CYP 2C9 e 1A2, ha una potenza inibitoria sulla ciclo-ossigenasi 100 volte inferiore a naproxene e una bassa tossicità sistemica; l'emivita terminale è di circa 18 h e il legame proteico del 100%.

- Ⓞ Il maggiore e più attivo, è 4OH-nimesulide; rispetto al composto parentale è dotato di attività antinfiammatoria 5-10 volte inferiore, emivita all'incirca doppia e concentrazione plasmatica allo stato stazionario inferiore del 30-70%. Gli altri metaboliti hanno potenza antinfiammatoria inferiore e concentrazione plasmatica trascurabile.
- Ⓞ Metabolita attivo in cui parecoxib viene pressoché integralmente convertito (con un'emivita plasmatica di 0,25-0,69 h), ritenuto interamente responsabile dell'attività farmacologica.
- Ⓞ Prodotto per riduzione del gruppo solfossido di sulindac (reazione reversibile), possiede un'attività inibitoria sulla ciclo-ossigenasi oltre 500 volte superiore al composto parentale e raggiunge AUC circa 2 volte superiori. *In vivo* può quindi essere considerato interamente responsabile dell'effetto antinfiammatorio e analgesico.
- Ⓞ Questo processo ha notevole rilevanza pratica potendo essere considerato responsabile della produzione di quasi 50% della quota di sulindac-solfuro presente nel plasma nelle 24 h seguenti a una singola dose orale di sulindac.
- Ⓞ Metabolita antinfiammatorio COX-2 selettivo, raggiunge concentrazioni plasmatiche *in vivo* pari a circa il 10% rispetto alla molecola parentale.

Informazioni farmaceutiche			
	ricostituzione	diluzione	diluenti idonei
Acido tiaprofenico	200 mg in 3 mL del solvente allegato	–	–
Diclofenac	no (il preparato è già in soluzione)	–	–
Ibuprofene	no (il preparato è già in soluzione)	no o a piacere	SF, G5
Indometacina	12,5-25 mg/mL in acqua ppi o SF	0,1-0,2 mg/mL	SF, G5
Ketoprofene	<i>fiale ev:</i> 20 mg/mL in acqua ppi <i>fiale im:</i> 40 mg/mL nel solvente allegato	a piacere –	SF –
Ketoprofene lisina	160 mg in 5 mL di SF	160 mg in 500 mL	SF, G5, G10, F10 SR, RL, RA
Ketorolac	no (il preparato è già in soluzione)	a piacere	SF, G5, SR, RL
Lisina acetilsalicilato	100-200 mg/mL in acqua ppi (dosaggio riferito all'equivalente in ASA)	a piacere	SF, G5, G10, SR, RL, M5-20, SBic
Lornoxicam	8 mg in 2 mL di acqua ppi	a piacere	SF, G5, SR
Naproxene sodico	non più di 110 mg/mL in acqua ppi	–	–
Parecoxib	20 mg/mL in SF, G5 o Slpo (<i>non</i> RL)	–	SF, G5, RL
Piroxicam	no (il preparato è già in soluzione)	–	–
Tenoxicam	10 mg/mL in acqua ppi	–	–

Modalità di ricostituzione e diluizione delle formulazioni iniettabili.

Ibuprofene	incompatibilità: soluzioni a pH acido (lavare la linea di infusione con SF o G5)
Indometacina	incompatibilità: è sconsigliata la miscelazione con qualsiasi altro farmaco
Ketoprofene lisina	compatibilità: betametasona, fluoroglucolino, scopolamina butilbromuro, tiocolchicoside
Ketorolac	incompatibilità: in siringa (piccoli volumi di fluido): morfina, meperidina, prometazina, idrossizina compatibilità: in sacche da infusione (volumi di fluido ≥ 100 mL): aminofilina, dopamina, eparina, insulina, lidocaina, morfina, meperidina
Lisina acetilsalicilato	incompatibilità: clorpromazina, diazepam, eritromicina estolato, gentamicina compatibilità: atropina

(continua)

(segue)

Parecoxib	Incompatibilità: oppioidi, miscele di G5 con RL
Tenoxicam	Incompatibilità: è sconsigliata la miscelazione con qualsiasi altro solvente o farmaco

Compatibilità fisico-chimica in soluzione delle preparazioni iniettabili.

	im	ev in bolo	inf ev
Aceclofenac	sì	no	no
Acido tiaprofenico	sì	no	no
Diclofenac	sì	no	no
Ibuprofene	no	no	in 15" (nel neonato)
Indometacina	sì	in 5"-10" (nel neonato)	a 10-50 mg/h
Ketoprofene	sì	in almeno 15"	in 15' o più, al riparo dalla luce
Ketoprofene lisina	sì	in almeno 15"	in 15' o più
Ketorolac	sì	in almeno 15"	sì; velocità a piacere
Lisina acetilsalicilato	sì	in almeno 15"	sì; velocità a piacere
Lornoxicam	in almeno 5"	in almeno 15"	sì; velocità a piacere
Naproxene sodico	sì	non raccomandata	non raccomandata
Parecoxib	sì	in 2"-3"	no
Piroxicam	sì	no	no
Tenoxicam	sì	in almeno 15"	non raccomandata

Possibili vie di somministrazione delle formulazioni iniettabili e relative modalità.

	confezione originale intatta	preparato ricostituito/diluito	additivi
Aceclofenac	2 anni a 15°-30°C	impiegare subito	nd
Acido tiaprofenico	2 anni a 15°-30°C al buio	12 h a 15°-30°, al buio	Lido
Diclofenac	2 anni a 15°-30°C al buio	–	SM, AB
Diffunisal	2 anni a 15°-30°C	impiegare subito	AB 2,5% [Ⓢ]
Ibuprofene	4 anni a 15°-30°C	3 mesi a –20°C	trometamolo
Indometacina	3 anni a 15°-30°C al buio	impiegare subito	nessuno
Ketoprofene	3 anni a 15°-30°C	impiegare subito	AB 2% [Ⓢ]
Ketoprofene lisina	3 anni a 15°-30°C al buio	impiegare subito	nessuno
Ketorolac	2 anni a 15°-30°C	impiegare subito	AE 10%
Lisina acetilsalicilato	3 anni a non più di 20°C	impiegare subito	nessuno
Lornoxicam	5 anni a 15°-25°C al buio	24 h a 2°-8°C	M, SE, Tro
Naproxene sodico	2 anni a 15°-30°C	impiegare subito	Lido

(continua)

(segue)	confezione originale intatta	preparato ricostituito/diluito	additivi
Parecoxib	3 anni a 15°-30°C	24 h a 10°-25°C	nessuno
Piroxicam	2 anni a 15°-30° al buio	–	AB 2%, AE10%
Tenoxicam	3 anni a 15°-30°	impiegare subito	SM [ⓐ] , SE [ⓑ]

Tempi di stabilità fisica e chimica delle formulazioni iniettabili. Nella colonna "additivi" sono riportate le sostanze di particolare rilievo pratico presenti nel diluente allegato alla confezione: **AB:** alcol benzilico; **AE:** alcol etilico; **Lido:** lidocaina; **M:** mannitolo; **SE:** sodio edetato; **SM:** sodio metabisolfito; **Tro:** trometamolo.

[ⓐ] Solo nel solvente per uso intramuscolare (il solvente per uso endovenoso è costituito da acqua ppi).

[ⓑ] Presente nel liofilizzato (il solvente è costituito da acqua ppi).

Uso in gravidanza e allattamento

Diclofenac (B^{FDA}, C^{ADEC}), flurbiprofene (B^{FDA}), ibuprofene (B^{FDA}, C^{ADEC}) e ketoprofene (B^{FDA}, C^{ADEC}) possono probabilmente essere impiegati con sicurezza *nel 1° e nel 2° trimestre di gravidanza* (B^{FDA}). I dati sperimentali sono meno univoci per acido mefenamico (C^{FDA}, C^{ADEC}), acido meclofenamico (C^{FDA}), celecoxib (B3^{ADEC}), diflunisal (C^{FDA}, C^{ADEC}), etodolac (C^{FDA}), etoricoxib (C^{FDA}, C^{ADEC}), indometacina (C^{FDA}, C^{ADEC}), ketorolac (C^{FDA}, C^{ADEC}), lumiracoxib (C^{ADEC}); nabumetone (C^{FDA}, C^{ADEC}), naproxene (B^{FDA}, C^{ADEC}), nimesulide, oxaprozin (C^{FDA}), parecoxib (C^{FDA}; C^{ADEC}), piroxicam (C^{FDA}), sulindac (C^{FDA}, C^{ADEC}), tenoxicam (C^{FDA}, C^{ADEC}), tolmetina (C^{FDA}), cosicché questi farmaci andrebbero considerati di seconda scelta rispetto ai primi. L'assunzione di acido acetilsalicilico nel *1° trimestre* di gestazione aumenta di 2-3 volte il rischio di gastroschisi. Nel *3° trimestre* tutti i FANS potrebbero favorire la stenosi o la chiusura del dotto arterioso del feto e inibire la funzionalità renale del neonato. Inoltre nelle ultime due settimane di gestazione possono attenuare le contrazioni uterine, prolungando il travaglio e aumentando il rischio di emorragie materne e fetali nel peri-parto. In questo periodo, pertanto, andrebbero utilizzati solo se non esistono alternative terapeutiche più sicure, alle dosi minime, e se il beneficio prevedibile per la madre è considerato rilevante (D^{FDA}). La somministrazione di indometacina per 3 giorni nel trattamento del travaglio pretermine, prima della 34^a settimana di gestazione, è comunque considerata sicura.

Virtualmente tutti i FANS vengono secreti nel latte umano, sia pure in concentrazioni spesso molto contenute (per esempio, rispetto al plasma materno: acido mefenamico <1%, diclofenac <0,1%, diflunisal 2-7%, fenoprofene <1%, flurbiprofene 2%, ibuprofene 0,8%; ketorolac <1%; naproxene 1%; piroxicam 1-3%). La somministrazione di FANS alle donne che allattano al seno va quindi considerata alla luce dei possibili effetti sul lattante. In generale è consentito l'impiego di acido mefenamico, diclofenac, flurbiprofene, ibuprofene, ketorolac e, a basse dosi, di acido acetilsalicilico e indometacina (può indurre convulsioni).

Impieghi clinici

Azione antipiretica. Ogni FANS può essere impiegato alle comuni dosi analgesiche.

Cefalea "cronica giornaliera" (per definizione una cefalea che compare per almeno 15 giorni al mese per più di 3 mesi consecutivi). L'impiego di FANS può essere considerato, contestualmente all'avvio della profilassi farmacologica antiemigranica (per esempio con amitriptilina, propranololo, gabapentin, topiramato...), per il trattamento degli attacchi cefalalgici nelle seguenti forme di cefalea:

- *cefalea da abuso di farmaci antiemigranici* (triptani, ergotaminici, oppioidi);
- *emicrania "trasformata"* (attacchi cefalalgici di durata >4h, almeno alcuni dei quali con caratteri emigranici, o in pazienti con precedenti attacchi emigranici tipici);
- *forme rare di emicrania indometacina-sensibile* (emicrania continua, emicrania parossistica).

Soprattutto nei primi 5 giorni di trattamento (occasionalmente fino a 10-14 giorni) può essere considerata anche l'aggiunta di un cortisonico e di un antiemetico (per esempio metoclopramide, proclorperazina, ondansetron...), mantenendo il paziente sotto stretta osservazione.

Chiusura di dotto arterioso pervio. Si possono impiegare *indometacina* o *ibuprofene*:

– *indometacina*: si somministrano tre dosi distanziate di 12-24h, in bolo ev lento (in 5"-10"): 1^a dose: 0,2 mg/kg; 2^a e 3^a dose: secondo l'età del bambino: • <48h: 0,1 mg/kg; • 2-7 giorni: 0,2 mg/kg; • >7 giorni: 0,25 mg/kg;

– *ibuprofene*: si somministrano tre dosi distanziate di 24h, in breve infusione ev (in 15'): 1^a dose: 10 mg/kg; 2^a e 3^a dose: 5 mg/kg.

Ciascuna somministrazione successiva alla prima va eseguita solo in presenza di diuresi >0,6 mL/kg/h e dopo il ritorno dei parametri laboratoristici di funzionalità renale ai valori basali. Se a distanza di 48 h dall'ultima dose il dotto è ancora pervio (o tende a riaprirsi dopo un'iniziale chiusura) possono essere somministrate ulteriori 1-3 dosi di farmaco, secondo necessità.

Dolore acuto di varia natura (da malattie reumatologiche, odontoiatriche, traumatologiche, ginecologiche, inclusa la dismenorrea, cefalee primitive, attacco di emicrania, coliche urinarie, coliche biliari, artromialgie da sindrome da astinenza da oppiacei...). Vengono generalmente impiegati i FANS a effetto più rapido (per esempio *diclofenac*, *desketoprofene*, *etodolac*, *etoricoxib*, *ketorolac*, *ibuprofene*, *lornoxiam*, *lumiracoxib*, *naprossene sodico*, *parecoxib*, *piroxicam/ciclodestrina*, *tolmetina*...), preferibilmente per via orale, se necessario anche in associazione a paracetamolo o a un oppioide. La potenza analgesica di diversi possibili trattamenti, espressa come numero di pazienti da trattare per ridurre l'entità del dolore di almeno il 50% in uno di essi entro 4-6 h (NPT), è riportata di seguito:

Pazienti da trattare <2	Pazienti da trattare 2-2,5	Pazienti da trattare 2,6-3
diclofenac 100 mg os	acido acetilsalicilico 1,2 g os	ketorolac 10 mg os
etoricoxib 120 mg os	diclofenac 50 mg os	ibuprofene 200 mg os
ibuprofene 800 mg os	ibuprofene 400-600 mg os	piroxicam 20 mg os
ketorolac 20 mg os	lumiracoxib 400 mg os	diclofenac 25 mg os
piroxicam 40 mg os	naprossene 500 mg os	tramadolo 150 mg os
valdecoxib 20-40 mg os	parecoxib 40 mg ev	parecoxib 20 mg ev

Potenza analgesica in termini di numero di pazienti da trattare per ridurre il dolore del 50% in un caso

Nel trattamento degli attacchi emicranici l'associazione di un agente procinetico consente di prevenire il vomito e facilita l'assorbimento delle formulazioni orali attenuando la frequente gastroplegia.

Dolore oncologico cronico. I FANS possono essere associati agli oppioidi (soprattutto nei dolori da infiltrazione neoplastica delle ossa o dei tessuti molli, da osteoartropatia ipertrofica polmonare, da artrite o da sierosite) o a paracetamolo.

Emicrania classica. I FANS possono essere impiegati per le seguenti indicazioni:

– *soppressione dell'attacco emicranico acuto*: vengono generalmente preferiti i farmaci a effetto più rapido, per via orale o parenterale (*acido acetilsalicilico*, *diclofenac*, *desketoprofene*, *etodolac*, *ketorolac*, *ibuprofene*, *naprossene sodico*, *piroxicam/ciclodestrina*, *tolmetina*...), eventualmente anche in associazione a paracetamolo.

Per un'efficacia ottimale l'assunzione va effettuata quanto più precocemente possibile rispetto all'insorgenza dei sintomi (aura neurologica/cefalea). L'associazione di un agente procinetico previene il vomito e facilita l'assorbimento delle formulazioni orali attenuando la tipica gastroplegia;

– *profilassi degli attacchi* (indicata nei pazienti con più di due episodi cefalalgici al mese): numerosi FANS si sono rivelati efficaci, alle dosi medie comunemente impiegate per il trattamento degli stati dolorosi cronici, in cicli ripetuti della durata di 1-2 mesi.

Fibrosi cistica (rallentamento del deterioramento funzionale polmonare). Si impiega *ibuprofene* 20-30 mg/kg/die os q8h, sia nei bambini che negli adulti (massimo 1600 mg/die), a tempo indefinito.

Malattia reumatica. La somministrazione di FANS, a dosi elevate, fino a normalizzazione della VES (in genere per 3-8 settimane), è indicata soprattutto per il controllo dell'artrite, delle artralgie e della febbre, mentre in caso di cardite è preferibile ricorrere a un cortisonico. Il FANS tradizionalmente più utilizzato è l'*acido acetilsalicilico* (**bambini**: 20-25 mg/kg/6h os dopo i pasti, per 14 giorni; poi 60-70 mg/die; **adulti**: 1 g/6h os); alternativamente si può impiegare *naprossene* (**bambini**: 7,5-10 mg/kg/12h os).

Frequentemente, 2-3 settimane dopo la sospensione del trattamento antinfiammatorio si osserva una transitoria recrudescenza delle manifestazioni flogistiche, in genere, tuttavia, di durata ed entità tale da non richiedere alcun nuovo intervento terapeutico.

Malattie reumatologiche (artrite reumatoide, artrite cronica giovanile, osteoartrite, spondilite anchilosante, periartrite scapolo-omeroale, artrite gottosa acuta, stiramenti muscolari): trattamento antinfiammatorio e analgesico.

Bibliografia

- Brooks PM, Day RO. *Nonsteroidal antiinflammatory drugs-differences and similarities*. N Engl J Med, 1991; 324: 1716.
- Brogden RN. *Non-steroidal anti-inflammatory analgesics other than salicylates*. Drugs, 1986; 32(suppl 4): 27.
- Brooks P. *Use and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Am J Med 1998 Mar 30;104(3A): 9S-13S.
- FitzGerald GA, Patrono C. *The COXs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2*. N Engl J Med 2001 Aug 9;345(6):433-42.
- Seidenberg BC. *COX-2 inhibitors*. Lancet 1999 Jun 5;353(9168):1978.
- Stichtenoth DO, Frolich JC. *The second generation of COX-2 inhibitors: what advantages do the newest offer?* Drugs. 2003;63(1):33-45.
- van Ryn J, Pairet M. *Clinical experience with cyclooxygenase-2 inhibitors*. Inflamm Res 1999 May;48(5):247-54.
- Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S, Carson JL, Griffin M *et al*. *Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis*. BMJ 1996 Jun 22; 312(7046):1563-6.
- Garcia Rodriguez LA, Jick H. *Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs*. Lancet 1994 Mar 26;343(8900):769-72. Un erratum compare su Lancet 1994 Apr 23;343 (8904):1048.
- Langman MJ, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins MD, Logan RF, Murphy M, Vessey MP, Colin-Jones DG. *Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs*. Lancet 1994 Apr 30;343(8905):1075-8. Un erratum compare su Lancet 1994 May 21;343 (8908):1302.
- Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. *Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis*. Ann Intern Med 1991 Nov 15;115(10):787-96.
- Soll AH, Weinstein WM, Kurata J, McCarthy D. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease*. Ann Intern Med 1991 Feb 15;114(4): 307-19.
- Bateman BN. *NSAIDs; time to re-evaluate gut toxicity*. Lancet, 1994; 343: 1051-1052.
- Simon RA. *Prevention and treatment of reactions to NSAIDs*. Clin Rev Allergy Immunol. 2003 Apr;24(2): 189-98.
- Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, *et al*. *Guidelines for the medical treatment of osteoarthritis*. Arthritis Rheum, 1995; 38: 1535-1546.
- Onder G, Pellicciotti F, Gambassi G, Bernabei R. *NSAID-related psychiatric adverse events: who is at risk?* Drugs. 2004;64(23):2619-27.
- Bandolier Evidence-based health care. *Acute pain*. www.ebandolier.com 2003 Feb: 1-22.
- *The Oxford League Table of Analgesic Efficacy*. <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/Leagtab.html>
- Shapiro SS. *Treatment of dysmenorrhea and premenstrual syndrome with nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Drugs, 1988; 36: 475.
- Hollingworth P. *The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in paediatric rheumatic diseases*. Br J Rheumatol 1993 Jan;32(1):73-7.
- Borga O, Borga B. *Serum protein binding of non-steroidal antiinflammatory drugs; a comparative study*. J Pharmacokinet Biopharm 1997 Feb;25(1): 63-77.
- Verbeeck RK. *Pharmacokinetic drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Clin Pharmacokinetics 1990 Jul;19(1):44-66.
- Dooley M, Spencer CM, Dunn CJ. *Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease*. Drugs 2001;61(9):1351-78.
- Bort R, Ponsoda X, Carrasco E, Gomez-Lechon MJ, Castell JV. *Metabolism of aceclofenac in humans*. Drug Metab Dispos 1996 Aug;24(8):834-41.
- Brogden RN, Wiseman LR. *Aceclofenac. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic potential in the treatment of rheumatic disorders and in pain management*. Drugs 1996 Jul;52(1):113-24
- Grau M, Guasch J, Montero JL, Felipe A, Carrasco E, Julia S. *Pharmacology of the potent new non-steroidal anti-inflammatory agent aceclofenac*. Arzneimittelforschung 1991 Dec;41(12):1265-76.
- Jones RW, Collins AJ, Notarianni LJ, Sedman E. *The comparative pharmacokinetics of acetaminin in young subjects and elderly patients*. Br J Clin Pharmacol 1991 May;31(5):543-5.
- Seissiger L, Dell HD. *Acemetacin in patients with rheumatic disease with concomitant liver diseases. Pharmacokinetics, effectiveness and tolerance*. Z Rheumatol 1987;46 Suppl 1:65-9.
- Neugirg R, Penners R. *Clinical trials with acetaminin on children and adolescents*. Arzneimittelforschung 1980;30(8A):1451-4.
- Clissold SP. *Aspirin and related derivatives of salicylic acid*. Drugs 1986;32 Suppl 4:8-26.
- Brune K, Nuernberg B, Schneider HT. *Biliary elimination*

- of aspirin after oral and intravenous administration in patients. *Agents Actions Suppl* 1993;44:51-7.
- Zapadniuk VI, Korkushko OV, Bezverkhaya IS, Belyi AA. Age-related characteristics of the pharmacokinetics of acetylsalicylic acid. *Farmakol Toksikol* 1987 Mar-Apr;50(2):79-82.
 - Hamad AM, Sutcliffe AM, Knox AJ. Aspirin-induced asthma: clinical aspects, pathogenesis and management. *Drugs* 2004;64(21):2417-32.
 - Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet*. 2005 Jul 12;366(9480):155-68.
 - Plosker GL, Wagstaff AJ. Tiaprofenic acid. A reappraisal of its pharmacological properties and use in the management of rheumatic diseases. *Drugs* 1995 Dec;50(6):1050-75.
 - Poletto B. Tiaprofenic acid. *Clin Rheum Dis* 1984 Aug;10(2):333-51.
 - Davies NM. Clinical pharmacokinetics of tiaprofenic acid and its enantiomers. *Clin Pharmacokinet* 1996 Nov;31(5):331-47.
 - Nilsen OG, Jacobsen G, Walstad RA. Steady state pharmacokinetics of tiaprofenic acid in elderly patients. *Arzneimittelforschung* 1985;35(5):875-9.
 - Nilsen OG, Wessel-Aas T, Walseth F. Single dose pharmacokinetics of tiaprofenic acid. Effects of food and severe renal insufficiency. *Arzneimittelforschung* 1985;35(5):871-5.
 - Clemett D, Goa KL. Celecoxib: a review of its use in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and acute pain. *Drugs* 2000 Apr;59(4):957-80.
 - Med Lett. Celecoxib for arthritis. *Med Lett Drugs Ther* 1999 Jan 29;41(1045):11-2.
 - Goldenberg MM. Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clin Ther* 1999 Sep;21(9):1497-513.
 - Davies NM, McLachlan AJ, Day RO, Williams KM. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of celecoxib: a selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor. *Clin Pharmacokinet* 2000 Mar;38(3):225-42.
 - Paulson SK, Hribar JD, Liu NW, Hajdu E, Bible RH Jr, Piergies A, Karim A. Metabolism and excretion of [(14)C]celecoxib in healthy male volunteers. *Drug Metab Dispos* 2000 Mar;28(3):308-14.
 - Brater DC. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: focus on cyclooxygenase-2-selective inhibition. *Am J Med* 1999 Dec 13;107(6A):65S-70S.
 - Mauleon D, Artigas R, Garcia ML, Carganico G. Preclinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs* 1996;52 Suppl 5:24-45.
 - Spencer CM, Wilde MI. Diacerein. *Drugs* 1997 Jan;53(1):98-106.
 - Nicolas P, Tod M, Padoin C, Petitjean O. Clinical pharmacokinetics of diacerein. *Clin Pharmacokinet* 1998 Nov;35(5):347-59.
 - Magnard O, Louchahi K, Tod M, Petitjean O, Molinier P, Berdah L, Perret G. Pharmacokinetics of diacerein in patients with liver cirrhosis. *Biopharm Drug Dispos* 1993 Jul;14(5):401-8.
 - Med Lett. Diclofenac. *Med Lett Drugs Ther* 1988 Dec 2;30(780):109-11.
 - Small RE. Diclofenac sodium. *Clin Pharm* 1989 Aug;8(8):545-58.
 - Todd PA, Sorkin EM. Diclofenac sodium. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1988 Mar;35(3):244-85. Un erratum appears in *Drugs* 1988 Jul;36(1):1.
 - Davies NM, Anderson KE. Clinical pharmacokinetics of diclofenac. Therapeutic insights and pitfalls. *Clin Pharmacokinet* 1997 Sep;33(3):184-213.
 - Shen TY. Chemical and pharmacological properties of diflunisal. *Pharmacotherapy* 1983 Mar-Apr;3(2 Pt 2):3S-8S.
 - Brogden RN, Heel RC, Pakes GE, Speight TM, Avery GS. Diflunisal: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in pain and musculoskeletal strains and sprains and pain in osteoarthritis. *Drugs* 1980 Feb;19(2):84-106.
 - Davies RO. Review of the animal and clinical pharmacology of diflunisal. *Pharmacotherapy* 1983 Mar-Apr;3(2 Pt 2):9S-22S.
 - Erikson LO, Wahlin-Boll E, Odar-Cederlof I, Lindholm L, Melander A. Influence of renal failure, rheumatoid arthritis and old age on the pharmacokinetics of diflunisal. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36(2):165-74.
 - Dickinson RG, Verbeeck RK, King AR, Restifo AC, Pond SM. Diflunisal and its conjugates in patients with renal failure. *Br J Clin Pharmacol* 1991 May;31(5):546-50.
 - Jane F, Rodriguez de la Serna A. Droxicam: a pharmacological and clinical review of a new NSAID. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1991;11(4):3-9.
 - Brocks DR, Jamali F. Etodolac clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1994 Apr;26(4):259-74.
 - Balfour JA, Buckley MM. Etodolac. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic use in rheumatic diseases and pain states. *Drugs* 1991 Aug;42(2):274-99.
 - Brater DC, Lassetter KC. Profile of etodolac: pharmacokinetic evaluation in special populations. *Clin Rheumatol* 1989 Mar;8 Suppl 1:25-35.
 - Benet LZ. Pharmacokinetic profile of etodolac in special populations. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1994;14(1):15-8.
 - Pena M. Etodolac: analgesic effects in musculoskeletal and postoperative pain. *Rheumatol Int* 1990;10 Suppl:9-16.
 - Brogden RN, Pinder RM, Speight TM, Avery GS. Fenoprofen: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in rheumatic diseases. *Drugs* 1977 Apr;13(4):241-65.
 - Davies NM. Clinical pharmacokinetics of flurbiprofen and its enantiomers. *Clin Pharmacokinet* 1995 Feb;28(2):100-14.
 - Cefali EA, Poyner WJ, Sica D, Cox S. Pharmacokinetic comparison of flurbiprofen in end-stage renal disease subjects and subjects with normal renal function. *J Clin Pharmacol* 1991 Sep;31(9):808-14.
 - Davies NM. Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. *Clin Pharmacokinet* 1998 Feb;34(2):101-54.
 - Fornasini G, Monti N, Brogini G, Gallina M, Eandi M, Persiani S, Bani M, Della Pepa C, Zara G, Strolin Benedetti M. Preliminary pharmacokinetic study of ibuprofen enantiomers after administration of a new oral formulation (ibuprofen arginine) to healthy male volunteers. *Chirality*. 1997;9(3):297-302.
 - Cheng H, Rogers JD, Demetriades JL, Holland SD,

- Seibold JR, Depuy E. *Pharmacokinetics and bioinversion of ibuprofen enantiomers in humans*. Pharm Res. 1994 Jun;11(6):824-30.
- Hall SD, Rudy AC, Knight PM, Brater DC. *Lack of presystemic inversion of (R)- to (S)-ibuprofen in humans*. Clin Pharmacol Ther 1993 Apr;53(4):393-400.
 - Li G, Treiber G, Maier K, Walker S, Klotz U. *Disposition of ibuprofen in patients with liver cirrhosis. Stereochemical considerations*. Clin Pharmacokinet 1993 Aug; 25(2): 154-63.
 - Antal EJ, Wright CE 3d, Brown BL, Albert KS, Aman LC, Levin NW. *The influence of hemodialysis on the pharmacokinetics of ibuprofen and its major metabolites*. J Clin Pharmacol 1986 Mar;26(3):184-90.
 - Cheng H, Rogers JD, Demetriades JL, Holland SD, Seibold JR, Depuy E. *Pharmacokinetics and bioinversion of ibuprofen enantiomers in humans*. Pharm Res 1994 Jun;11(6):824-30.
 - Helleberg L. *Clinical Pharmacokinetics of indomethacin*. Clin Pharmacokinet 1981 Jul-Aug;6(4):245-58.
 - Oberbauer R, Krivanek P, Turnheim K. *Pharmacokinetics of indomethacin in the elderly*. Clin Pharmacokinet 1993 May;24(5):428-34.
 - McElnay JC, Passmore AP, Crawford VL, McConnell JG, Taylor IC, Walker FS. *Steady state pharmacokinetic profile of indomethacin in elderly patients and young volunteers*. Eur J Clin Pharmacol 1992;43(1):77-80.
 - Stein G, Kunze M, Zaumseil J, Traeger A. *Pharmacokinetics of indomethacin and indomethacin metabolites administered continuously to patients with healthy or damaged kidneys*. Int J Clin Pharmacol Biopharm 1977 Oct;15(10):470-3.
 - Maunuksela EL, Olkkola KT, Korpela R. *Intravenous indomethacin as postoperative analgesic in children; acute effects on blood pressure, heart rate, body temperature and bleeding*. Ann Clin Res 1987; 19(5): 359-63.
 - Kantor TG. *Ketoprofen; a review of its pharmacologic and clinical properties*. Pharmacotherapy 1986 May-Jun;6(3):93-103.
 - Jamali F, Brocks DR. *Clinical pharmacokinetics of ketoprofen and its enantiomers*. Clin Pharmacokinet 1990 Sep;19(3):197-217.
 - Skeith KJ, Dasgupta M, Lange R, Jamali F. *The influence of renal function on the pharmacokinetics of unchanged and acyl-glucuroconjugated ketoprofen enantiomers after 50 and 100 mg racemic ketoprofen*. Br J Clin Pharmacol 1996 Aug;42(2):163-9.
 - Gillis JC, Brogden RN. *Ketorolac. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in pain management*. Drugs 1997 Jan;53(1):139-88.
 - Brocks DR, Jamali F. *Clinical pharmacokinetics of ketorolac tromethamine*. Clin Pharmacokinet 1992 Dec;23(6):415-27. Un erratum compare su Clin Pharmacokinet 1993 Mar;24(3):270.
 - Olkkola KT, Maunuksela EL. *The pharmacokinetics of postoperative intravenous ketorolac tromethamine in children*. Br J Clin Pharmacol 1991 Feb;31(2):182-4.
 - Balfour JA, Fitton A, Barradell LB. *Lornoxicam. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions*. Drugs 1996 Apr;51(4):639-57.
 - Skjodt NM, Davies NM. *Clinical pharmacokinetics of lornoxicam. A short half-life oxycam*. Clin Pharmacokinet 1998 Jun;34(6):421-8.
 - Lyseng-Williamson KA, Curran MP. *Lumiracoxib*. Drugs. 2004;64(19):2237-46; discussion 2247-8.
 - Rordorf CM, Choi L, Marshall P, Mangold JB. *Clinical pharmacology of lumiracoxib: a selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor*. Clin Pharmacokinet. 2005;44(12): 1247-66.
 - Scott G, Rordorf C, Reynolds C, Kalbag J, Looby M, Milosavljev S, Weaver M, Huff JP, Ruff DA. *Pharmacokinetics of lumiracoxib in plasma and synovial fluid*. Clin Pharmacokinet. 2004;43(7):467-78.
 - Conroy MC, Randinitis EJ, Turner JL. *Pharmacology, pharmacokinetics, and therapeutic use of meclofenamate sodium*. Clin J Pain 1991;7 Suppl 1:S44-8.
 - Noble S, Balfour JA. *Meloxicam*. Drugs 1996 Mar; 51(3): 424-30.
 - Turck D, Busch U, Heinzel G, Narjes H. *Clinical pharmacokinetics of meloxicam*. Arzneimittelforschung 1997 Mar;47(3):253-8.
 - Turck D, Schwarz A, Hoffler D, Narjes HH, Nehmiz G, Heinzel G. *Pharmacokinetics of meloxicam in patients with end-stage renal failure on haemodialysis; a comparison with healthy volunteers*. Eur J Clin Pharmacol 1996;51(3-4):309-13.
 - Boulton-Jones JM, Geddes CG, Heinzel G, Turck D, Nehmiz G, Bevis PJ. *Meloxicam pharmacokinetics in renal impairment*. Br J Clin Pharmacol 1997 Jan;43(1): 35-40.
 - Hedner T, Samulesson O, Wahrborg P, Wadenvik H, Ung KA, Ekblom A. *Nabumetone: therapeutic use and safety profile in the management of osteoarthritis and rheumatoid arthritis*. Drugs. 2004;64(20):2315-43.
 - Davies NM. *Clinical pharmacokinetics of nabumetone. The dawn of selective cyclo-oxygenase-2 inhibition?* Clin Pharmacokinet 1997 Dec;33(6):404-16.
 - Brier ME, Sloan RS, Aronoff GR. *Population pharmacokinetics of the active metabolite of nabumetone in renal dysfunction*. Clin Pharmacol Ther 1995 Jun;57(6):622-7.
 - Friedel HA, Langtry HD, Buckley MM. *Nabumetone. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic use in rheumatic diseases*. Drugs 1993 Jan;45(1):131-56.
 - Todd PA, Clissold SP. *Naproxen. A reappraisal of its pharmacology, and therapeutic use in rheumatic diseases and pain states*. Drugs 1990 Jul;40(1):91-137.
 - Davies NM, Anderson KE. *Clinical pharmacokinetics of naproxen*. Clin Pharmacokinet 1997 Apr;32(4):268-93.
 - McVerry RM, Lethbridge J, Martin N, Mukerjee SK, Littler T, Tallis R, Sibeon R, Orme ML. *Pharmacokinetics of naproxen in elderly patients*. Eur J Clin Pharmacol 1986;31(4):463-8.
 - Vree TB, Van Den Biggelaar-Marteau M, Verwey-Van Wissen CP, Vree ML, Guelen PJ. *The pharmacokinetics of naproxen, its metabolite O-desmethyl naproxen, and their acyl glucuronides in humans*. Br J Clin Pharmacol 1993 May;35(5):467-72; oppure Biopharm Drug Dispos 1993 Aug;14(6):491-502.
 - Anttila M, Haataja M, Kasanen A. *Pharmacokinetics of naproxen in subjects with normal and impaired renal function*. Eur J Clin Pharmacol 1980 Oct;18(3): 263-8.
 - Williams RL, Upton RA, Cello JP, Jones RM, Bliststein M, Kelly J, Nierenburg D. *Naproxen disposition in*

- patients with alcoholic cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;27(3):291-6.
- Calvo MV, Dominguez-Gil A, Macias JG, Diez JL. *Naproxen disposition in hepatic and biliary disorders*. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1980 Jun;18(6):242-6.
 - Ward A, Brogden RN. *Nimesulide. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in inflammation and pain states*. *Drugs* 1988 Dec;36(6):732-53.
 - Bernareggi A. *Clinical pharmacokinetics of nimesulide*. *Clin Pharmacokinet* 1998 Oct;35(4):247-74.
 - Miller LG. *Oxaprozin, a once-daily nonsteroidal anti-inflammatory drug*. *Clin Pharm* 1992 Jul;11(7):591-603.
 - Med Lett. *Oxaprozin for arthritis*. *Med Lett Drugs Ther* 1993 Feb 19;35(890):15-6.
 - Todd PA, Brogden RN. *Oxaprozin. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy*. *Drugs* 1986 Oct;32(4):291-312.
 - Davies NM. *Clinical pharmacokinetics of oxaprozin*. *Clin Pharmacokinet* 1998 Dec;35(6):425-36.
 - Janssen FW, Jusko WJ, Chiang ST, Kirkman SK, Southgate PJ, Coleman AJ, Ruelius HW. *Metabolism and kinetics of oxaprozin in normal subjects*. *Clin Pharmacol Ther* 1980 Mar;27(3):352-62.
 - Greenblatt DJ, Matlis R, Scavone JM, Blyden GT, Harmatz JS, Shader RI. *Oxaprozin pharmacokinetics in the elderly*. *Br J Clin Pharmacol* 1985 Mar;19(3):373-8.
 - Audet PR, Knowles JA, Troy SM, Walker BR, Morrison G. *Effect of chronic renal failure on oxaprozin multiple-dose pharmacokinetics*. *Clin Pharmacol Ther* 1988 Sep;44(3):303-9.
 - Chiang ST, Morrison G, Knowles JA, Ruelius HW, Walker BR. *Oxaprozin disposition in renal disease*. *Clin Pharmacol Ther* 1982 Apr;31(4):509-15.
 - Ochs HR, Greenblatt DJ, Knuchel M. *Oxaprozin pharmacokinetics in patients with congestive heart failure*. *Arzneimittelforschung* 1986 Dec;36(12):1837-40.
 - Goldfarb S, Walker BR, Agus ZS. *The uricosuric effect of oxaprozin in humans*. *J Clin Pharmacol* 1985 Mar;25(2):144-8.
 - Olkkola KT, Brunetto AV, Mattila MJ. *Pharmacokinetics of oxamicam nonsteroidal anti-inflammatory agents*. *Clin Pharmacokinet* 1994 Feb;26(2):107-20.
 - Cheer SM, Goa KL. *Parecoxib (parecoxib sodium)*. *Drugs* 2001;61(8):1133-41; discussion 1142-3.
 - Jain KK. *Evaluation of intravenous parecoxib for the relief of acute post-surgical pain*. *Expert Opin Investig Drugs* 2000 Nov;9(11):2717-23.
 - Karim A, Laurent A, Slater ME, Kuss ME, Qian J, Crosby-Sessoms SL, Hubbard RC. *A pharmacokinetic study of intramuscular (i.m.) parecoxib sodium in normal subjects*. *J Clin Pharmacol* 2001 Oct;41(10):1111-9.
 - Brogden RN. *Pyrazolone derivatives*. *Drugs*, 1986; 32(suppl 4): 60.
 - Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. *Piroxicam. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy*. *Drugs* 1984 Oct;28(4):292-323.
 - Rudy AC, Figueroa NL, Hall SD, Brater DC. *The pharmacokinetics of piroxicam in elderly persons with and without renal impairment*. *Br J Clin Pharmacol* 1994 Jan;37(1):1-5.
 - Makela AL, Olkkola KT, Mattila MJ. *Steady state pharmacokinetics of piroxicam in children with rheumatic diseases*. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;41(1):79-81.
 - Lee CR, Balfour JA. *Piroxicam-beta-cyclodextrin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in rheumatic diseases and pain states*. *Drugs* 1994 Dec;48(6):907-29.
 - Reginster JY, Franchimont P. *Piroxicam-beta-cyclodextrin in the treatment of acute pain of rheumatic disease*. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1993;12(4):38-46.
 - Sitar DS, Owen JA, MacDougall B, Hunter T, Mitenko PA. *Effects of age and disease on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of sulindac*. *Clin Pharmacol Ther* 1985 Aug;38(2):228-34.
 - Sitar DS, Owen JA, MacDougall B, Hunter T, Mitenko PA. *Effects of age and disease on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of sulindac*. *Clin Pharmacol Ther* 1985 Aug;38(2):228-34.
 - Davies NM, Watson MS. *Clinical pharmacokinetics of sulindac. A dynamic old drug*. *Clin Pharmacokinet* 1997 Jun;32(6):437-59.
 - Ravis WR, Diskin CJ, Campagna KD, Clark CR, McMillian CL. *Pharmacokinetics and dialyzability of sulindac and metabolites in patients with end-stage renal failure*. *J Clin Pharmacol* 1993 Jun;33(6):527-34.
 - Nilsen OG. *Clinical pharmacokinetics of tenoxicam*. *Clin Pharmacokinet* 1994 Jan;26(1):16-43.
 - Todd PA, Clissold SP. *Tenoxicam. An update of its pharmacology and therapeutic efficacy in rheumatic diseases*. *Drugs* 1991 Apr;41(4):625-46.
 - Horber FF, Guentert TW, Weidekamm E, Heizmann P, Descoedres C, Frey FJ. *Pharmacokinetics of tenoxicam in patients with impaired renal function*. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;29(6):697-701.
 - Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. *Tolmetin; a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in rheumatic diseases*. *Drugs* 1978 Jun;15(6):429-50.
 - Ehrlich GE. *Long-term therapy with tolmetin in rheumatoid arthritis*. *J Clin Pharmacol* 1983 Jul;23(7):287-300.
 - Lett. *Valdecoxib (Bextra)--a new cox-2 inhibitor*. *Med Lett Drugs Ther* 2002 Apr 29;44(1129):39-40.
 - Chavez ML, DeKorte CJ. *Valdecoxib: a review*. *Clin Ther*. 2003 Mar;25(3):817-51.
 - Ormrod D, Wellington K, Wagstaff AJ. *Valdecoxib*. *Drugs*. 2002;62(14):2059-71.
 - Yuan JJ, Yang DC, Zhang JY, Bible R Jr, Karim A, Findlay JW. *Disposition of a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, valdecoxib, in human*. *Drug Metab Dispos*. 2002 Sep;30(9):1013-21.