

Farmaci antinfiammatori non steroidei

Articoli Originali

Cataldo Abaterusso

UOC Nefrologia -distretto Asolo – AULSS2 Marca trevigiana.

Corrispondenza a:

Cataldo Abaterusso
UOC Nefrologia -Distretto Asolo, AULSS2 Marca trevigiana;
Via dei Carpani 16/Z, 31033 Castelfranco Veneto (TV)
Tel: 0423732359
E-mail: cataldo.abaterusso@aulss2.veneto.it



Cataldo Abaterusso

ABSTRACT

I farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) rappresentano una delle classi di farmaci maggiormente prescritta ed utilizzata a livello globale, con milioni di somministrazioni quotidiane, e con un mercato mondiale in ulteriore espansione.

La situazione italiana, invece, appare in controtendenza, come dimostrato dai report annuali dell' Agenzia del Farmaco (AIFA), con un lento progressivo decremento sia della prescrizione che dell' utilizzo complessivo includendo quello da automedicazione (over-the-counter). Sebbene la prescrizione ed il consumo di FANS in Italia riconosca differenze evidenti tra le regioni settentrionali e quelle meridionali, si conferma comunque la progressiva contrazione annuale del mercato.

Nonostante siano ben conosciuti gli effetti collaterali e tossici di questa classe di farmaci a carico di diversi organi ed apparati, le segnalazioni di eventi avversi (AEs) renali risultano minimali nei registri AIFA se rapportate agli effetti collaterali su altri organi ed apparati. La sottostima degli eventi avversi renali risulta ancora più evidente se si considera che nella popolazione geriatrica italiana, generalmente sottoposta a multiterapia farmacologica (in media 6.7 sostanze pro-capite), i FANS rappresentano il 32% delle prescrizioni risultando la quarta classe di farmaci più prescritta dopo antiulcera, antitrombotici e ipolipemizzanti.

Nella review sono elencate in sintesi le principali complicanze (alterazioni funzionali o comparsa di danno istologicamente definito) renali da FANS, le condizioni favorevoli indispensabili per il determinismo del danno e cenni sui possibili meccanismi patogenetici.

Resta però evidente, pur a fronte di una sicura e non meglio quantificabile sottostima degli eventi avversi, che la loro frequenza sia abbastanza contenuta nella popolazione generale aumentando discretamente in quella a rischio.

La conoscenza dei meccanismi farmacologici e delle condizioni cliniche coinvolte nella genesi degli eventi avversi renali associati ai FANS, nonché l' epidemiologia e la frequenza delle complicanze, possono certamente contribuire alla acquisizione di una appropriatezza prescrittiva in equilibrio tra demonizzazioni semplicistiche e sottovalutazioni colpevoli. La accuratezza della diagnosi sulla causa del dolore risulta quindi prioritaria per la scelta terapeutica ragionata sul bilancio rischio-beneficio.

Al nefrologo esperto compete quindi la responsabile (in)formazione sull' approccio non semplicistico e fai-da-te della terapia antalgica nei soggetti anziani ad alto rischio renale.

Introduzione

I farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) rappresentano una delle classi di farmaci maggiormente prescritta ed utilizzata a livello globale [1]. Essi costituiscono una numerosa famiglia di principi attivi utilizzati quotidianamente per il trattamento del dolore e dell'infiammazione tissutale da patologie prevalentemente osteoarticolari croniche o come trattamento di stati dolorosi acuti. Sia gli effetti terapeutici che quelli avversi derivano dal meccanismo d'azione di inibizione dell'enzima Ciclossigenasi (COX) che impedisce la ossidazione dell'acido arachidonico nella famiglia degli eicosanoidi da cui derivano prostanoidei (prostaglandine e trombossani) gli effettori, tra l'altro ma non esclusivamente, della flogosi.

Si stima che giornalmente più di 30 milioni di persone faccia uso di questi farmaci che rappresentano circa il 60% del mercato di analgesici negli USA [2].

Le previsioni di investimento del mercato dell'industria farmaceutica mondiale stimano un incremento del 5,8% del tasso di crescita del rendimento del settore tra il 2020-2027 a causa dell'espansione di patologie cronico-degenerative anche legate allo stile di vita [3]. Il valore del mercato mondiale dei FANS, in continuo incremento, è stimato oggi intorno ai 24 miliardi di dollari per il 2027, laddove raggiungeva appena la cifra di 1 miliardo di dollari nel 1984 [4].

Nonostante ciò il trend di utilizzo dei FANS in Italia appare da alcuni anni in controtendenza registrando una riduzione media di circa 5% tra il 2014-2019 (Fig.1), sebbene con differenze regionali [5]. La DDD/1000 abitanti die (dose definita giornaliera) per i FANS si è progressivamente ridotta da 22.8 del 2014 al 18.2 del 2019 con una netta prevalenza dei FANS tradizionali (13.4 DDD/1000 abitanti die) rispetto ai COXIB (COX-2 inhibitors) e Oxicam (3.8 e 0.9, rispettivamente).

Dal Rapporto OsMed di AIFA 2019, infatti, emerge una significativa differenza nella prescrizione e consumo di FANS tra alcune regioni del meridione rispetto a quelle del nord dell'Italia. Il consumo di FANS in Calabria raggiunge le 29 DDD vs le 10.9 DDD dell'Emilia Romagna. A questi dati andrebbe aggiunta la quota di consumo legata all'automedicazione (over-the-counter).

Oltre a ciò, di rilievo per le potenziali implicazioni in termini di complicità legate all'utilizzo di questa classe di farmaci in soggetti a maggior rischio di danno renale, è interessante segnalare che l'esposizione ai FANS è piuttosto elevata nei soggetti con età >65 anni (32.8% in media) con una prevalenza del genere femminile (35,7% vs 29.0%) [6]. Questo ultimo aspetto assume rilevanza clinica in considerazione della maggiore prevalenza di plurime condizioni comorbide nei soggetti anziani e quindi della elevata prevalenza di politerapia nella popolazione fragile.

Si stima che in Italia nel corso del 2018, nell'intera popolazione geriatrica (circa 14 milioni di soggetti; 6 milioni maschi), sia stata prescritta una media di 6.7 sostanze farmacologiche diverse per utilizzatore, media che aumenta con l'aumentare della decade di età sino a 7.8 sostanze farmacologiche diverse per la classe di età >80 anni. Inoltre, nel corso del 2018, si stima che oltre il 66% circa degli utilizzatori anziani abbia ricevuto la prescrizione di ≥ 5 sostanze diverse e che poco più del 22% dei soggetti di età ≥ 65 anni abbia assunto almeno 10 principi attivi diversi. Tali dati sono indicativi di un frequente ricorso alla politerapia negli over-sessantacinquenni [6].

Sempre nel medesimo rapporto OsMed relativo al consumo di farmaci in Italia nel 2018, tra le categorie terapeutiche maggiormente prescritte nella popolazione geriatrica i FANS risultano al quarto posto (32.8% in media) dopo i farmaci antiulcera, farmaci antitrombotici e farmaci ipolipemizzanti [6].

Risulta quindi facilmente intuibile come la categoria di pazienti più fragile per età sia anche quella soggetta a maggiore rischio di complicità non solo per gli effetti diretti dei farmaci quanto anche

per le potenziali interazioni sfavorevoli tra formulazioni terapeutiche differenti e simultaneamente assunte quotidianamente: il 10% circa di utilizzatori di FANS presenta rischio di interazione farmacologica per contemporanea assunzione di un altro FANS, di antitrombotici e anticoagulanti o di steroidi.

Come atteso, questi farmaci vengono utilizzati per brevi periodi: in media ogni utilizzatore viene trattato per 41 giorni, il 50% per meno di un mese e oltre la metà riceve una sola prescrizione all'anno, senza marcate differenze tra le diverse aree geografiche [5].

Un reale quadro della diffusione e di utilizzo di questa classe di farmaci rappresenta una sfida di non facile ed univoca interpretazione essendo i dati della letteratura estremamente variabili, limitati a specifici studi o specifici setting clinici o popolazioni differenti e risultando non infrequentemente tra loro conflittuali. Pertanto si è qui scelto di definire l'entità della diffusione di utilizzo di questa classe di farmaci nell'ambito di uno spaccato di *real-life* dell'Italia come quello derivante dall'analisi dei flussi farmaceutici e delle prescrizioni risultanti nei database nazionali e dell'Agenzia del farmaco. In Italia, la rilevazione dei dati di prescrizione farmaceutica in medicina generale è una realtà ormai consolidata da alcuni anni. Presso il Ministero della Salute è stato istituito l'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) che permette l'acquisizione di diversi flussi informativi relativi alla prescrizione di farmaci a livello nazionale e regionale. I dati dell'OsMed, relativi al consumo dei farmaci in Italia, si riferiscono all'uso territoriale dei medicinali prescritti a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) e all'acquisto privato da parte dei cittadini, con o senza ricetta medica (OTC, over the counter).

1 Le origini

Le proprietà antipiretiche ed analgesiche delle foglie e della corteccia del salice, da cui si estraeva una sostanza amara, erano note sin dall'antichità tanto da essere citate nelle osservazioni contenute nel Corpus Hippocraticum. Ma l'azione antidolorifica e antipiretica di alcune piante era già nota tra i Sumeri e nell'antico Egitto. La storia moderna del capostipite dei FANS, il salicilato, inizia però solo nel XVIII secolo con l'osservazione del reverendo Edward Stone, oggetto di una comunicazione alla Royal Society, sull'effetto antipiretico dei salicilati e continua nel XIX secolo con la l'estrazione e la sintesi chimica del principio attivo. Solo nel 1897 venne sintetizzato da un chimico impiegato presso i laboratori Bayer, Felix Hoffmann, l'acido acetilsalicilico (ASA) e solo due anni dopo ne fu iniziata la commercializzazione. L'ASA composto presentava gli stessi effetti terapeutici dell'acido salicilico, ma con minori effetti collaterali soprattutto a livello gastroenterico.

Fu solo dopo circa 70 anni che il farmacologo John Vane scoprì il meccanismo di azione dei FANS mediante la dimostrazione dell'inibizione della produzione delle prostaglandine e dei prostanoidi nel sito di infiammazione [7].

Originariamente impiegato quasi esclusivamente per l'effetto antipiretico e antiinfiammatorio, ASA divenne presto una pietra miliare nella storia medicina e dell'umanità per la prevenzione degli eventi cardio-e cerebrovascolari grazie alla sua efficacia come antiaggregante. Per tale scoperta e per le conseguenze dell'impiego in molteplici campi della medicina Vane fu insignito del premio Nobel nel 1982.

Dall'epoca della scoperta del capostipite dei FANS, l'ASA, altre classi di composti furono sintetizzate e commercializzate, aumentando notevolmente la famiglia dei FANS oggi disponibili, nella continua ricerca di farmaci che migliorassero il rapporto tra efficacia terapeutica e contenimento degli effetti collaterali o tossici.

2 Meccanismo d'azione e Classificazione dei FANS

La maggior parte dei FANS sono composti acidi con biodisponibilità relativamente alta, elevato legame alle proteine plasmatiche e con metabolismo prevalentemente epatico, sebbene sia riportata una glicuronazione a livello renale per alcuni principi farmacologici (es. naprossene, ibuprofene, ketoprofene) [8].

Ad oggi oltre 20 farmaci sono disponibili in commercio ed altri sono in fase di sperimentazione.

I FANS sono classificati in gruppi in base alla struttura chimica dei composti (Tab.1) o in base alla prevalente capacità di inibizione delle isoforme di COX.

La funzione antiinfiammatoria dei FANS è legata alla capacità di inibizione delle prostaglandine e della biosintesi dei prostanoidi attraverso il blocco di COX. La famiglia dei prostanoidi, derivanti dall'ossidazione dell'acido arachidonico (AA) catalizzata da COX, include prostaglandine (PG), protacicline, isoprostani e trombossani tutti mediatori dell'infiammazione, ma con caratteristiche differenti includendo sia membri con azione di vasocostrizione (prostaglandine, isoprostani, trombossani, etc.) che di vasodilatazione (PGI₂, prostaciclina). I membri della famiglia dei eicosanoidi, alla quale appartengono i prostanoidi, presentano però effetti regolatori anche in condizioni fisiologiche o parafisiologiche.

Sia gli effetti terapeutici antipiretici, antiinfiammatori e analgesici, sia quelli avversi dei FANS (a livello gastrico, cardiovascolare, renale etc.) sono legati all'inibizione di COX ed alla riduzione della produzione di prostaglandine (PG) come PGE₂ e PGI₂.

Nel corso dell'ultimo decennio del secolo scorso sono state scoperte due isoforme dell'enzima COX (COX-1 e COX-2), strutturalmente differenti nel sito di attività, ma non per lo step enzimatico di ossidazione di AA in PGG₂ che, attraverso la sequela di perossidazioni, genera la famiglia dei prostanoidi. A queste due principali isoforme si è aggiunta recentemente la scoperta di una terza (COX-3) con funzione ancora non completamente nota [9].

I primi studi in vivo sulle isoforme di COX avevano suggerito che la sintesi di COX-2 fosse indotta nelle cellule, vasi e animali, da uno stimolo infiammatorio, laddove COX-1 risultasse costitutivamente espressa nei tessuti agendo come enzima protettivo e regolatorio [10].

Attualmente, invece, è ormai ben consolidato che questa semplicistica interpretazione non risulta corretta essendo ben dimostrato che COX-2 sia costitutivamente espressa in punti chiave dell'organismo come cervello, polmone, timo, intestino e rene [11]. Nell'intestino, ad esempio, COX-2 insieme a COX-1 protegge la mucosa da insulti lesivi, mentre nel rene l'espressione costitutiva di COX-2, mediante NFAT, regola GFR e flusso ematico (Fig. 2).

I FANS tradizionali, non selettivi, sono in grado di inibire entrambe le isoforme di COX, mentre i più recenti COXIB presentano una alta specificità per la COX-2 mantenendo così il desiderato effetto antiinfiammatorio ma riducendo, ipoteticamente, gli effetti avversi ritenuti più strettamente legati al blocco della COX-1.

Alla fine degli anni 90 furono così introdotti nel mercato FANS COX-2 selettivi (Celecoxib, Rofecoxib, Etoricoxib) per il trattamento del dolore e di infiammazione, ma disegnati per ridurre gli effetti indesiderati gastrici associati con i FANS tradizionali come Diclofenac. Tuttavia, poiché né i nuovi COXIB, né i vecchi FANS risultavano selettivi nel blocco di COX-2 "inducibile" nel sito di infiammazione rispetto alla forma di COX-2 "costitutiva" (endotelio, cuore, rene) con funzione di protezione cardiovascolare ed endoteliale, essi indussero effetti cardiovascolari anche gravi attribuiti. Gli studi VIGOR e APPROVE dei primi anni del 2000 sancirono definitivamente il rischio di eventi cardiovascolari (infarto miocardico acuto) in corso di trattamento con Rofecoxib [12, 13].

Dopo oltre 20 anni di ricerca non è ancora completamente chiaro il meccanismo in base al quale COX-2 svolga il suo ruolo protettivo in campo cardio-vascolare. Sebbene sia ormai generalmente accettato che la Prostaciclina (PGI₂) rappresenti il prostanoide più potente nella protezione cardiovascolare non è ancora ben definito il ruolo di COX-2 nella produzione endoteliale di prostaciclina.

Recentemente sono state avanzate ipotesi circa il ruolo del rene nella protezione cardiovascolare. Infatti è noto che COX-2 sia costitutivamente espresso in diversi distretti del nefrone e del parenchima renale e, precisamente nei fibroblasti interstiziali della midollare renale, nel glomerulo, nelle cellule tubulari (tratto spesso della branca ascendente di Henle), nella macula densa e nell'endotelio vascolare contribuendo alla regolazione di molteplici meccanismi omeostatici renali quali il rilascio di renina, escrezione di sodio, regolazione del flusso ematico renale e della pressione arteriosa sistemica [14, 15]. E' pertanto ipotizzabile che gli effetti dei FANS sull'inibizione di COX-2 a livello renale possano spiegare le ripercussioni e gli effetti indesiderati di questi farmaci a livello cardiovascolare [16].

3 FANS e danno renale

3.1 Epidemiologia

Si stima che tra 1-5% dei pazienti che assumono FANS possa presentare un evento avverso renale [8]. Nonostante, quindi, un danno renale da uso di FANS (in genere AKI) riguardi apparentemente una percentuale cumulativa abbastanza limitata di pazienti, la potenzialità di danno renale in gruppi di pazienti ad alto rischio (CKD, ipertensione, insufficienza cardiaca, esposizione a mezzo di contrasto iodato, terapia diuretica, mieloma, etc) è così nota che, in ambito nefrologico, una delle cinque raccomandazioni dell'iniziativa "Choosing Wisely Italy (*doing more does not mean doing better*)" in collaborazione con la Società Italiana di Nefrologia, risulta proprio l'astensione dalla prescrizione di FANS ai soggetti a rischio renale. Le linee guida internazionali richiamano l'attenzione al rischio di nefrotossicità e insufficienza renale acuta (AKI) da FANS soprattutto per i soggetti con riduzione di eGFR e anziani [17].

Dai dati pubblicati in letteratura, il rischio di danno renale da FANS è, però, molto variabile e dipende da molti fattori tra i quali non ultimo il tipo e la qualità del trial. In una metaanalisi, Zhang e coll. avevano valutato i dati di 10 su 3789 citazioni, per un totale di oltre 1.600.000 partecipanti esposti a FANS, per i quali era definito l'endpoint di AKI. Gli autori trovavano che l'uso FANS elevava di 1,5 volte il rischio di AKI nella popolazione generale e di oltre 2 volte nei pazienti con CKD e anziani; inoltre non risultava alcun rilevante vantaggio nell'uso di COXIB vs FANS tradizionali [18]. Analoghi risultati sono stati segnalati in un'altra revisione sistematica e metaanalisi di trial osservazionali per la definizione del rischio di AKI in soggetti trattati con FANS [19]. Nel trial PRECISION, RCT per la valutazione della non-inferiorità di Celecoxib vs Naprossene e Ibuprofen nel rischio di eventi cardiovascolari e renali in 24.000 pazienti con artrite, gli eventi renali per i tre FANS rispettivamente interessarono 0.7%, 0.9% e 1.1% dei pazienti, con una differenza statisticamente significativa solo tra Celecoxib vs Ibuprofen (hazard ratio, 0.61; 95% CI, 0.44 to 0.85; P=0.004) [20].

Sebbene gli eventi avversi da farmaci (ADR) rappresentino per i FANS circa il 20-25% delle segnalazioni, il coinvolgimento renale risulta molto scarso nei database delle agenzie del farmaco nazionali.

Una verifica effettuata on-line nel febbraio 2021 nel database dell'Agenzia del farmaco italiana (AIFA) e relativa alle segnalazioni (ADR) nel periodo 2019-2020 per i primi dieci FANS più utilizzati, evidenzia un tasso di segnalazione di eventi avversi renali che oscilla in media tra 0% e 1.4%.

Anche considerando la scarsa propensione alla segnalazione degli eventi avversi da farmaci da parte dei medici italiani, il tasso di eventi renali risulta costantemente e per tutti i FANS sensibilmente inferiore a quello delle segnalazioni per eventi avversi da FANS a livello gastrointestinale e cutaneo (20-30% circa). Risultati simili sono quelli segnalati da Bouck e coll. in uno studio osservazionale canadese di popolazione nel quale il tasso di danno renale, danno cardiovascolare e morte dopo esposizione ai FANS in circa 35.500 soggetti con ipertensione, CKD e insufficienza cardiaca risultava basso (0.1% per eventi renali, 0.8% per complicanze cardiovascolari e 0.1% per morte), ma, soprattutto non si riscontrava differenza in termini di outcome tra i soggetti esposti ed i non esposti ai FANS [21]. Tali evidenze risultano sostanzialmente in linea con i risultati di un altro studio per rischio di AKI, iperkaliemia e mortalità da tutte le cause nella popolazione anziana dell'Ontario (Canada) esposta o no ai FANS (46.107 vs 46.107 pazienti). Utilizzando i dati di più database nazionali, inclusi quelli laboratoristici per la definizione dello stadio AKI secondo i criteri KDIGO, gli Autori trovavano che i pazienti anziani utilizzatori di FANS presentavano un rischio maggiore di AKI o iperkaliemia entro 30g rispetto ai non soggetti non utilizzatori [(0.82% vs 0.59%, con differenza di rischio di 0.23% (95% CI 0.13-0.34)] [22]. Sebbene, quindi, il rischio di sviluppare AKI o iperkaliemia da utilizzo di FANS nella popolazione anziana risulti maggiore che in quella non esposta al farmaco, la differenza del rischio risulta in verità molto bassa. In particolare, il numero di soggetti che è necessario esporre al farmaco per riscontrare un evento avverso (Number Needed to Harm, NNH) è, secondo gli Autori, di 427 pazienti per un evento di AKI (AKI stadio I nel 79% dei casi) e di 756 pazienti trattati per un evento di iperkaliemia.

Questi risultati devono però indurre cautela per il rischio di sottovalutazione dei potenziali problemi legato all'uso di FANS in soggetti vulnerabili in considerazione delle molteplici variabili connesse con l'insorgenza ed il rischio di danno d'organo da esposizione ai farmaci ed ai FANS nello specifico. Infatti i meccanismi di danno d'organo indotto dal farmaco sono raramente espressione della singola esposizione al tossico, quanto piuttosto della sommatoria di una serie complessa di condizioni che dipendono oltre dalle caratteristiche chimiche del farmaco stesso, dall'interazione farmaco-paziente, dalle concomitanti terapie, dalle condizioni generali, anagrafiche, etniche del paziente e dalla presenza di specifiche comorbidità [23].

Comunque, indipendentemente dalla dimensione del fenomeno, gli studi osservazionali e quelli di intervento confermano che i danni renali da FANS non risultano significativamente differenti in base alla maggiore o minore selettività per COX-2. Infatti le osservazioni sulla localizzazione di COX-2 costitutiva a livello renale e dell'aumento della sua espressione sotto determinate condizioni cliniche, note per essere associate a massimale dipendenza dall'azione delle PG per il mantenimento dell'omeostasi renale, confermano quanto evidenziato dagli studi osservazionali di popolazione.

Il fatto che COX-2 espressa nel rene sia il crocevia della regolazione e della sintesi di PG necessarie, in determinate condizioni patologiche al mantenimento dell'emodinamica renale (renal blood flow -RBF- e GFR), funzione podocitaria, secrezione reninica, funzione tubulare (handling tubulare di sodio, potassio e acqua), intervenendo sui meccanismi di vasocostrizione sistemica e sul bilancio nella sintesi di prostanoidei e trombossani, rende ragione delle molteplici espressioni fenotipiche del danno renale secondario all'inibizione di COX.

3.2 La via delle Prostaglandine

Le PG sono sostanze ubiquitarie ed influenzano le varie funzioni renali insieme ad altri sistemi ed apparati dell'organismo. Concettualmente possono essere considerate sostanze ad azione ormonale locale (autacoidi) in considerazione della loro attività paracrina o autocrina. L'attività biologica delle PG è limitata al sito di produzione a causa della brevità dell'emivita in circolo. Esse derivano da un

unico precursore fosfolipidico di membrana, l'acido arachidonico (AA), per azione catalitica della COX che rappresenta lo step limitante sul quale agisce il blocco esercitato dai FANS. L'inibizione della COX da aspirina è irreversibile, mentre quello degli altri FANS è reversibile.

L'AA è, però, anche il precursore di altri metaboliti attivi a livello vascolare ed endoteliale: leucotrieni (LT) ed eicosanoidi. La 5-Lipoossigenasi (5-LOX) catalizza la ossidazione di AA nei metaboliti con azione pro-infiammatoria e vasoconstrictrice (leucotrieni). Si ritiene che esista un bilancio tra l'attività catalitica di COX e 5-LOX per l'AA nel network della flogosi per la sintesi di fattori con attività reciprocamente opposta e di controregolazione. È probabile che l'inibizione di COX da parte dei FANS possa in qualche modo alterare il bilancio tra i metaboliti derivanti dall'azione di COX e LOX, risultando così nella insorgenza degli effetti indesiderati dei FANS a livello renale. Questo shunt dell'attività catalitica di AA da COX (inibita dai FANS) a LOX è detta "shunt hypothesis" o anche "COX to LOX shunting" (Fig.3). Si ipotizza, infatti, che la produzione prevalente di leucotrieni, secondaria al blocco COX, possa essere coinvolto nella genesi della sindrome nefrosica che si associa a nefrite interstiziale acuta da FANS [24].

Lo sbilanciamento a favore della sintesi di LT (vasoconstrictori) a causa dello shunt "COX to LOX" dei processi enzimatici ossidativi dell'AA può chiarire, almeno in parte, sia la genesi dell'ipertensione che dell'Insufficienza renale acuta da FANS. In effetti è comunemente accettato che l'insufficienza renale acuta da FANS si sviluppi, a causa del blocco della sintesi di PG, in tutte quelle condizioni cliniche nelle quali l'emodinamica renale è garantita principalmente dalla presenza di attività delle PG. Lo shunt di AA verso la via LOX, a seguito del blocco di COX da somministrazione di FANS, porta così ad un'eccessiva sintesi extra-renale di peptidi-leucotrieni (LTD4) con effetto vasoconstrictore e contestuale deficit di sintesi di fattori vasodilatatori (PG). I fattori vasoconstrictori inducono a livello sistemico ipertensione ed a livello glomerulare vasocostrizione dell'arteriola afferente con marcata riduzione del flusso ematico e della pressione di filtrazione intraglomerulare [25].

Esiste un secondo meccanismo attraverso il quale i FANS potrebbero potenziare l'effetto e la sintesi di fattori vasoconstrictori: l'inibizione contemporanea della via COX e di enzimi che inattivano i LT.

Comunque venga determinato, è verosimile che il potenziale effetto nefrotossico nel suo insieme, esercitato da FANS tradizionali o COXIB, sia da correlare alla perturbazione dell'equilibrio tra i metaboliti derivanti dall'azione di COX e di LOX.

4 Nefrotossicità da FANS

In considerazione della molteplicità delle popolazioni cellulari e dei siti di espressione di COX-2 lungo il nefrone, nell'interstizio della midollare e nei vasi e della varietà e complessità della funzione delle PG, non sorprende che esista una stretta interazione tra attività prostaglandinica e funzione renale. La localizzazione dell'espressione di COX-2 costitutiva a livello renale giustifica il ruolo nel controllo dell'emodinamica glomerulare e del meccanismo del feedback tubulo-glomerulare. Le PG sono coinvolte nel rilascio di renina, nella regolazione del tono vascolare, nella regolazione dell'emodinamica locale, nell'omeostasi di acqua e del sodio, nonché nei meccanismi di bilancio tubulare del potassio.

Un'importante premessa è però doverosa: in condizioni di normale funzione renale e di normale bilancio idro-elettrolitico e volemico le PG non rappresentano i principali mediatori di tali meccanismi omeostatici. Le PG operano tipicamente in sinergia con una molteplicità di altri mediatori i quali, anche in assenza di attività prostaglandinica, sono comunque in grado di preservare il bilancio omeostatico. La sintesi di PG è incrementata a seguito di stimoli secondari a condizioni di stress del sistema omeostatico che si verifica in alcune condizioni patologiche come,

ad esempio, condizioni di ipovolemia o di ischemia. Pertanto, l'inibizione della sintesi di PG secondaria all'uso di FANS è potenzialmente la causa di complicazioni pressoché esclusivamente nei soggetti ad altro rischio con ridotta perfusione renale per concomitanti condizioni patologiche renali e sistemiche piuttosto che nei soggetti sani.

4.1 Effetto di FANS su GFR

La dimostrazione della presenza di COX-2 nella macula densa dell'uomo, nei podociti e nelle cellule muscolari lisce delle arteriole renali suggerisce che le PG derivanti dall'attività di tale via enzimatica contribuiscano alla regolazione dell'emodinamica renale, probabilmente attraverso la produzione di mediatori con azione vasodilatatoria come PGI₂ e PGH₂. Tuttavia, come già detto, il ruolo di COX-2 nella regolazione dell'emodinamica renale si manifesta solo in specifiche condizioni cliniche caratterizzate dalla stretta dipendenza della attività prostaglandinica. Queste condizioni cliniche, tutte caratterizzate da stati iper-reninemici, includono, per esempio, l'ipovolemia e la deplezione di sodio, la stenosi dell'arteria renale, la riduzione della massa nefronica, la nefrite lupica, la cirrosi scompensata, l'insufficienza cardiaca ed infine il trattamento con farmaci che interferiscono con il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). Nei pazienti a rischio la contrazione del volume circolante induce risposte pressorie sistemiche attraverso la via adrenergica e il RAAS. In queste condizioni sono proprio le PG vasodilatatorie che a livello renale garantiscono una azione di controbilanciamento della vasocostrizione sistemica da noradrenalina e angiotensina II. Pertanto, è la produzione e l'attività delle PG ad azione vasodilatatoria, in condizioni di ipoperfusione renale, che contribuisce al mantenimento dell'emodinamica renale locale. PGE₂, PGI₂ e PGD₂ risultano i responsabili dello shift del flusso ematico dai nefroni corticali a quelli juxtamidollari.

L'utilizzo di FANS da parte di soggetti in queste condizioni specifiche determina la perdita della funzione protettiva vasodilatatrice locale delle PG sulla preponderante azione vasocostrittrice sistemica con declino rapido della pressione di filtrazione glomerulare.

La simultanea associazione di farmaci inibitori di RAAS ai diuretici, in soggetti vulnerabili come gli anziani, rappresenta l'associazione di maggior rischio per la comparsa di eventi avversi da uso di FANS, soprattutto se in condizioni climatiche avverse (periodo estivo) (triple whammy) [26].

Precedenti osservazioni di rari casi di acuta riduzione del GFR dopo somministrazione di inibitori non selettivi di COX in soggetti sani, aveva suggerito l'ipotesi di un ruolo di COX-1 nel mantenimento dell'emodinamica renale. Tuttavia è ormai noto che anche i COXIB possono indurre la stessa riduzione temporanea del GFR [27].

4.2 AKI

Diversamente dalla riduzione acuta del GFR, generalmente reversibile, secondaria esposizione ai FANS e dipendente dalla perdita del bilancio controregolatorio esercitato dalle PG vasodilatatorie in presenza di fattori di rischio, come descritto precedentemente, una piccola ma non trascurabile quota di pazienti può presentare i segni di un danno renale acuto. È improbabile che pazienti con normale funzione renale sviluppino AKI secondaria all'uso di FANS contrariamente a quanto può accadere in pazienti con storia di ipertensione arteriosa, nota insufficienza renale, scompenso cardiaco congestizio, diabete mellito, cirrosi epatica scompensata. Inoltre, l'uso concomitante di altri farmaci potenzialmente nefrotossici (aminoglicosidi, cisplatino, mezzo di contrasto iodato, etc.) in presenza di fattori precipitanti (ipovolemia) possono aumentare il rischio di indurre AKI principalmente, ma non esclusivamente, dovuto a Nefrite Interstiziale Acuta (NIA).

I FANS rappresentano una classe ben nota di farmaci potenzialmente incriminati nella genesi di quadri di NIA [28]. NIA secondaria all'uso di FANS, così come le forme di NIA indotta da farmaci in genere, richiede una esposizione variabile da alcuni giorni a diverse settimane potendo insorgere, raramente, anche a distanza di tempo dall'inizio della terapia. Tuttavia, dal punto di vista clinico, NIA da FANS presenta alcune peculiarità. Diversamente da altre forme di NIA indotta da farmaci, quella secondaria ai FANS generalmente presenta sintomi extrarenali, espressione più tipica della reazione immuno-allergica sistemica (rash cutaneo, febbre ed eosinofilia), solo in una molto ridotta percentuale di casi [28].

L'ecografia renale evidenzia la presenza di incremento dell'ecogenicità della corticale che appare uguale o superiore a quella del fegato. In assenza di rapido miglioramento della funzione renale dopo sospensione del FANS incriminato o di altri indizi clinico-laboratoristici, però, il ventaglio diagnostico differenziale potrebbe risultare ancora piuttosto ampio tanto da rendere utile o, in alcuni casi, indispensabile, l'accertamento bioptico [29]. L'assenza di manifestazioni da ipersensibilità allergica in presenza di un sedimento urinario normale sono elementi importanti per distinguere una NIA rispetto ad altre forme di danno renale come la necrosi tubulare acuta (NTA).

Comune ad altre cause di NIA da farmaci è invece l'aspetto istologico caratterizzato di marcata infiltrazione infiammatoria interstiziale linfo-monocitaria, con prevalente presenza di CD4 e CD8, e di eosinofili associata a quadri di tubulite.

È utile segnalare che, in caso di soggetti con multi-trattamento farmacologico, individuare il trigger della reazione immuno-allergica alla base della NIA potrebbe non essere semplice o immediato. Infatti sono ormai numerose le segnalazioni di NIA da inibitori di pompa protonica (PPI) che, pressoché sistematicamente, vengono prescritti simultaneamente alla terapia con i FANS al fine di prevenire i più frequenti eventi avversi a carico del tratto gastrico [30, 31].

AKI da FANS è generalmente reversibile dopo sospensione del farmaco incriminato e un breve ciclo di terapia steroidea di 1-2 mesi [29].

Tutti le classi di FANS sono potenzialmente causa di NIA, anche se gli aril-propionici (Profeni) sembrano più frequentemente associati a tale complicanza. Nonostante le reazioni di ipersensibilità ritardata, come nel caso di NIA da farmaci, dipendano dalla specifica sostanza cui il paziente è stato esposto, è possibile la comparsa di fenomeni di cross-reattività, per somiglianza strutturale, tra farmaci diversi appartenenti alla stessa sottofamiglia. Perciò, ad esempio, un paziente che ha sviluppato NIA secondaria a ibuprofene, potrebbe presentare una recidiva in caso di esposizione al fenoprofene [32].

4.3 Sindrome nefrosica associata ad AKI

L'esposizione ai FANS è stata riconosciuta, da tempo, quale causa di una seconda forma di AKI da NIA associata sindrome nefrosica conclamata. Le caratteristiche cliniche, l'assenza di fattori di rischio noti e la fisiopatologia distinguono questa specifica forma dalle AKI associate a FANS e dalla classica forma di NIA farmaco-indotta, che riconosce una patogenesi legata alla ipersensibilità ritardata. Le manifestazioni cliniche di questa specifica sindrome di AKI indotta da FANS sono variabili. I pazienti possono presentarsi con il classico quadro clinico della sindrome nefrosica caratterizzato da edemi, oliguria, urine schiumose, proteinuria >3.5 g/die, ipoalbuminemia e AKI. L'ematuria è in genere solo microscopica e comunque meno frequente che nelle altre forme di NIA associata a farmaci. La presenta contemporanea di rapido declino del GFR e comparsa *ex abrupto* di sindrome nefrosica rappresenta un potente indizio di sospetto per l'associazione patogenetica all'esposizione ai FANS essendo stata riportata, tale associazione, solo eccezionalmente in altri casi di NIA-farmaco-indotta.

È stato suggerito che la suscettibilità alla associazione di proteinuria in queste forme di NIA potrebbe essere collegato all'incremento della sintesi di LT, secondario allo shift dell'AA verso la via di 5-LOX, e che questi possano attivare i linfociti T-helper determinando la fusione dei processi pedicellari dei podociti glomerulari. Nessuno studio, ha però finora, confermato questa ipotesi.

Sebbene i FANS rappresentino una delle cause più frequenti di NIA farmaco-indotta, l'incidenza di sindrome nefrosica sembra abbastanza bassa. In due case-series di NIA-indotta da FANS solo 3 su 121 pazienti presentavano una sindrome nefrosica [33].

I quadri istologici che sottendono questa specifica forma di nefrotossicità da FANS sono riconducibili a due quadri istologici: 1) lesioni di Glomerulopatia a Lesioni Minime (minimal change disease; MCD); e 2) di Glomerulopatia Membranosa (membranous nephropathy; MN).

La MCD è certamente il riscontro istologico più comune e risulta la forma di più probabile riscontro in caso di insorgenza di sindrome nefrosica associata a AKI severa da esposizione a i FANS.

La biopsia renale invariabilmente evidenzia il tipico pattern della NIA caratterizzata da infiltrato flogistico interstiziale costituito prevalentemente da T-linfociti con presenza, in minore entità, di altre popolazioni cellulari come eosinofili, macrofagi e plasmacellule. I glomeruli appaiono, come atteso, normali e ben conservati alla microscopia ottica, ma con estesa fusione dei processi pedicellari alla microscopia elettronica. In alcuni pazienti, possono associarsi anche lesioni tubulari acute (necrosi tubulare acuta). Come usuale nelle AKI da FANS, diversamente per le altre forme di AKI da farmaci, anche in questa specifica forma associata a sindrome nefrosica i segni e sintomi extra-renali (rash cutaneo, febbre, eosinofilia, eosinofilia) sono per lo più assenti [34, 35].

La sindrome nefrosica associata al pattern istologico della MN, una forma paradigmatica di danno della membrana basale glomerulare da immunocomplessi, è l'altra condizione riscontrabile con biopsia renale [36]. La presenza di depositi elettrondensi subepiteliali lungo le anse capillari del glomerulo e la completa fusione dei processi pedicellari dei podociti sono le caratteristiche salienti di questa forma. Diversamente dalla MCD, i quadri causati da MN molto meno frequentemente presentano segni di marcata infiltrazione flogistica linfo-monocitaria interstiziale. Tale differenza istologica spiega il perché i pazienti con MCD indotta da FANS presentino AKI anche severa associata a sindrome nefrosica, laddove i pazienti con MN presentino solo sindrome nefrosica con funzione renale conservata.

Altra caratteristica distintiva della MN da FANS, come nelle altre forme di MN secondaria, è la presenza all'immunoistochimica di IgG1 laddove la classe di IgG delle forme di MN primitiva è IgG4 [37] e l'assenza di PLA2R all'immunostochimica.

Entrambe le forme sono reversibili, anche rapidamente, dopo sospensione dei FANS, sebbene casi di recidiva di sindrome nefrosica possano insorgere per nuova esposizione.

Nella MCD associata a AKI un precoce e breve ciclo di terapia steroidea (1-2 mesi) può indurre una risposta più rapida e remissione completa.

Non sembra vi siano differenze tra l'esposizione ai FANS tradizionali (non selettivi) e COXIB per il rischio di comparsa di complicanza renali proteinuriche. Un recente lavoro di revisione sistematica osservazione di pazienti esposti (n. 2620) o no (n. 10454) ai FANS e con diagnosi di sindrome nefrosica, utilizzando multipli database del Sistema Sanitario britannico, ha evidenziato un rischio più alto di sindrome nefrosica per i pazienti esposti ai FANS (OR 1.34; 95% CI 1.06-1.70). Inoltre il rischio aumentava per esposizioni prolungate (> 15gg) e sembrava attenuarsi dopo 2 anni dalla sospensione dei FANS [38]. Non si riscontravano differenze tra FANS non selettivi e COX-2 inibitori. Tali dati devono essere però considerati con molta cautela per la possibile presenza di bias dovuti al lungo periodo in esame (1989-2017), alla scarsa prevalenza di biopsie renali di conferma

(11%) ed alla presenza di scarsa incidenza delle note espressioni istologiche associate ai FANS (MCD e MN erano riscontrate in solo 15/167 pazienti) rispetto a quadri istopatologici difficilmente correlabili, per meccanismi patogenetici differenti, all'esposizione a questi farmaci.

4.4 CKD

Non molti studi dimostrano l'effetto a lungo termine dell'esposizione prolungata ai FANS in termini di insorgenza o progressione di CKD. Nonostante ciò è stato dimostrato che l'uso di FANS giornaliero per oltre un anno di durata aumenti il rischio di sviluppare CKD. Un recente studio nella popolazione anziana mostra che l'uso di dosi elevate e per periodi prolungati, indipendentemente dalla selettività per COX, aumenti significativamente il rischio di CKD [39].

Nonostante sia ben noto che l'utilizzo prolungato ed a dosi elevate di FANS possa determinare una più rapida progressione di CKD, ancora una percentuale non trascurabile di soggetti con nefropatia cronica è esposta a tale rischio. La percentuale di pazienti CKD esposta ai FANS si riduce drasticamente in caso di eGFR marcatamente ridotto o, ancora di più, in caso di "referral" del paziente al follow-up dello specialista nefrologo. L'essere presi carico dal Nefrologo riduce il ricorso ai FANS per i pazienti CKD ed aumenta l'impiego di analgesici alternativi [40].

I dati disponibili in letteratura, infine, risultano ancora meno chiari per quanto riguarda il presunto ruolo degli analgesici nella induzione di CKD. Ad esempio, il paracetamolo, considerato essere sostanzialmente non nefrotossico tanto che il suo uso risulta diffusamente consentito anche per i pazienti con CKD avanzata, è stato indagato in studi osservazionali, per il potenziale ruolo nella genesi di Nefropatia da Analgesici. Uno studio del 2001 che indagava il ruolo causale di paracetamolo e aspirina nella CKD suggeriva che l'uso regolare per oltre 2 mesi aumentava il rischio di CKD di 2.5 volte rispetto ai soggetti "non users" [41]. I risultati ai quali giunsero gli Autori, però, non erano scevri da critiche per la possibilità che le stesse cause del dolore trattato con paracetamolo potevano per sé stesse essere responsabili della nefropatia cronica.

Al contrario, un altro studio caso-controllo retrospettivo su 4742 casi di nefropatia occorsa in utilizzatori acuti e cronici di paracetamolo, non aveva evidenziato alcun incremento del rischio di nefropatia da analgesici anche nei soggetti con uso cumulativo di oltre 1 Kg di paracetamolo [42].

4.5 Necrosi della papilla renale

La necrosi della papilla renale con nefrite interstiziale è una ben nota e storica complicazione dell'uso cronico (o abuso) di fenacetina ormai pressoché scomparsa e non più disponibile per uso clinico. Sebbene la fenacetina, come acetaminofene o paracetamolo, che ne sono metaboliti derivati, non agiscono specificatamente come FANS e presentino principalmente indicazioni analgesiche ed antipiretiche, il loro uso prolungato per molti anni (oltre 10-20), specie se associato a salicilati e caffeina, è stato riconosciuto come causa di danno cronico renale e di necrosi della papilla renale. La necrosi papillare non è però una patognomica complicanza della nefropatia da analgesici potendosi riscontrare anche in altre condizioni cliniche come diabete mellito, pielonefriti, ostruzione delle vie urinarie, nefropatia in corso di anemia falciforme, tubercolosi renale e nefropatia da reflusso. In studi preclinici pressoché tutti i FANS possono essere causa di necrosi della papilla renale in modelli animali. Sebbene la tossicità clinica sia eccezionalmente rara, è però stata riportata per alcuni farmaci come ibuprofen, fenilbutazone, fenopofene ed acido mefenamico. Il tipico, ma ormai storico, profilo del candidato alla insorgenza della rara necrosi della papilla renale indotta dai FANS è una donna di mezza età con storia di abuso di analgesici da banco (OTC) per emicrania.

Le manifestazioni renali includono dolore acuto al fianco, ematuria macroscopica, possibile ostruzione ureterale ed idronefrosi, insufficienza renale di vario grado. Infezioni urinarie e ipertensione sono riscontri secondari ed ancillari. Attualmente quadri di necrosi della papilla renale indotta da FANS sono assolutamente rari, sebbene l'abuso di questi farmaci (soprattutto ibuprofen) sia stato correlato al progressivo declino della funzione renale da danno cronico (CKD). Storicamente l'urografia dimostrava la presenza di segno dell'anello in caso di necrosi della papilla con distacco completo. Attualmente la TC con e senza contrasto è considerato il miglior approccio diagnostico per immagini, consentendo anche la definizione di calcificazioni papillari e dell'assottigliamento del parenchima renale con corticalizzazione dei calici. Il meccanismo causativo della necrosi della papilla renale non è completamente chiarito dal momento che altre condizioni comorbide e concomitanti, come diabete mellito, infezioni urinarie calcolosi ostruenti, risultano spesso associate nella patogenesi. È altamente probabile che, in corso di condizioni favorevoli come l'ipoperfusione renale cronica con rarefazione della vascolarizzazione locale, la riduzione della sintesi di PG vasodilatatrici indotta dai FANS, possa determinare un'ulteriore riduzione della già bassa tensione di ossigeno (PaO_2 circa 10 mmHg) nella parte più profonda della midollare renale inducendo necrosi della papilla. In modelli sperimentali di topo transgenico l'attività di COX-2 costitutiva espressa a livello della midollare profonda sembra svolgere un'importante ruolo nella preservazione funzionale dell'handling dell'acqua e del sodio e nel mantenimento dell'integrità strutturale della papilla renale [43].

4.6 Ritenzione idroelettrolitica e iperpotassiemia

Le PG possono agire sia come stimolo che come inibizione del trasporto di soluti e acqua a diversi livelli del nefrone. Almeno tre distinti effetti sono descritti ed attribuiti all'azione delle PG (soprattutto PGE_2) a livello della porzione baso-laterale delle cellule del tubulo renale: 1) stimolo del riassorbimento basale di acqua; 2) inibizione del riassorbimento stimolato dalla vasopressina; 3) inibizione del riassorbimento di sodio.

Il meccanismo attraverso il quale PGE_2 contribuisce alla natriuresi coinvolge una modifica delle resistenze locali nel microcircolo midollare. Infatti sebbene un aumento nell'espressione di COX-2 costitutiva a livello della macula densa e del tratto corticale spesso della branca ascendente dell'ansa di Henle (cTAL) sia indotto da una dieta a basso apporto di sale, lo stesso incremento dell'espressione di COX-2 a livello dell'interstizio della midollare è invece indotto da una dieta ad alto apporto di sodio. L'aumento di PGE_2 che ne deriva provoca la dilatazione del tratto discendente dei vasa recta aumentando il flusso ematico nella midollare profonda inducendo così incremento della pressione e dell'ipotonicità midollare e, di conseguenza potenziamento dell'escrezione di sodio.

PG inoltre agisce su cTAL e sull'epitelio del dotto collettore inibendo la sintesi di cAMP e modificando i meccanismi di trasporto di acqua e soluti a questi livelli. Pertanto l'azione di PG intrarenale risulta, in sintesi, in un effetto natriuretico e nel riassorbimento di acqua.

Queste azioni delle PG, che contribuiscono alla modulazione e regolazione renale della escrezione di sale e di acqua, verrebbero alterate dall'utilizzo di FANS determinando così alcuni degli effetti collaterali più frequenti associati a questi farmaci. Ritenzione di sodio e comparsa di edemi sono due tra i più frequenti effetti collaterali dei FANS: è stato riportato che essi occorrono in oltre il 5% dei pazienti trattati [44]. Inoltre, dati aggiornati, suggeriscono l'assenza di differenze significative tra FANS non selettivi e COXIB sulla capacità di indurre eventi avversi legati alla ritenzione di liquidi e di elettroliti. Infatti anche i COX-2 inibitori, in soggetti sani esposti sia a ristretto che a normale apporto di sale, hanno dimostrato, in studi separati, di provocare una transitoria riduzione dell'escrezione di sodio simile a quella dei FANS tradizionali [44, 45, 46].

L'edema, generalmente localizzato agli arti inferiori, è un evento avverso frequentemente riportato negli studi clinici e nella terapia con FANS. Sia per i COX-2selettivi che per i FANS tradizionali la formazione di edema con incremento ponderale clinicamente rilevante appare un evento dose-dipendente in circa il 30-50% dei casi [47]. Un confronto diretto tra COXIB (Rofecoxib e Celecoxib) per la comparsa di edema in corso di trattamento è desumibile dallo studio SUCCESS VI, nel quale, differentemente da altri studi, il doppio dei pazienti in Rofecoxib rispetto a quelli trattati con Celecoxib sperimentavano una significativa ritenzione di liquidi e destabilizzazione del controllo pressorio [48]. La maggioranza di altri studi, però, non dimostra una significativa differenza tra i FANS non selettivi rispetto ai COXIB anche di più recente generazione (Etoricoxib). Il rischio di scompenso congestizio, la più seria complicanza della ritenzione idrosalina, è stata riportata come evento non frequente e stimabile intorno o inferiore a 1% [20].

È ben nota l'azione delle PG nel trasporto del potassio. L'iperkaliemia indotta dai FANS viene attribuita all'effetto diretto su aldosterone piuttosto che ad una azione diretta sulle cellule epiteliali del tubulo renale e del dotto collettore. In condizioni normali l'escrezione del potassio dipende da due principali fattori: a) una adeguata disponibilità di sodio al livello del dotto collettore; b) presenza di aldosterone. L'inibizione di COX dovuto ai FANS determina, come precedentemente anticipato, due effetti che condizionano l'escrezione del potassio: 1) la riduzione della disponibilità di sodio a livello distale del tubulo sia per riduzione della quota filtrata che per aumentato riassorbimento; 2) l'inibizione della sintesi di PG a livello della macula densa interferisce, riducendola, la secrezione di renina, riducendo, infine la cascata che porta allo stimolo della sintesi surrenalica di aldosterone. L'effetto dei FANS, pertanto, inibendo la sintesi di PG e quindi di renina, induce una condizione di ipoaldosteronismo iporeninamico.

Indipendentemente dalla selettività di inibizione di COX, l'uso di FANS è stato associato all'insorgenza di iperkaliemia, sebbene alcuni autori riportino un maggior rischio per Rofecoxib, Celecoxib, Diclofenac ed Indometacina.

Una preesistente decurtazione lieve-moderata del GFR, la presenza di condizioni cliniche come diabete mellito, età avanzata, scompenso cardiaco cronico, o infine, l'associazione a trattamenti farmacologici che interferiscono con il sistema RAAS (ACE-inibitori, sartani, beta-bloccanti, diuretici risparmiatori di potassio, supplementazioni di potassio) elevano significativamente il rischio di iperkaliemia da FANS. In tali condizioni di rischio l'ipoaldosteronismo iporeninamico indotto dai FANS determina uno stato di acidosi tubulare di tipo 4 (RTA-4) che si manifestano con severi quadri di iperkaliemia in pazienti suscettibili [49].

4.7 Ipertensione associata ai FANS

È noto che l'uso di FANS possa determinare un aumento dei valori pressori soprattutto nei soggetti ipertesi e già in trattamento. I meccanismi attraverso i quali si esplicherebbe questo effetto collaterale sono probabilmente molteplici oltre a quello derivante dalla espansione volêmica da ritenzione idrosalina. I FANS sono sospettati di alterare il controllo farmacologico dell'ipertensione soprattutto in soggetti in trattamento con ACE-inibitori e beta-bloccanti. Diversi meccanismi patogenetici sono stati proposti per spiegare l'incremento dei valori pressori indotti da FANS. Oltre all'espansione volêmica ed alla riduzione dell'escrezione renale di sodio, l'inibizione della sintesi di PG con effetto vasodilatatorio, potrebbe indurre reazioni sistemiche di incremento delle resistenze probabilmente anche indotte dalla perdita della regolazione della sintesi di endotelina-1 (ET-1). ET-1 agirebbe a livello renale potenziando la ritenzione di acqua e sale e a livello sistemico incrementando le resistenze vascolari. Questi ipotetici meccanismi sono stati invocati per la spiegazione della "resistenza" ai farmaci indotta dall'assunzione di FANS (diuretici, antiipertensivi).

L'effetto ipertensivo dei FANS appare sostanzialmente un "effetto di classe", scarsamente dipendente dalla selettività di inibizione di COX (dati di letteratura contrastanti e non conclusivi), ma dipendente dalla dose e dalla durata dell'emivita del farmaco.

In genere l'incremento pressorio (soprattutto sistolico) risulta modesto ed in media di pochi mmHg (3-6), ma questo dato espressione della media di gruppo potrebbe sottostimare effetti clinicamente significativi nel singolo paziente. Non di meno, l'importanza e le ricadute, in termini epidemiologici, di piccole variazioni dei valori pressori possono essere anche molto rilevanti. Infatti in molti grandi trials, persistenti anche se apparentemente modesti incrementi dei valori pressorio sistolici di appena 3 mmHg, spiegavano un incremento del 10-20% di quadri di scompenso cardiaco congestizio, un 15-20% di stroke e 12% di incremento del rischio di angina [15].

Tali evidenze suggeriscono il mantenimento di un adeguato controllo dei valori pressori in soggetti ipertesi con importanti comorbidità cardiovascolari in corso di trattamento con FANS, eventualmente associando consigli per una riduzione dell'apporto di sale con la dieta o trattamento diuretico appropriato.

5 Conclusioni

La nefrotossicità da FANS si esprime con un ventaglio abbastanza esteso di manifestazioni differenti per importanza, frequenza ed impatto clinico. Inoltre gli eventi avversi attribuiti all'uso di FANS, soprattutto in specifiche condizioni di rischio, sembrano essere piuttosto un effetto di classe che non principalmente legate alla selettività del meccanismo di inibizione di COX. Gli eventi avversi renali, per la differente espressione clinica che possono manifestare, risultano verosimilmente molto sottostimati e poco segnalati nell'ambito della farmacovigilanza della pratica clinica quotidiana. Ciò nonostante, una non trascurabile quota di popolazione a potenziale rischio di eventi avversi (anziani, policomorbidi e in politerapia farmacologica) è quotidianamente esposta al rischio di complicanze renali e cardiovascolari FANS-correlate, probabilmente spesso sub-cliniche ma non per questo meno pericolose. Pazienti considerati ad alto rischio per eventi avversi renali, come pazienti con gradi avanzati di CKD, ipertesi trattati con farmaci che interferiscono con sistema RAAS, pazienti con riduzione della volemia efficace, cirrosi, insufficienza cardiaca congestizia, diabete mellito, lupus, dovrebbero essere trattati con molta precauzione e sottoposti ad una più stringente sorveglianza clinica per il potenziale rischio di ipertensione, edemi e declino del GFR. La durata, la dose e l'emivita del farmaco antiinfiammatorio sembra correlato al rischio di induzione dell'evento avverso renale. Pertanto la terapia per i soggetti a rischio, laddove necessaria e non sostituibile, deve essere effettuata per la minore durata possibile. E' ben dimostrato come il "referral" nefrologico dei pazienti anziani con CKD o a rischio di eventi avversi renali riduca sensibilmente non solo i rischi di complicanze da esposizione ai FANS, ma anche la loro prescrizione da parte del medico di famiglia, per esempio, suggerendo un approccio meno "semplicitistico" al trattamento del dolore e degli stati infiammatori anche attraverso l'utilizzo di trattamenti antalgici alternativi o ricorrendo alla competenza dei centri specializzati nella terapia del dolore.

Andamento temporale consumo FANS in Italia

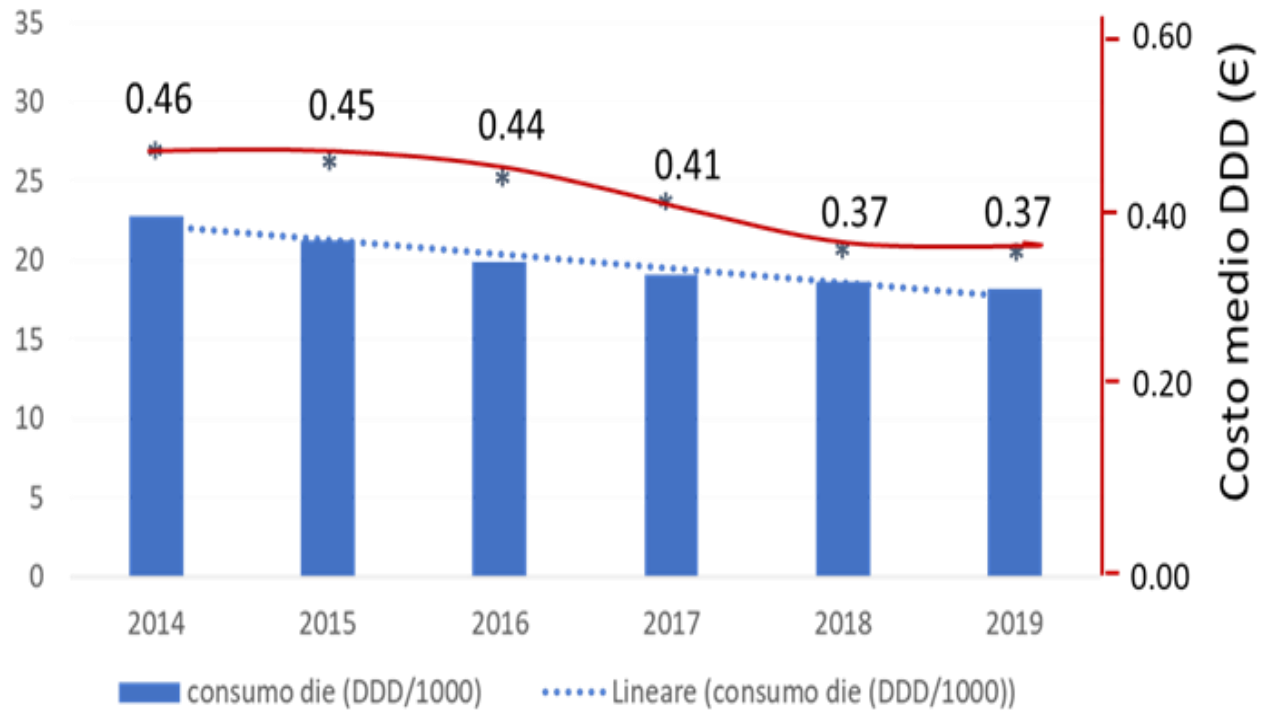


Figura 1. Trend (2014-2019) del consumo annuo di FANS in Italia in DDD (dose definita giornaliera) e del costo medio complessivo per DDD. Dati AIFA: da Rapporto OsMed 2020.

La Famiglia dei FANS

- **Acidi Carbossilici** ASA, Diflunisal
- **Acido Acetico** Indometacina, Sulindac, Diclofenac, Ketorolac (Tora-Dol®)
- **Acido Propionico** Ibuprofen, Naproxen (Synflex®), Ketoprofen (Orudis®)
- **Acidi Enolici** Piroxicam, Fenilbutazone
- **Fenamati** Ac Mefenamico, Meclofenamato
- **Naftilkanoni** Nabumetone (Artaxan®)
- **COX-2 inibitori** Celecoxib (Celebrex®), Valdecoxib (Bextra®), Rofecoxib (Vioxx®), Etoricoxib (Arcoxia®)

Tabella 1. Principali classi farmacologiche dei FANS.

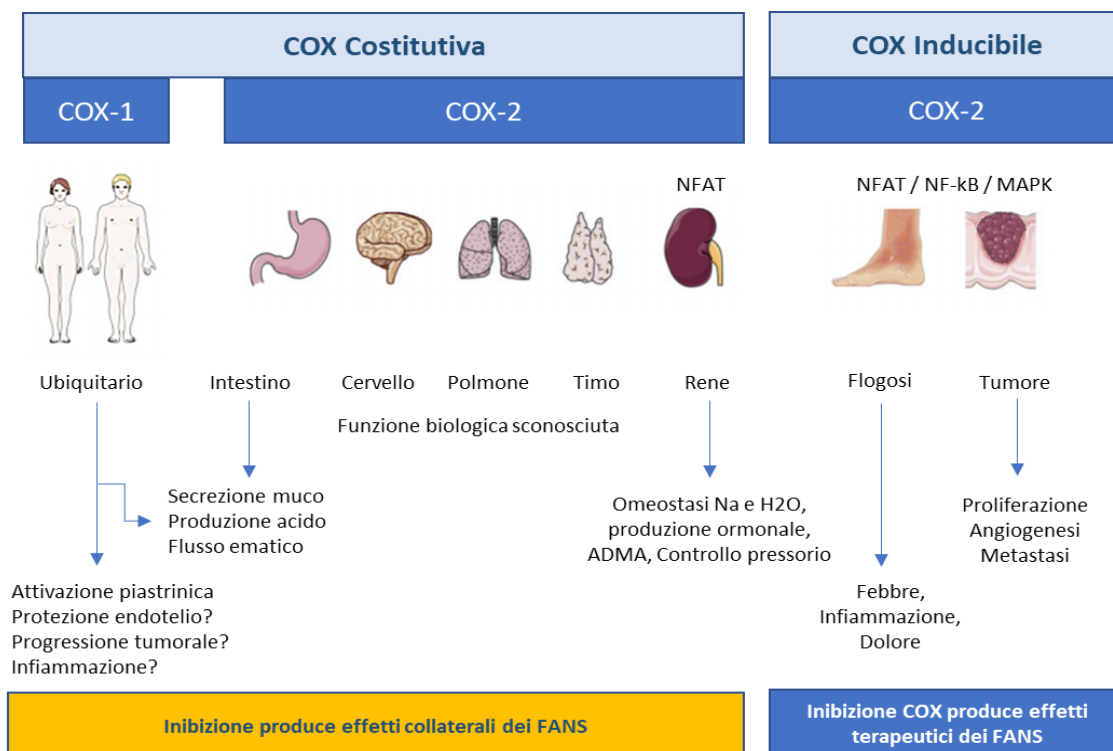


Figura 2. Enzima COX costitutivo e inducibile e principali siti di espressione. COX-1 è ubiquitario e costitutivamente espresso in tutti i tessuti. COX-2 è costitutivamente espresso in specifici siti all'interno di rene, tratto gastroenterico, cervello, polmone e timo. Le vie trascrizionali del gene COX-2 costitutivo sono note solo nel rene (NFAT). La forma inducibile di COX-2 è espressa nel sito di infiammazione e in tessuto neoplastico. La via trascrizionale della forma inducibile di COX-2 include NF-kB, NFAT e CREB. L'inibizione della forma inducibile di COX-2 rappresenta il target terapeutico della classe dei FANS, mentre l'inibizione simultanea delle forme costitutive di COX-1 e COX-2 condiziona l'insorgenza degli effetti collaterali ed eventi avversi. (NFAT: nuclear factor of active trascrizione T cell; NF-kB: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; CREB: cAMP response element-binding protein).

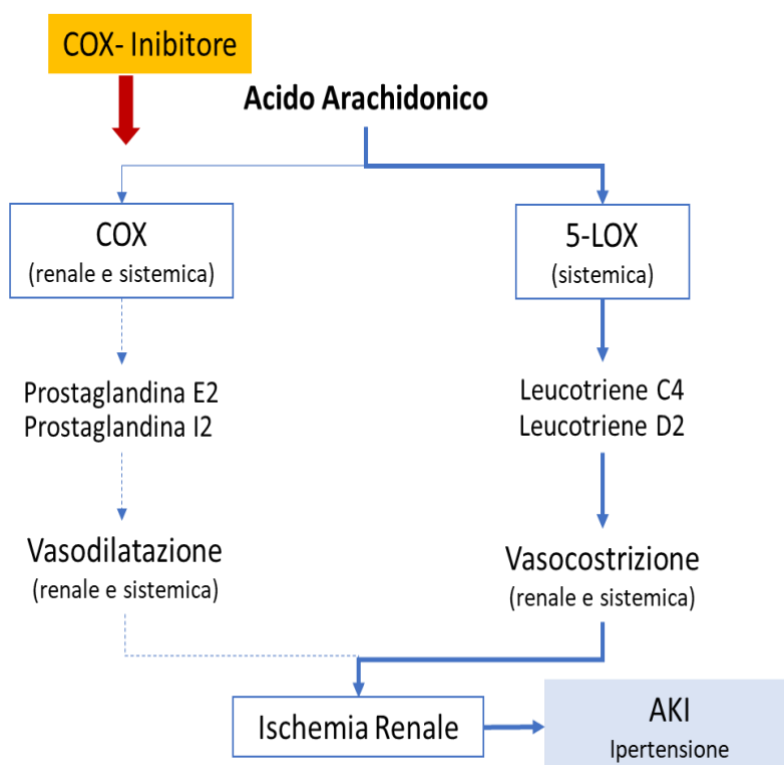


Figura 3. Inibizione di COX da FANS e meccanismo di AKI via "COX to LOX shunting hypothesis"

BIBLIOGRAFIA

1. Holubek WJ. Chapter 37: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Hoffman RS, Howland M, Lewin NA, et al, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2015.
2. Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int*. 2011;32(6):1491-1502.
3. <https://www.globenewswire.com/news-release/2020/05/28/2040374/0/en/NSAIDs-Market-to-Reach-USD-24-35-Billion-by-2027-Surging-Research-on-Selective-Cyclooxygenase-2-Inhibitors-to-Boost-Growth-Fortune-Business-Insights.html>.
4. Feder BJ. The boom in arthritis drugs. *New York Times*. 23 April, 1982: D1-D4.
5. Rapporto Osmed 2019. <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/l-uso-dei-farmaci-in-italia-rapporto-osmed-2019>.
6. L'Uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Osmed 2018. <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/rapporto-osmed-20-1>.
7. Montinari RM, Minelli S, De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots – A concise summary. *Vascu Pharmacol*. 2019 Feb;113:1-8. doi: 10.1016/j.vph.2018.10.008.
8. Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2009; 8(6):669-81.
9. Vavies NM, Good RL, Roupe KA, Yanez JA. Cyclooxygenase -3: axiom, dogma, anomaly, enigma of splice error?. Not as easy as 1, 2, 3. *J Pharm Pharm Sci* 2004; 7(2): 217-26.
10. Vane JR, Mitchell JA, Appleton I, Tomlinson A, Bishop-Bailey D, Croxtall J et al. Inducible isoforms of cyclooxygenase and nitric-oxide synthase in infl *Proc Natl Acad Sci*. 1994. 91: 2046–2050.
11. Kirkby NS, Zaiss AK, Urquhart P, Jiao J, Austin PJ, Al-Yamani M et al. LC-MS/MS confirms that COX-1 drives vascular prostacyclin whilst gene expression pattern reveals non-vascular sites of COX-2 expression. *PLoS One* 2013; 8: e69524.
12. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520–1528.
13. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092–1102.
14. Harris RC. COX-2 and the kidney. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47 (Suppl 1): S37–S42.
15. Gambaro G, Perazella M. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and non-selective cyclooxygenase inhibitors. *J Intern Medicine* 2003; 253: 643-652.
16. Mitchell JA and Kirby SN. Eicosanoids, prostacyclin and cyclooxygenase in the cardiovascular system. *British J Pharmacol* 2019; 176: 1038-50.
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 3: 1–150.
18. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrology* 2017; 18: 256 doi 10.1186/s12882-017-0673-8.
19. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson EL. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Europ J Intern Med* 2015; 26: 285-91.
20. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH et al for the PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *New Engl J Med* 2016; 375 (26):2519-29.
21. Bouck Z, Mecredy GC, Ivers NM, Barua M, Martin D, Austin PC, Tepper J, Mhatia RS. Frequency and associations of prescription nonsteroidal anti-inflammatory drug use among patients with a musculoskeletal disorder and hypertension, heart failure, or chronic kidney disease. *JAMA Intern Med* 2018; 178 (11):1516-25.
22. Nash DN, Markle-Reid M, Brimble KS, McArthur E, Soshanov PS, Fink JC, Weir MA, Garg AX. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of acute kidney injury and hyperkalemia in older adults: a population-based study. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 1145-54.
23. Perazella MA. Pharmacology behind common drug nephrotoxicities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 1897–1908.
24. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999; 106(5B): 13S–24S.
25. Gulbins E, Parekh N, Rauterberg EW, Schlottmann K, Steinhausen M. Cysteinyl leukotriene actions on the microcirculation of the normal and split hydronephrotic rat kidney. *Eur J Clin Invest* 1991; 21: 184–96.

26. Mangoni AA, Kholmurodova F, Mayner L, Hakendorf P, Woodman RJ. The concomitant use of diuretics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers (triple whammy), extreme heat, and in-hospital acute kidney injury in older medical patients. *Adv Ther.* 2017 Nov;34(11):2534-41.
27. Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133: 1–9.
28. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2001; 60: 804-817.
29. Moledina DG and Perazella MA. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 2046–2049.
30. Moledina DG and Perazella MA. PPIs and kidney disease: from AIN to CKD. *J Nephrol.* 2016; 29:611–616.
31. Praga M, Sevillano A, Auñón P, González E. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30: 1472–1479.
32. Raghavan R and Shawar S. Mechanisms of drug-induced interstitial nephritis. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24(2):64-71.
33. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2010; 77: 956-61.
34. Porile JL, Bakris GL, Garella S: Acute interstitial nephritis with glomerulopathy due to nonsteroidal anti-inflammatory agents: a review of its clinical spectrum and effects of steroid therapy. *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 468–475.
35. Alper AB Jr., Meleg-Smith S, Krane NK. Nephrotic syndrome and interstitial nephritis associated with celecoxib. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1086–90.
36. Radford MG Jr, Holley KE, Grande JP, Larson TS, Wagoner RD, Donadio JV, McCarthy JT. Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *JAMA.* 1996; 276(6):466-469.
37. Nawaz FA, Larsen CP, Troxell ML. Membranous nephropathy and nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 1012–1017.
38. Bakhriansyah M, Souverein PC, van den Hoogen Martijn WF, de Boer A, Klungel Olaf H. Risk of nephrotic syndrome for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *CJASN* 2019; 14: 1355–1362.
39. Chiu HY, Huang HL, Li CH, Chen HA, Yeh CL, Chiu SH, Lin WC, Cheng YP, Tsai TF, Ho SY. Increased risk of chronic kidney disease in rheumatoid arthritis associated with cardiovascular complications – a national population-based cohort study. *PLoS One.* 2015 Sep 25;10(9):e0136508.
40. Zhan M, St.Peter WL, Doerfler RM, Woods CM, Blumenthal JB, Diamantidis CJ, Hsu CY, Lash JP, Lustigova E, Mahone EB, Ojo AO, Slaven A, Strauss L, Taliercio JJ, Winkelmayr WC, Xie D, Fink JC, and the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Patterns of NSAIDs use and their association with other analgesic use in CKD. *CJASN* 2017; 12: 1778–1786.
41. Forel M, Ejlerblad E, Lindblad P, et al. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med.* 2001; 345(25):1801–1808.
42. Kelkar M, Cleves M, Foster H, Hogan W, James L, Martin B. Acute and chronic acetaminophen use and renal disease: a case-control study using pharmacy and medical claims. *J Manag Care Pharm.* 2012;18(3):234–246.
43. Zhang MZ, Wang S, Wang Y, Zhang Y, Hao CM, Harris Renal medullary interstitial COX-2 (Cyclooxygenase-2) is essential in preventing salt-sensitive hypertension and maintaining renal inner medulla/papilla structural integrity. *Hypertension.* 2018; 72(5): 1172-1179.
44. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999; 106(5B): 13S–24S.
45. Rossat J, Maillard M, Nussberger J, Brunner HR, Burnier M. Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 76–84.
46. Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 6133: 1–9.
47. Gertz BJ, Krupa D, Bolognese JA, Sperling RS, Reicin A. A comparison of adverse renovascular experiences among osteoarthritis patients treated with rofecoxib and comparator non-selective non-steroidal anti-inflammatory agents. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 82–91.
48. Whelton A, Fort JG, Puma JA, Normandin D, Bello AE, Verburg KM. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Therapeut* 2001; 8: 85–95.
49. Hay E, Derazon H, Bukish N, Katz L, Kruglyakov I, Armoni M. Fatal hyperkalemia related to combined therapy with a COX-2 inhibitor, ACE inhibitor and potassium rich diet. *J Emerg Med* 2002; 22: 349–52.