

Basi storiche, molecolari e meccanismo d'azione dei FANS e dei COXIB

Prof.ssa Emanuela Masini

Prof. Paola Failli

Dipartimento di Farmacologia Preclinica e Clinica

Università degli Studi di Firenze

Basi storiche

*Egyptians recorded a collection of recipes for medicines, which included a recipe using an infusion of **dried myrtle leaves** (which contain salicylic acid) to relieve back pain.*



Basi storiche



Hippocrates

Hailed as the father of medicine, Hippocrates first used willow leaves to create medicines used to reduce pain. It was later discovered that willow leaves contained salicin, which is a form of the active ingredient in Aspirin, salicylic acid.

Basi storiche

La storia dei farmaci antinfiammatori comincia 3500 anni fa con l'uso antico di decotti di piante (salice mirto).

- 1500 a.C.** *Gli Egiziani usavano decotti di mirto per i dolori.*
- 400 a.C.** *Ippocrate usava estratti di corteccia di salice per i dolori del parto.*
- 30 d.C.** *Celso (De re medica) descrive i 4 sintomi dell'infiammazione: rubor, calor, tumor e dolor ed indica l'estratto di salice per risolverli.*
- 100 d.C.** *Plinio il giovane, Dioscoride riportano l'uso di derivati del salice e*
- 200 d.C.** *Galeno descrive la functio lesa*

tumor

Infiammazione

rubor

- tumor, rubor, calor, dolor (A. C. Celsus, 30 d.C.)
- functio lesa (Galeno, 2° secolo d.C.)

calor

functio lesa

dolor

Basi storiche

I° trial clinico:

Il 2 Giugno 1763 il

Reverendo Edmund Stone

Chipping Norton, Oxfordshire

illustra i suoi risultati alla Royal Society:

“I have no other motives for publishing this valuable specific, than that it may have a fair and full trial in all its variety of circumstances and situations, and that the world may reap the benefits accruing from it.”

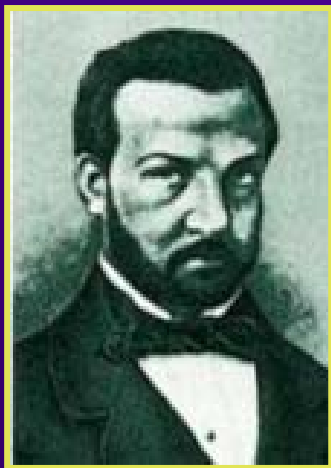


Basi storiche

1828 – *Johann Buchner isolates salicin from willow leaves.*

1829 – *Henri Leroux improves the salicin extraction process.*

1838 – *Raffaele Piria converts salicin to salicylic acid, but it is impure.*



Johann Buchner



Raffaele Piria

Basi storiche

Henri Leroux had extracted salicin, in crystalline form for the first time

The name Salix comes from the Celtic sal-lis, « near water », as White willow is a waterside tree. Its leaves have been used to treat insomnia since the 16th century, and its bark to bring down fever since the 17th century. White willow bark is rich in salicin, the precursor of modern days' aspirin. This substance was extracted in the 19th century by a French chemist, Leroux.

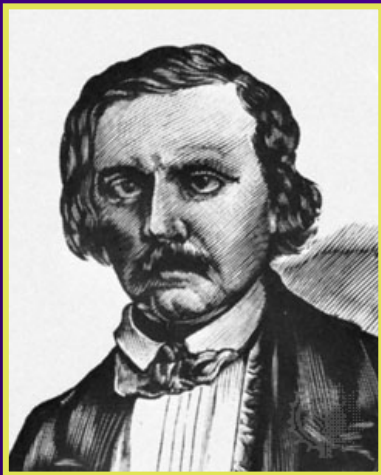


Basi storiche

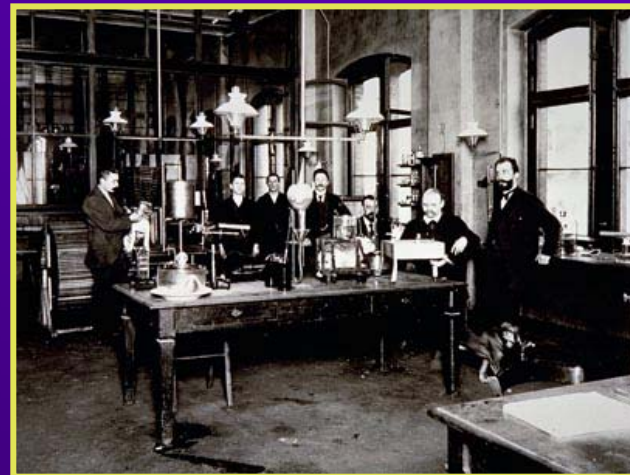
1853 – *Charles Frederic Gerhardt sintetizza l'acido acetilsalicilico, ma è in forma impura.*

1859 – *Herman Kolbe sintetizza l'acido acetilsalicilico dal catrame minerale con un processo chiamato Kolbe Synthesis*

1876 – *The Lancet efficacia terapeutica dell'acido salicilico in un paziente con reumatismo articolate*



Charles Frederic Gerhardt



Kolbe and his Team

Basi storiche

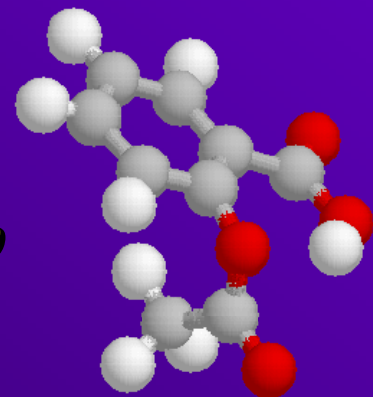


*Felix
Hoffman*

Felix Hoffmann first made acetylsalicylic acid, better known today as aspirin, to ease his father's arthritis. However, aspirin's history begins long before Hoffmann's work with it while he was a chemist at Bayer.

Hoffmann rediscovered an old formula from a French chemist, and he spent time on developing and testing aspirin to promote its use.

Acido acetilsalicilico



Basi storiche

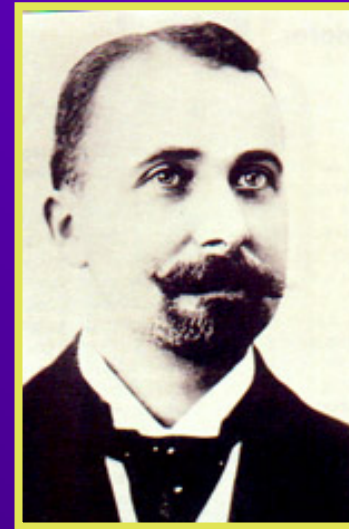
1897 – Felix Hoffman sintetizzò l'acido acetilsalicilico.

1899 – Heinrich Dreser lo registrò ed introdusse sul mercato.

1915 – L'aspirina può essere acquistata senza prescrizione medica.



Heinrich Dreser



Felix Hoffman

Basi storiche

The Name Aspirin

Aspirin was the creation of some brainstorming. The “a” stands for acetyl, the “spir” is from *Spiraea ulmaria*, the plant that the salicylic acid was derived from, and the “in” was just a typical ending for medicines during that time.

ASPIRIN

ASPIRIN®

Basi storiche

Guinness Book of World Records

In 1950, Aspirin was inducted into the Guinness Book of World Records as the best selling drug of all time.



News release



Vital statistics

Aspirin® the drug of the century, can be certain of three entries in the next edition of the Guinness Book of Records:

- The wrapped multistory building will become the "largest pack of tablets in the world" with a height of 120 meters.
- The zip fasteners used to join the individual sheets of wrapping material are each 120 meters long and thus the longest the world has ever seen.
- The air-filled tubes positioned under the outer shell to tension it are also the longest ever seen at 120 meters.

The other technical data are equally impressive:

- 28,000 square meters of net material were used to cover an area of around 22,500 square meters of building.
- Each of the 32 sheets of material is 5.4 meters wide.
- 50 tubes each 70 centimeters in diameter give the outer shell its shape and provide stability.

- 2 -

Bayer AG
Corporate Communications

51159 Leverkusen, Germany
Telephone: +49 214 204-1 (weekdays)
Telex: +49 214 30392
E-Mail: 102.7000.bayer.com



Basi storiche

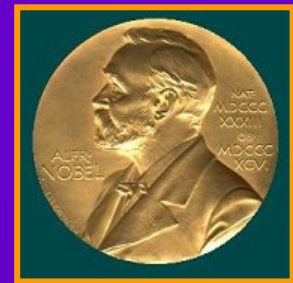
1948 – Dr. Lawrence Craven, a California general practitioner, notices that the 400 men he prescribed aspirin to hadn't suffered any heart attacks. He regularly recommends to all patients and colleagues that "an aspirin a day" could dramatically reduce the risk of heart attack.

1960 – Harry Collier defined Aspirin as "antidefensive"

1969 – Bayer Aspirin tablets were included in the self-medication kits taken to the moon by the Apollo astronauts. Aspirin proved very effective in combating the headaches and muscle pains that frequently resulted from long periods of immobility.



Basi storiche

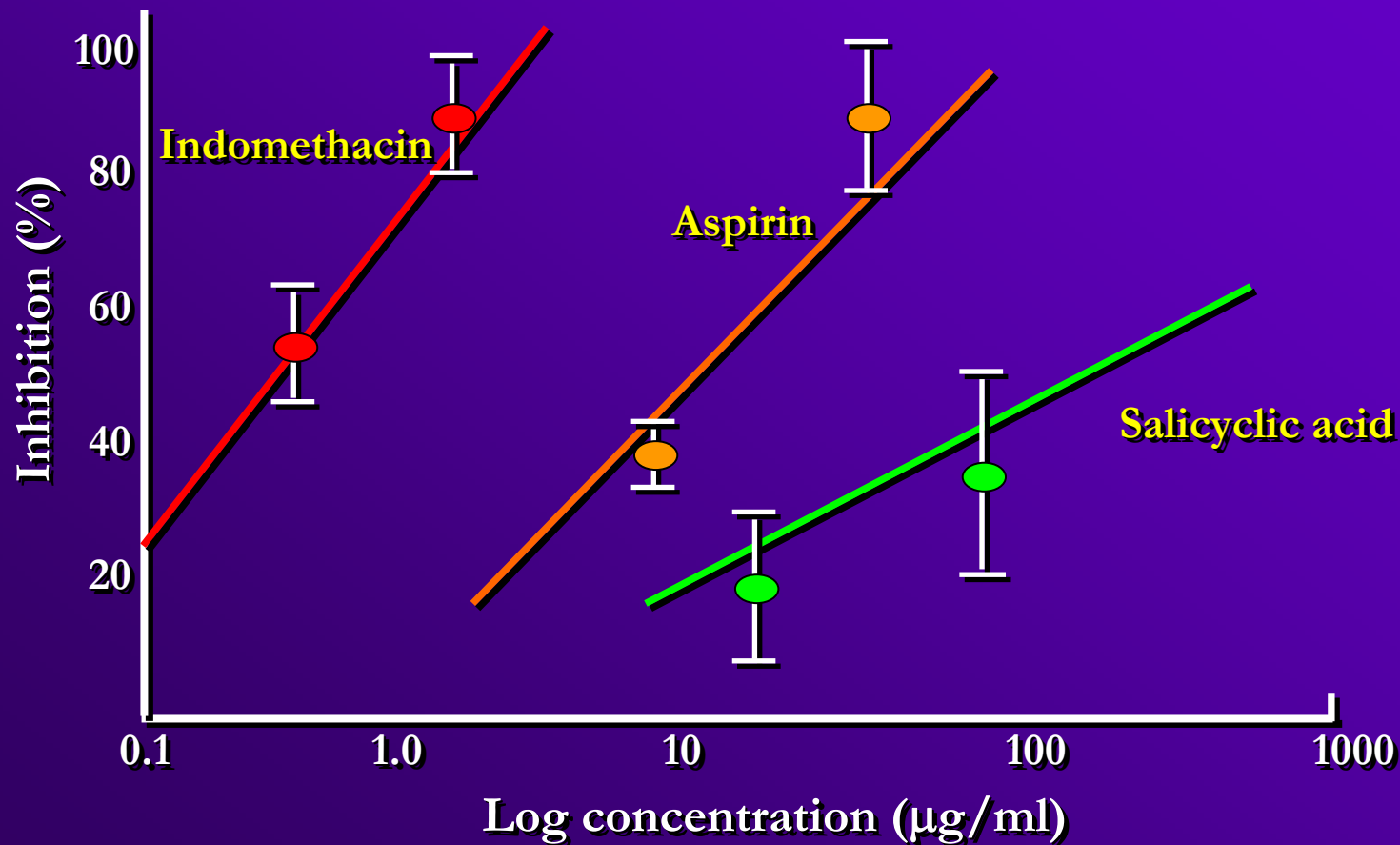


In 1971, Dr. John Vane, published in Nature his studies on the action mechanism of Aspirin.

1982 Dr. Vane would win the Nobel Prize in Medicine for his work in this respect.



Inibizione della sintesi delle prostaglandine da parte di farmaci aspirino-simili



Vane JR. Nature New Biol. 1971; 231, 232-5

Basi molecolari



Acidi grassi essenziali

Acido linoleico



Acidi esterificati
nella membrana cellulare



Rilascio dei fosfolipidi
di membrana



Fosfolipasi A₂



Acido arachidonico

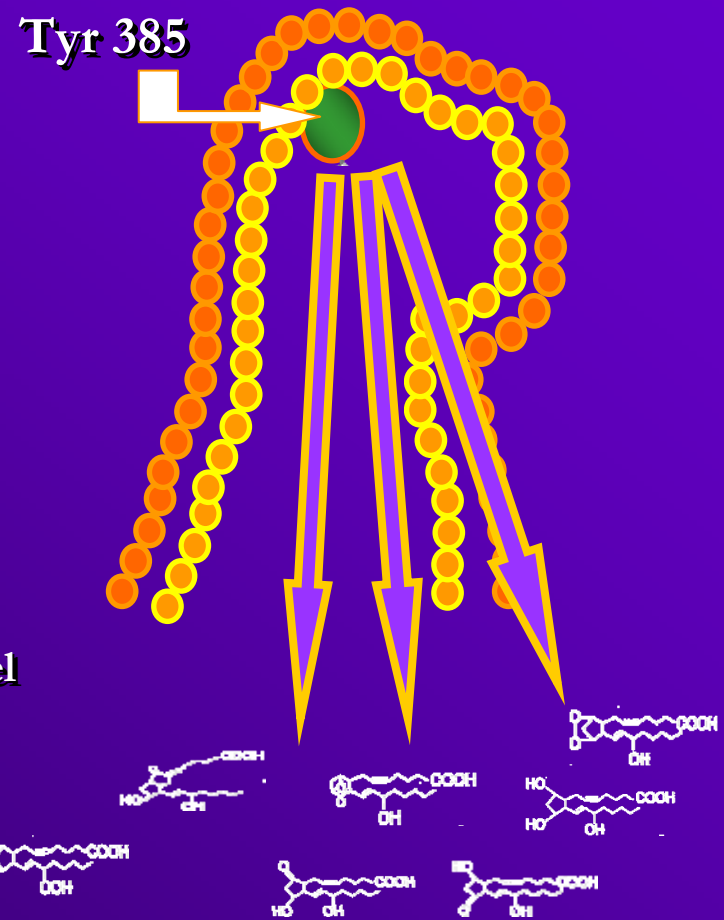
Sintesi delle prostaglandine a partire dall'acido arachidonico



A. arachidonico entra nel sito catalitico della COX



Acido arachidonico



Formazione delle prostaglandine

Struttura degli enzimi cicloossigenasici (PGH2 sintetasi o COX)

L'enzima è un omodimero, con attività ciclossigenasica e perossidasi, ancorato alle membrane degli organuli interni delle cellule (compreso la membrana nucleare); la freccia indica il canale idrofobico attraverso il quale l'ac. arachidonico raggiunge il sito catalitico dell'enzima (eme, Tyr 385)

Basi molecolari

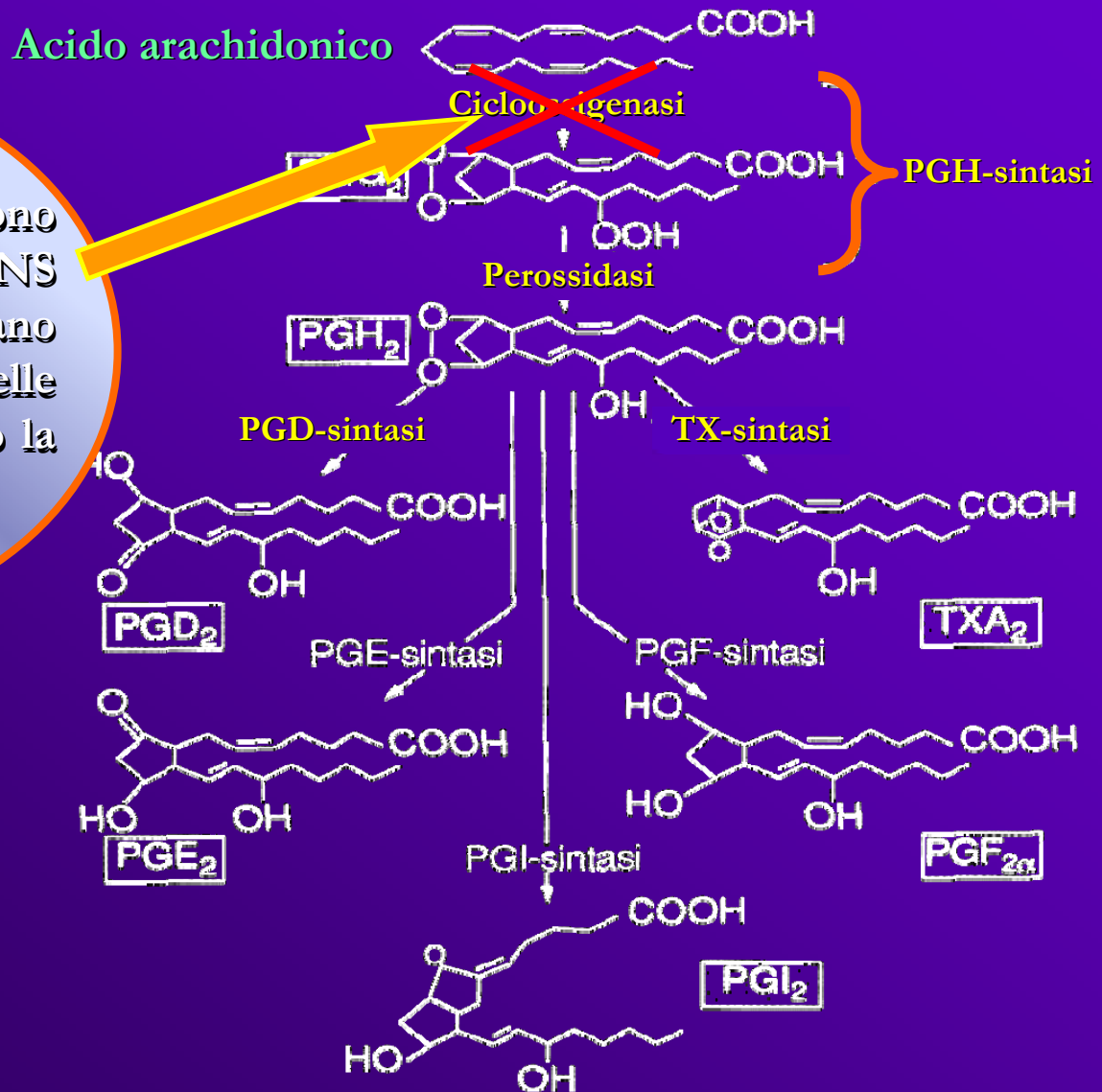
Prostaglandine

Termine usato per la prima volta da **von Euler** nel 1934: definiva un **principio attivo** dotato di **attività ipotensiva** e **contratturante la muscolatura liscia**, rinvenuto nelle vescicole seminali e nella **prostata**.

Negli anni successivi, si è scoperto che le prostaglandine sono una famiglia di composti fra loro correlati ed è più corretto chiamarli **prostanoidi**.

Basi molecolari

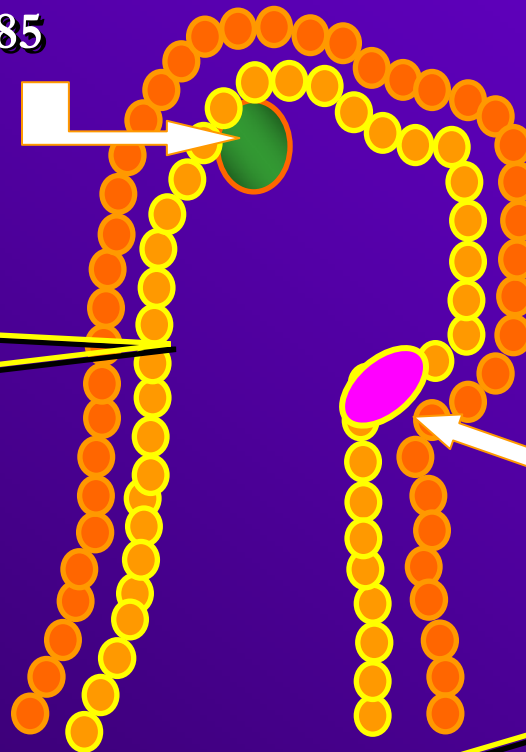
Vane e coll. dimostrarono che l'aspirina ed i FANS allora disponibili agivano bloccando la sintesi delle prostaglandine inibendo la ciclossigenasi.



Meccanismo di azione dell'aspirina

COX

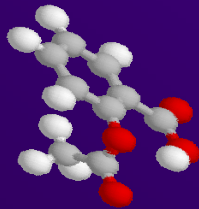
Tyr 385



L'aspirina acetila la ciclossigenasi a livello della serina 529

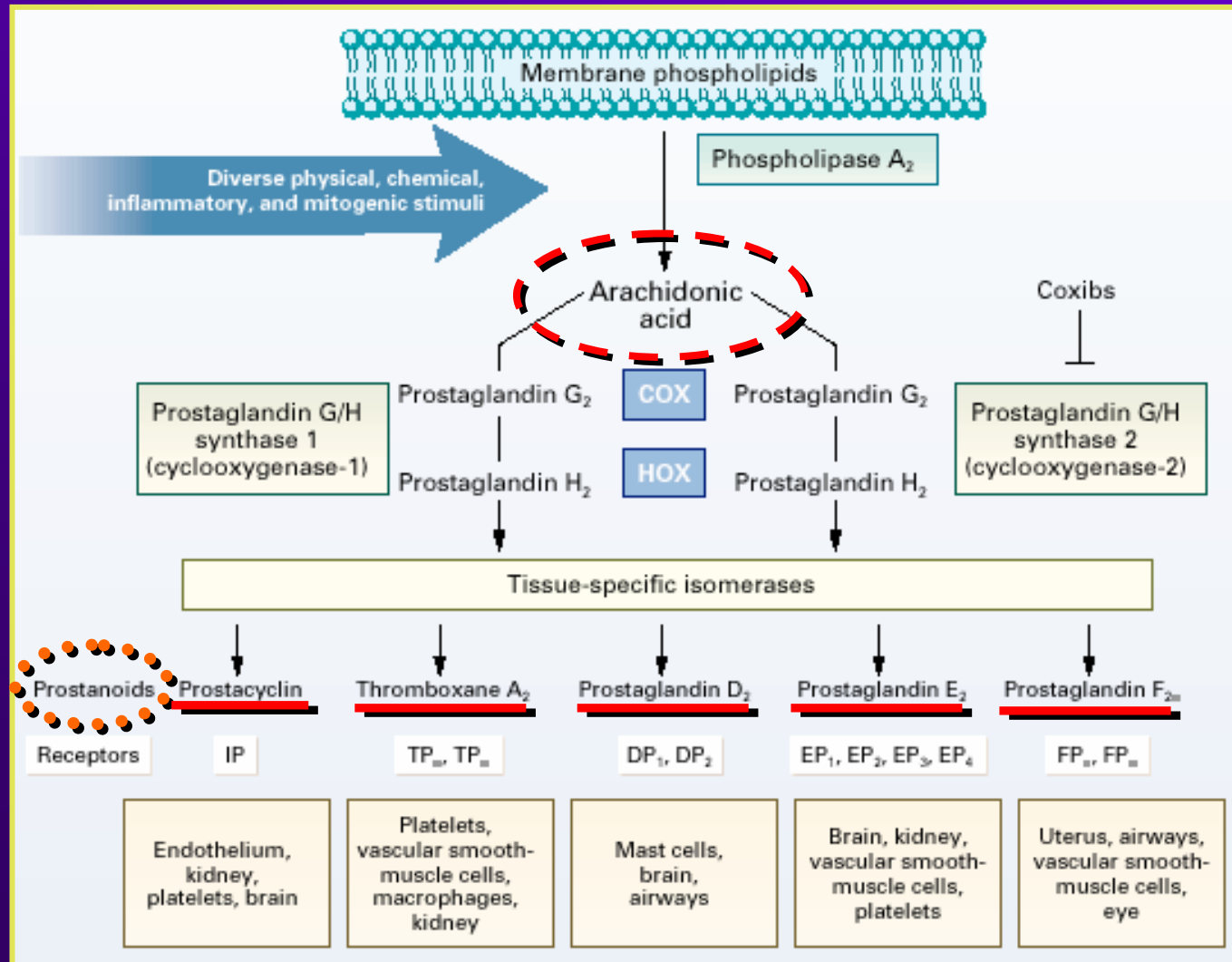
Serina 529

L'acido arachidonico è impossibilitato ad entrare nella tasca dell'enzima a causa del blocco portato dall'aspirina.

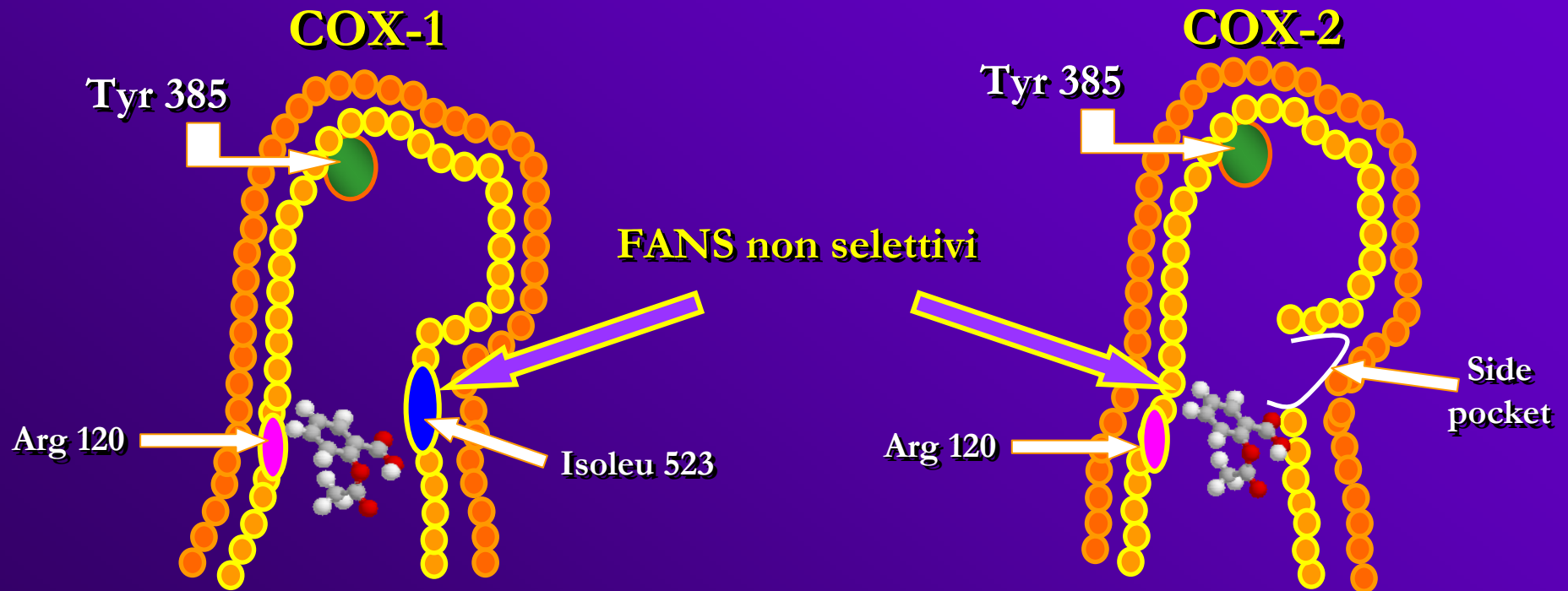


Basi molecolari

Produzione e siti di azione dei prostanoidi

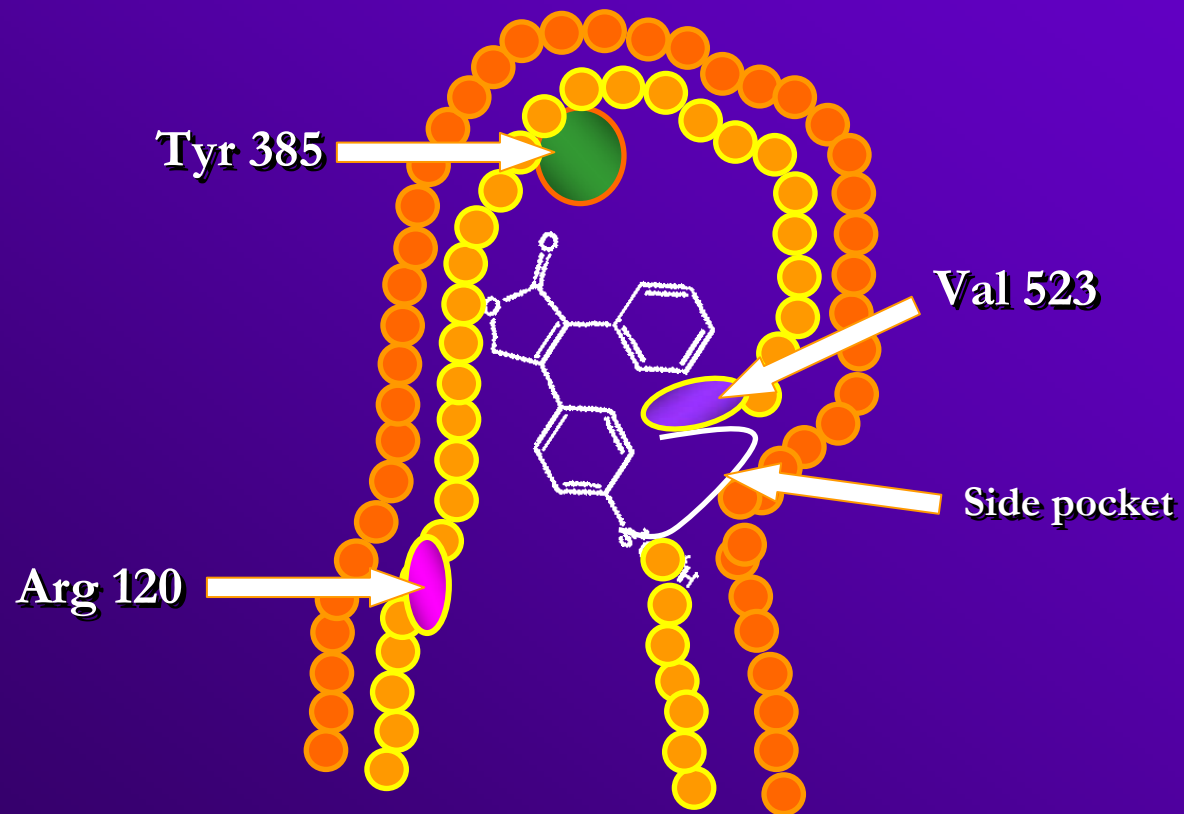


Inibizione delle COX da parte dei FANS



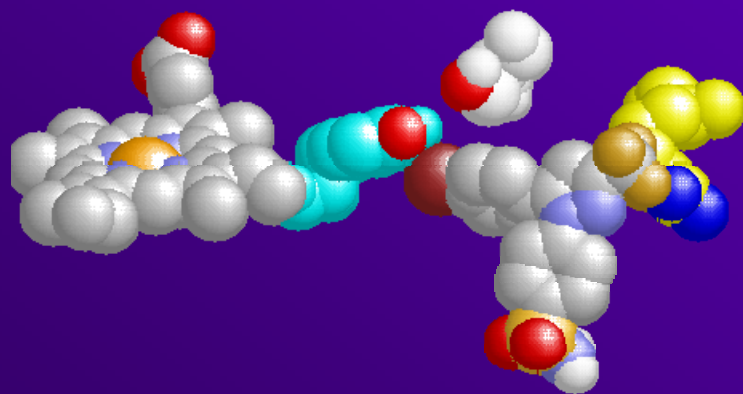
Acido arachidonico non riesce ad entrare nel sito catalitico delle COX

Struttura della COX-2

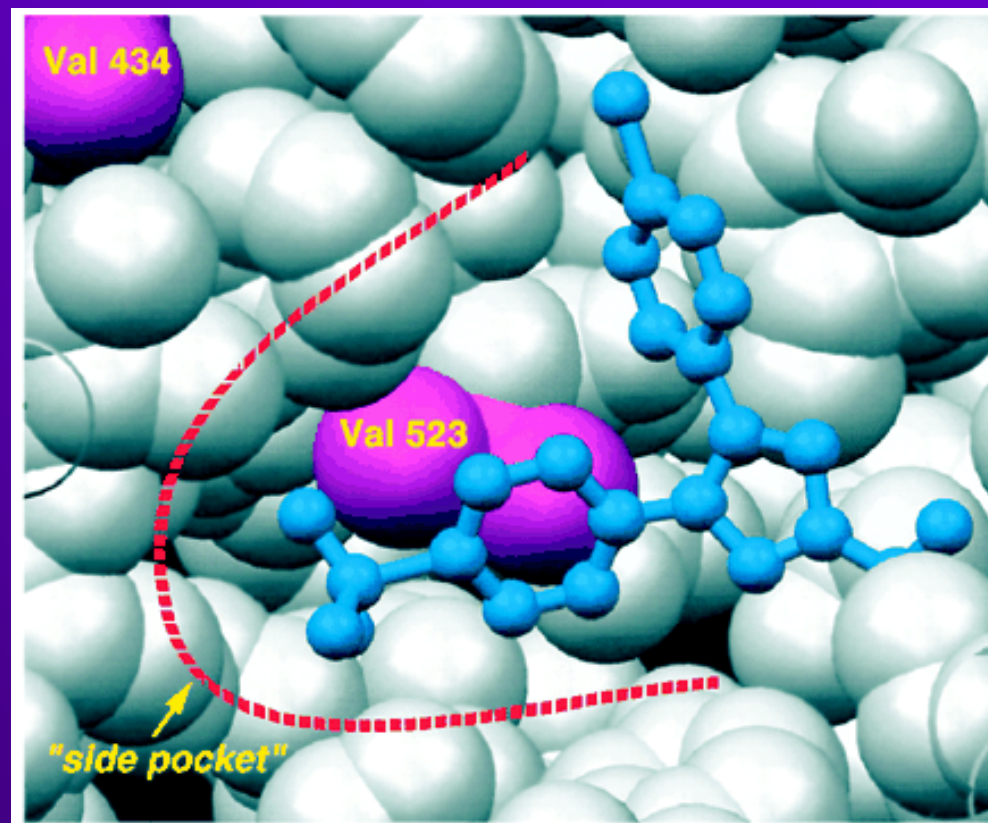


Hawkey C.J. Lancet 353; 307-314, 1999

A view of the "side pocket" found at the side of the COX-2 active site.
The COX-2-selective inhibitor SC-558 Celecoxib

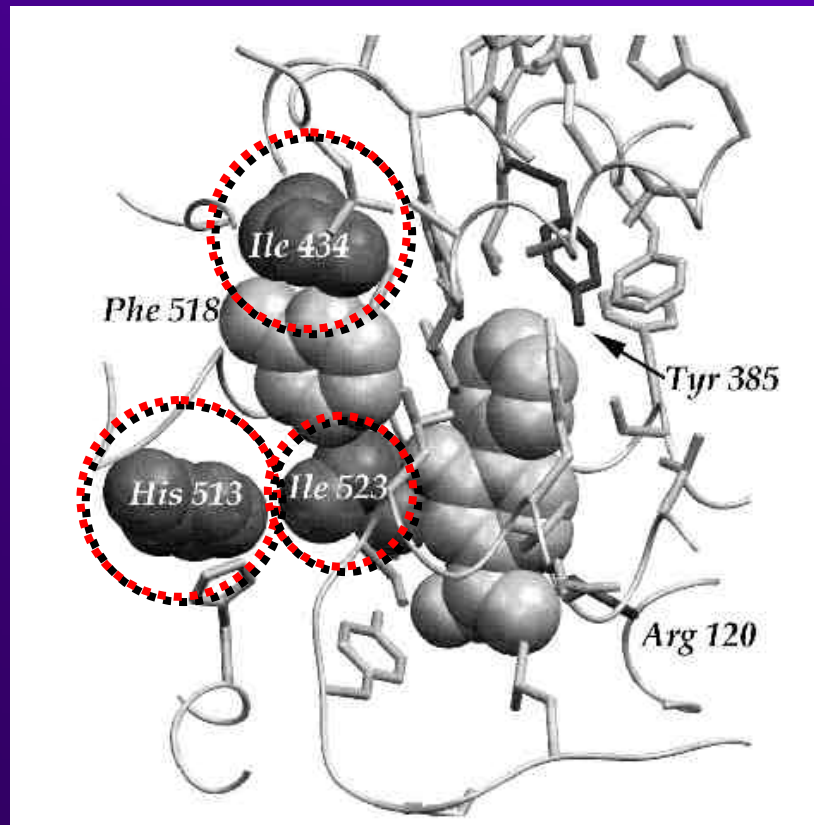


SC-558 Celecoxib

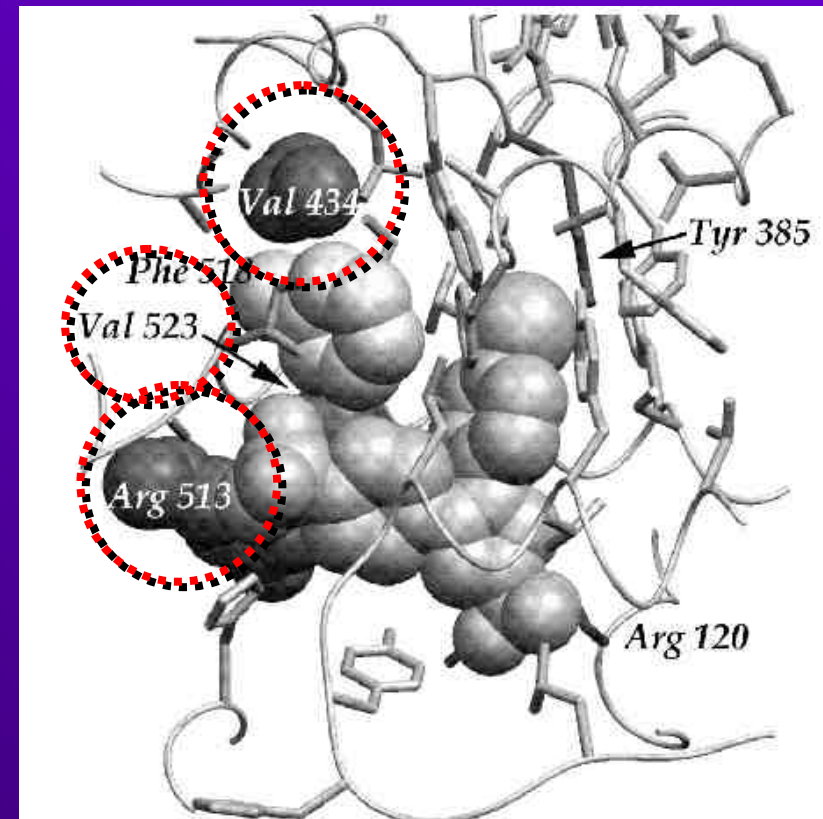


Basi molecolari

Struttura molecolare delle COX



COX-1



COX-2

Basi molecolari

Alcune caratteristiche COX-1 & COX-2

COX-1

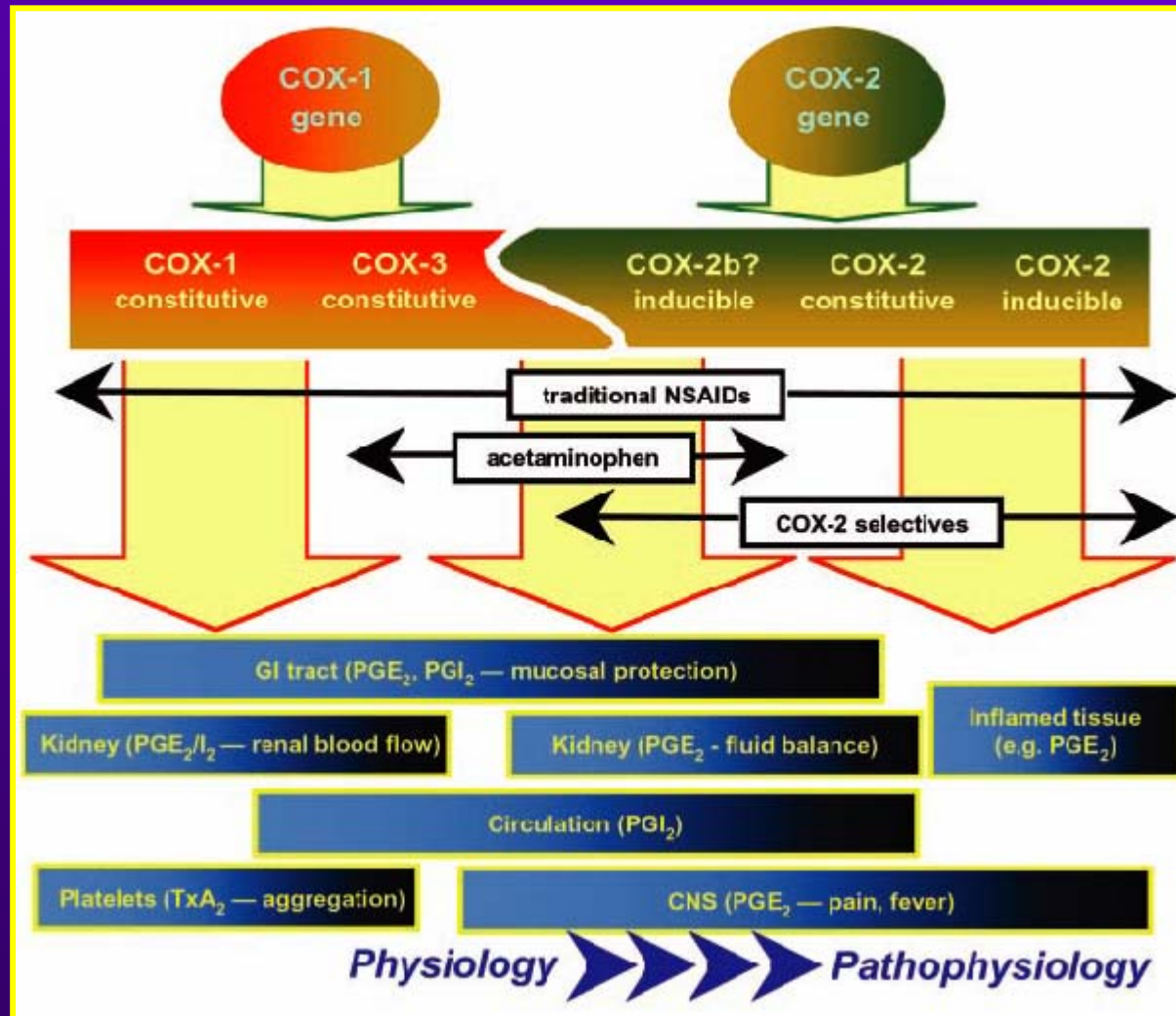
- Gene: cromosoma 9
- 71 kDa, ~600 a.a.
- Purificato nel 1976, clonato nel 1988
- Substrato: acido arachidonico

COX-2

- Gene: cromosoma 1
- 71 kDa, ~600 a.a.
- Identificato e clonato intorno al 1991
- Substrato: acido arachidonico ed altri acidi grassi

63% di omologia, simile affinità per l'acido arachidonico

Geni delle COX



T. D. Warner and J. A. Mitchell, *PNAS*, 2002, 99,13371

COX-3: un nuovo bersaglio farmacologico?

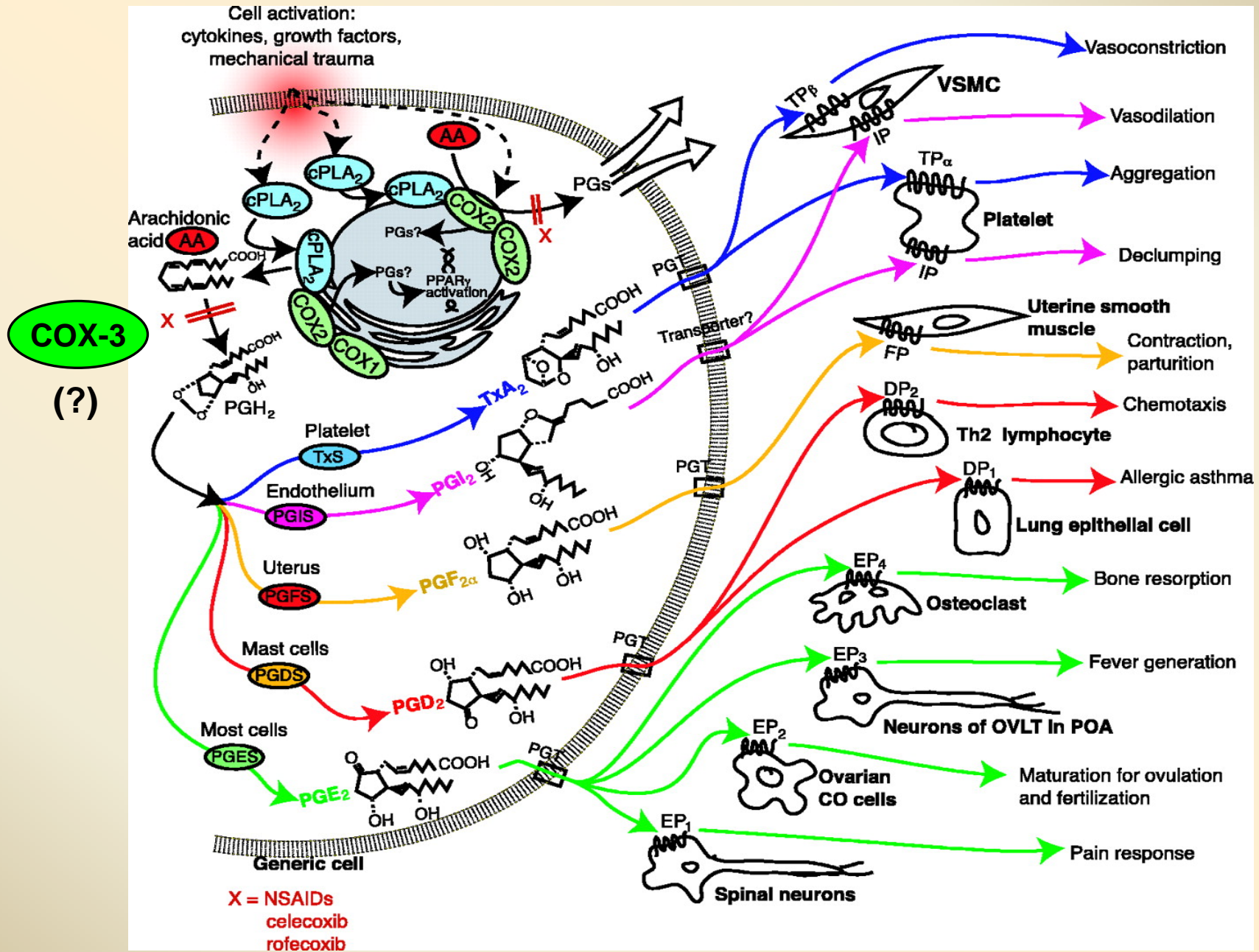
COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression

N. V. Chandrasekharan, Hu Dai, K. Lamar Turepu Roos, Nathan K. Evanson, Joshua Tomsik, Terry S. Elton, and Daniel L. Simmons*

Department of Chemistry and Biochemistry, E280 Benson Science Building, Brigham Young University, Provo, UT 84602

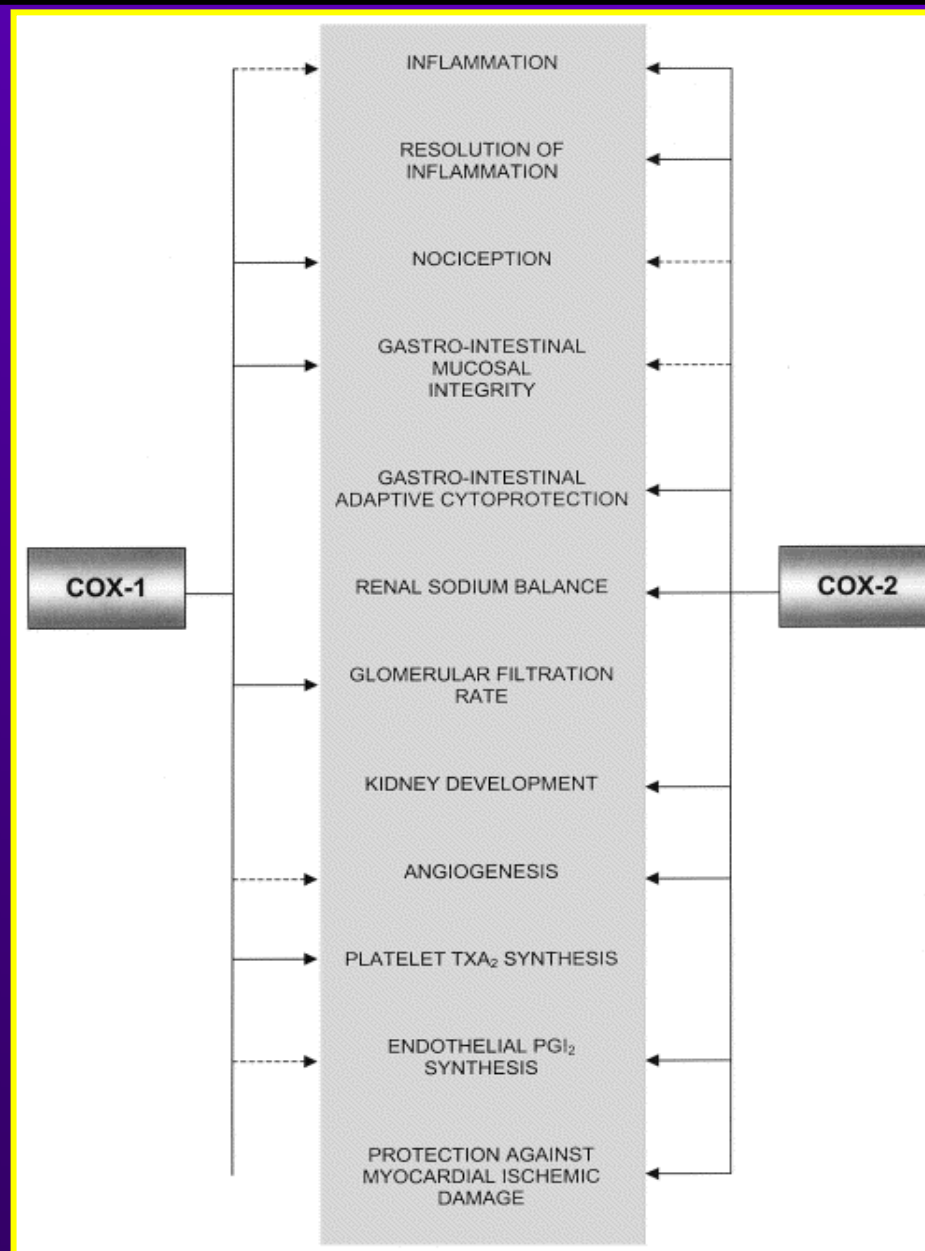
Communicated by John Vane, William Harvey Foundation, London, United Kingdom, August 5, 2002 (received for review April 17, 2002)

- **Enzima codificato dal gene della COX-1 ma con ritenzione dell'introne 1 nel mRNA**
- **Enzima costitutivo ma può aumentare per induzione**
- **Elevata affinità per acetaminofene (paracetamolo)**
- **Presente soprattutto nella corteccia cerebrale, a livello cardiaco ed aortico**

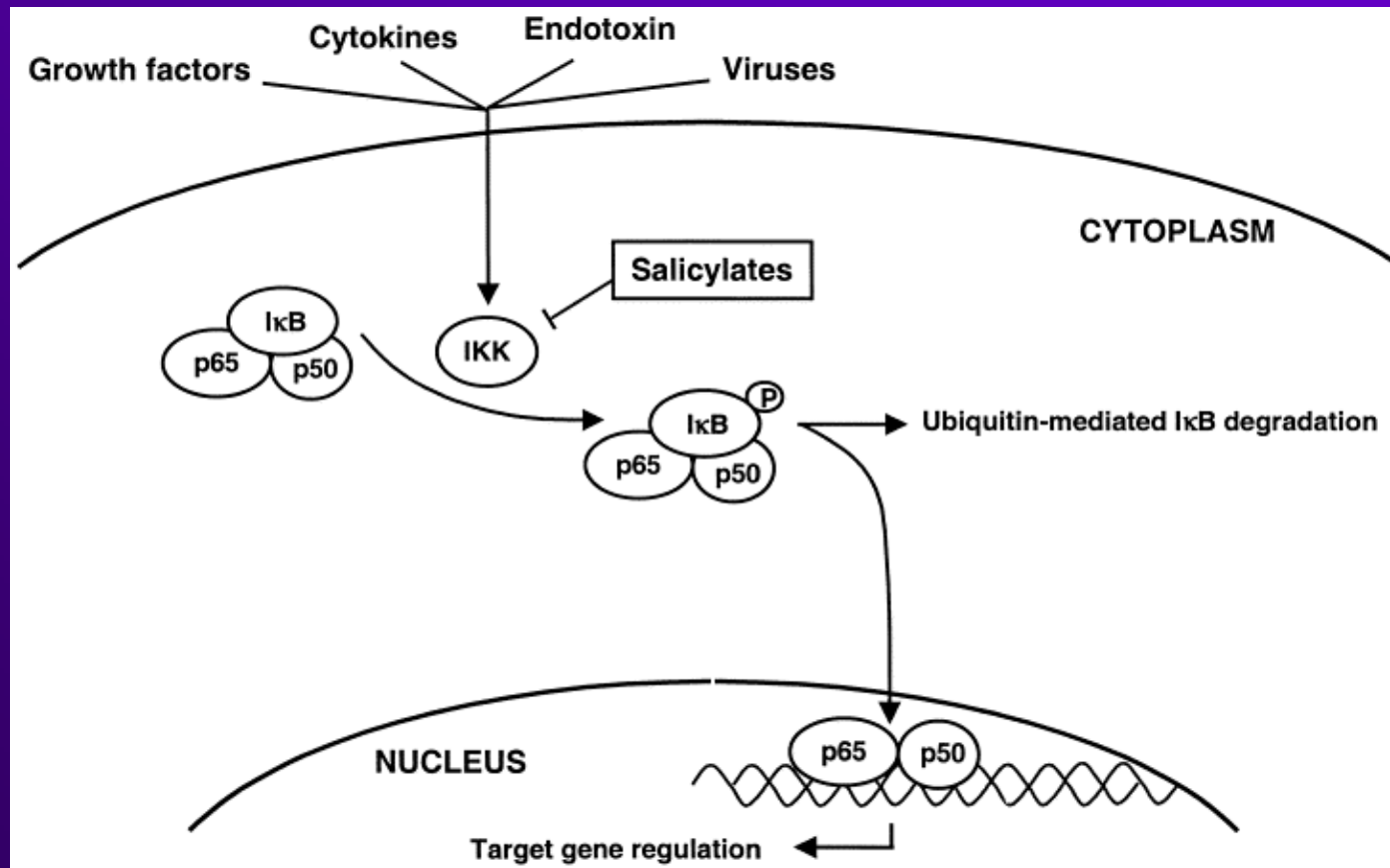


Funk CD, Science, 294, 1871, 2001

Siti di azione delle COX



Activation of NF- κ B. Pro-inflammatory and proliferative stimuli activate NF- κ B via activation of I κ B kinase (IKK). IKK phosphorylates I κ B, leading to its degradation and subsequent translocation of NF- κ B into the nucleus.



Marra D.E & Liao JK- Trends Cardiovasc Med. 2001;11:339-44

Fans di prima generazione : salicilati

ACIDO SALICILICO (sali)

ACIDO ACETILSALICILICO (ASPIRINA)

OLSALAZINA (DIPENTUM)

DIFLUNISAL (ARTRODOL, DOLOBID) non dotato di attività antipiretica

SULFASALAZINA (SALAZOPYREN)

INTOSSICAZIONE DA SALICILATI

La dose letale è 10-30g ma diversi effetti tossici si hanno se si superano le dosi prescritte soprattutto in terapia cronica (*salicilismo*).

Sintomi: cefalea, vertigini, difficoltà uditive, disturbi della vista, confusione mentale, sonnolenza, ipertemia, sudorazione, sete, iperventilazione, nausea, vomito, diarrea, eruzioni cutanee, acidosi, ipoprotrombinemia, emorragie, encefalopatie, convulsioni, coma. Morte per collasso cardiovascolare e insufficienza respiratoria.

Tutti i FANS, tranne il paracetamolo, hanno azione comune antinfiammatoria, analgesica ed antipiretica. L'analgesia riguarda solo dolore di lieve/moderata entità acuto o cronico dovuto a stati infiammatori (artrite reumatoide, dolore dentale, post-operatorio, etc). Non hanno effetto su altri tipi di dolori.

ARTRITE REUMATOIDE

OSTEOARTRITE

SPONDILITE

GOTTA

DOLORI POST-OPERATORI

DOLORE ODONTOGENO

DISMENORREA

CEFALEA

Derivati del para-aminofenolo

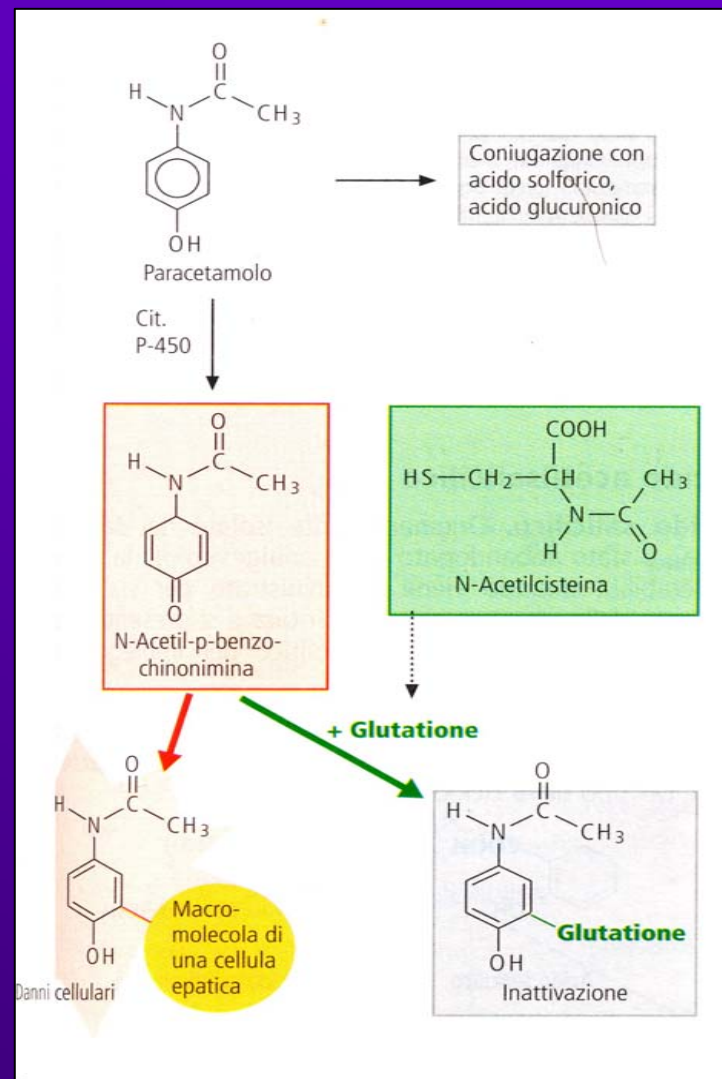
PARACETAMOLO

Analgesico-antipiretico
ma non
antinfiammatorio.

Ha una modesta azione
su COX periferica ma
riduce la sintesi di PGs
nel SNC.

INTOSSICAZIONE

Sovradosaggio acuto → necrosi epatica



Acidi amfilici

Sono derivati dell'acido acetico o propionico sostituiti con gruppi aromatici

INDOMETACINA (IMET, INDOXEN)

L'incidenza e gravità di effetti collaterali limitano il suo uso. Si utilizza in caso di scarsa efficacia di altri farmaci.

SULINDAC (ALGOCETIL, CLINORIL)

KETOROLAC (ACULAR) potente analgesico/antipiretico ma modesto antinfiammatorio

DICLOFENAC (VOLTAREN) tra i più potenti

Acidi amfilici

IBUPROFENE (ALGOFEN, MOMENT, CIBALGINA DUE FAST)

NAPROSSENE (MOMENDOL, NAPROSYN)

KETOPROFENE (ZEPELIN DUE, ORUDIS)

FLURBIPROFENE (FROBEN)

ACIDO TIAPROFENICO (SURGAMYL)

Acidi enolici (oxicams)

PIROXICAM (FELDENE) forti effetti collaterali, lunga emivita plasmatica.

MELOXICAM (LEUTROL, MOBIC)

Derivati pirazolonici

FENILBUTAZONE (FENILBUTAZONE) indicato negli attacchi acuti di gotta

Fenamati

ACIDO MEFENAMICO (LYSALGO)
Ha effetto analgesico sia a livello periferico che centrale

Effetti dei FANS

Effetti desiderati



Effetti indesiderati

Antinfiammatorio

Analgesico

Antipiretico

Inibizione della
sintesi delle PGs

Gastrointestinali

Ematici

Renali

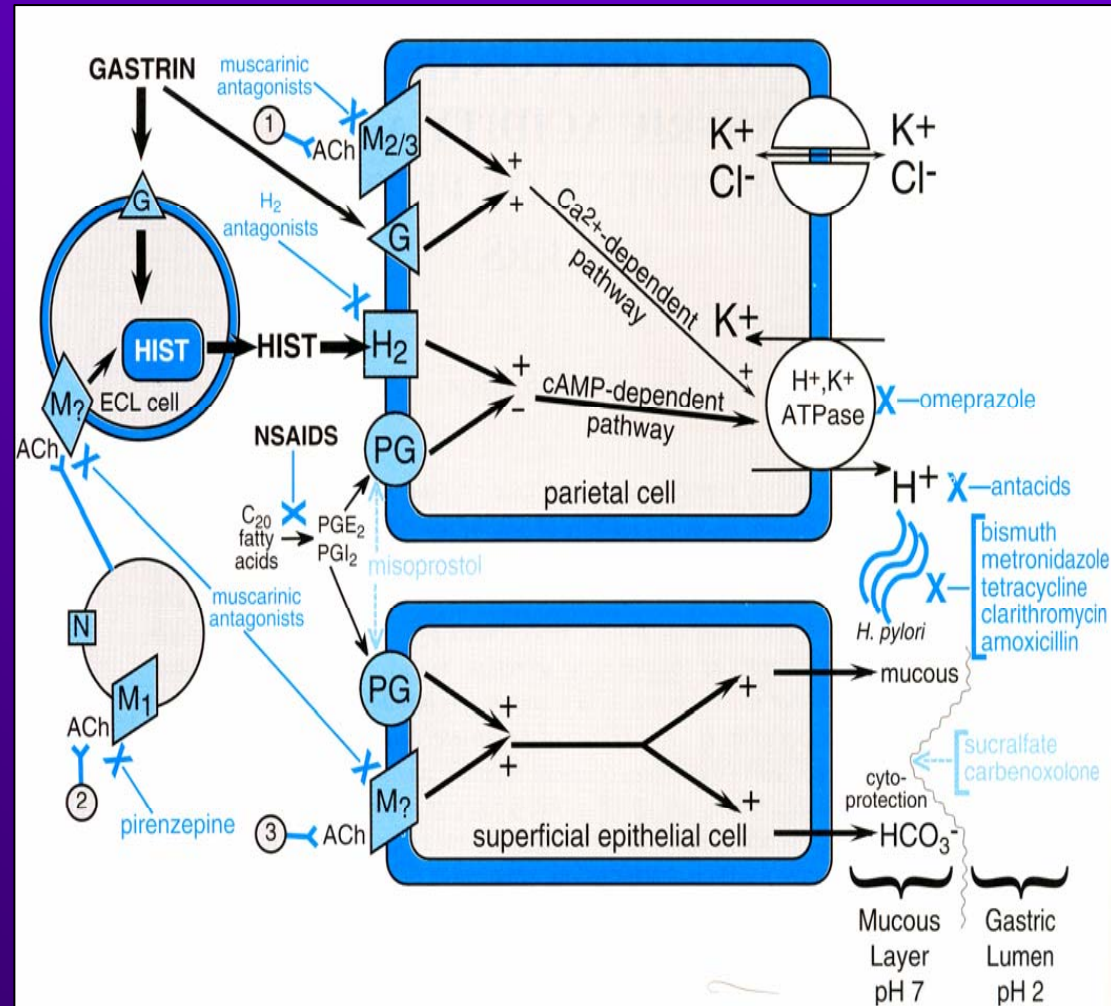
Secrezioni gastrointestinali

PGEs

- a) inibiscono la secrezione acida,
- b) promuovono la sintesi di muco,
- c) promuovono la cicatrizzazione di ulcere
- d) stimolano il flusso di liquidi ed elettroliti nel lume intestinale.

PGIs

- a) inibiscono la secrezione acida
- b) inibiscono il flusso di liquidi al lume intestinale



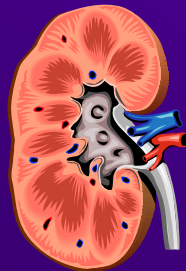
Eventi avversi dei FANS

A livello GI superiore



- Dispepsia
- Anemia - sanguinamento GI
- Erosioni
- Ulcere - sanguinamenti/perforazioni

A livello renale



- Disfunzioni renali
- Insufficienza renale - acuta/cronica
- Ipertensione
- Insufficienza cardiaca

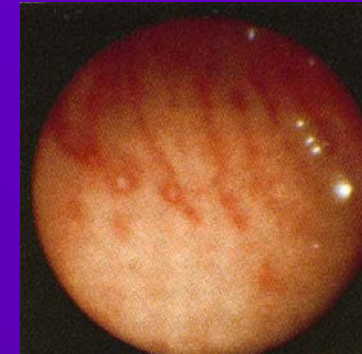
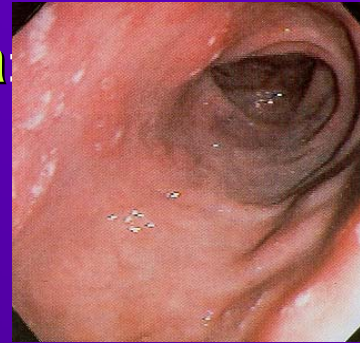
Effetti antiplastrinici



- Favoriscono l'emorragia

Gastropatia da FANS

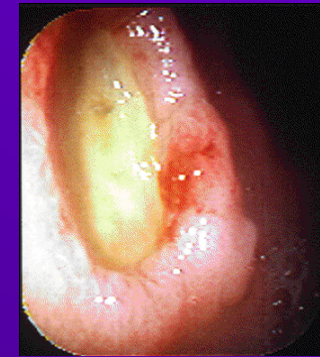
- 1. Lesioni acute della mucosa**
70-90% dei pazienti



- 2. Ulcere Gastroduodenali**

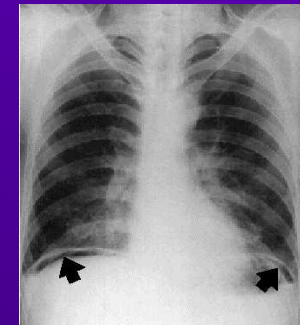
Endoscopiche: 30-50% dei pazienti

Sintomatiche: <10% dei pazienti

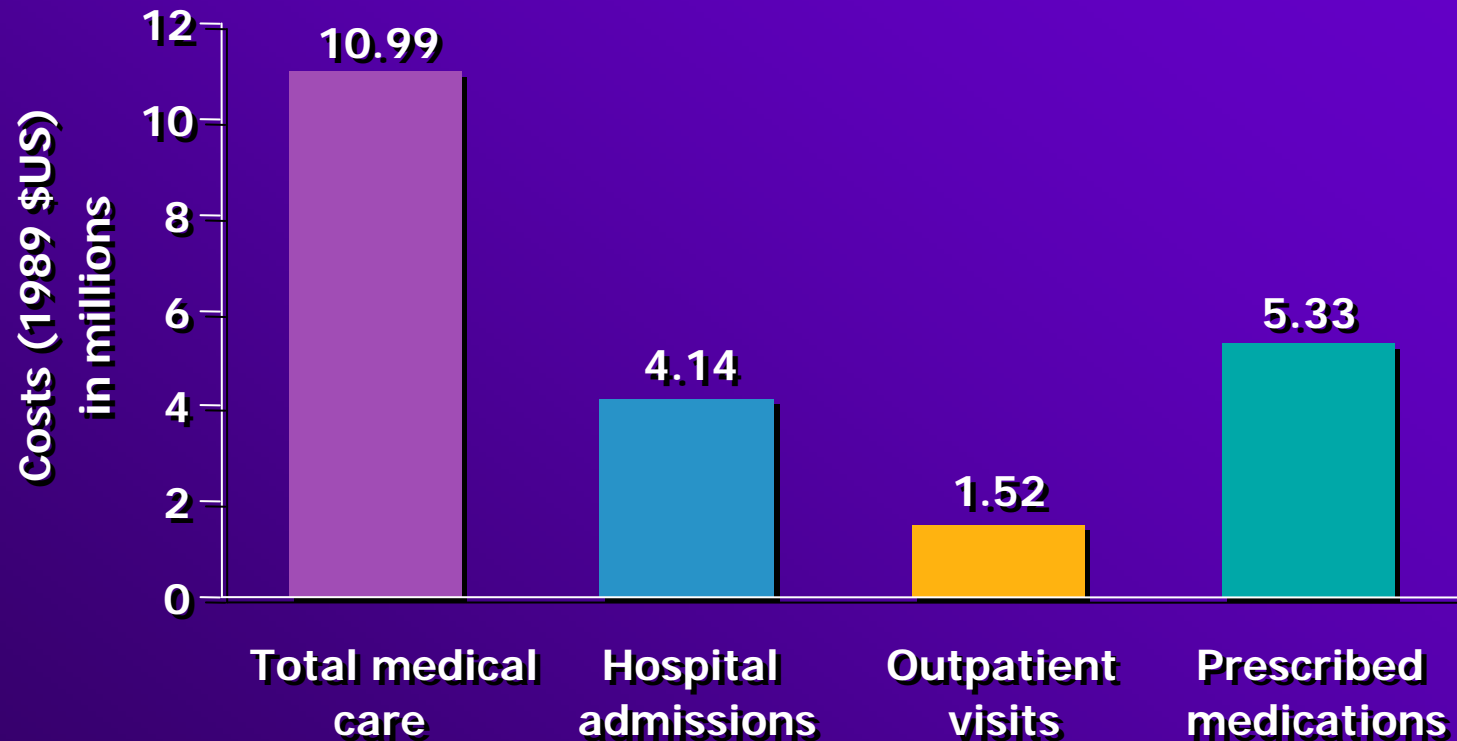


- 3. Complicanze:**

1-2% dei pazienti



Costi Medici Associati a Gastropatia da FANS : Coorte di Anziani negli USA (n=75,000)



Adapted from Smalley et al *J Gen Intern Med* 1996;11:461-469.

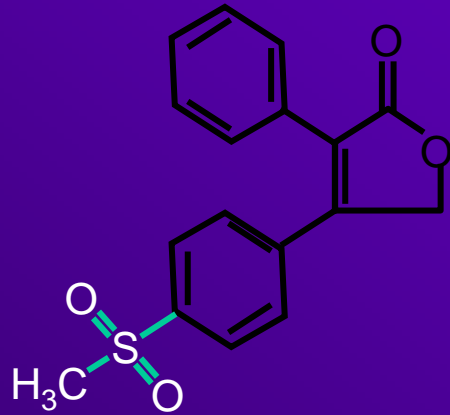
Lo sviluppo dei Coxib ha rappresentato negli anni novanta il primo approccio razionale alla soluzione di un problema che riguardava l'intera classe dei FANS:

La tossicità gastrointestinale

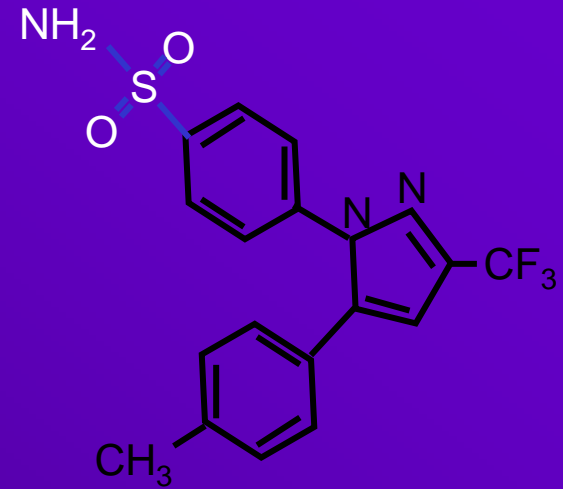
- ✓ **I FANS aumentano di 4 volte il rischio di complicanze emorragiche dell'ulcera gastro-duodenale**
- ✓ **L'1% dei pazienti sviluppa complicanze che risultano mortali nel 5-10% dei casi**

Coxib

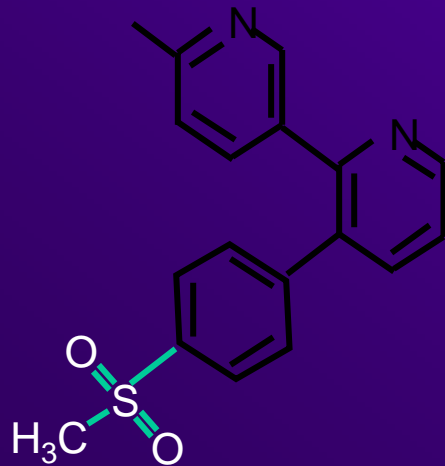
Rofecoxib



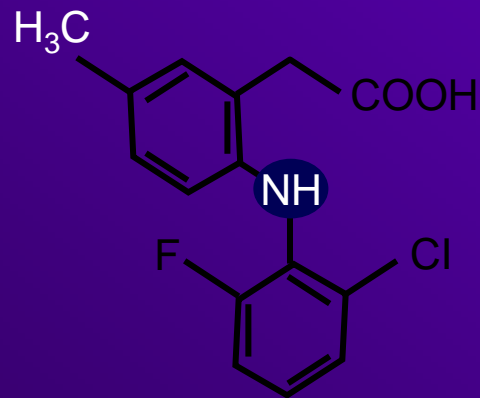
Celecoxib



Etoricoxib

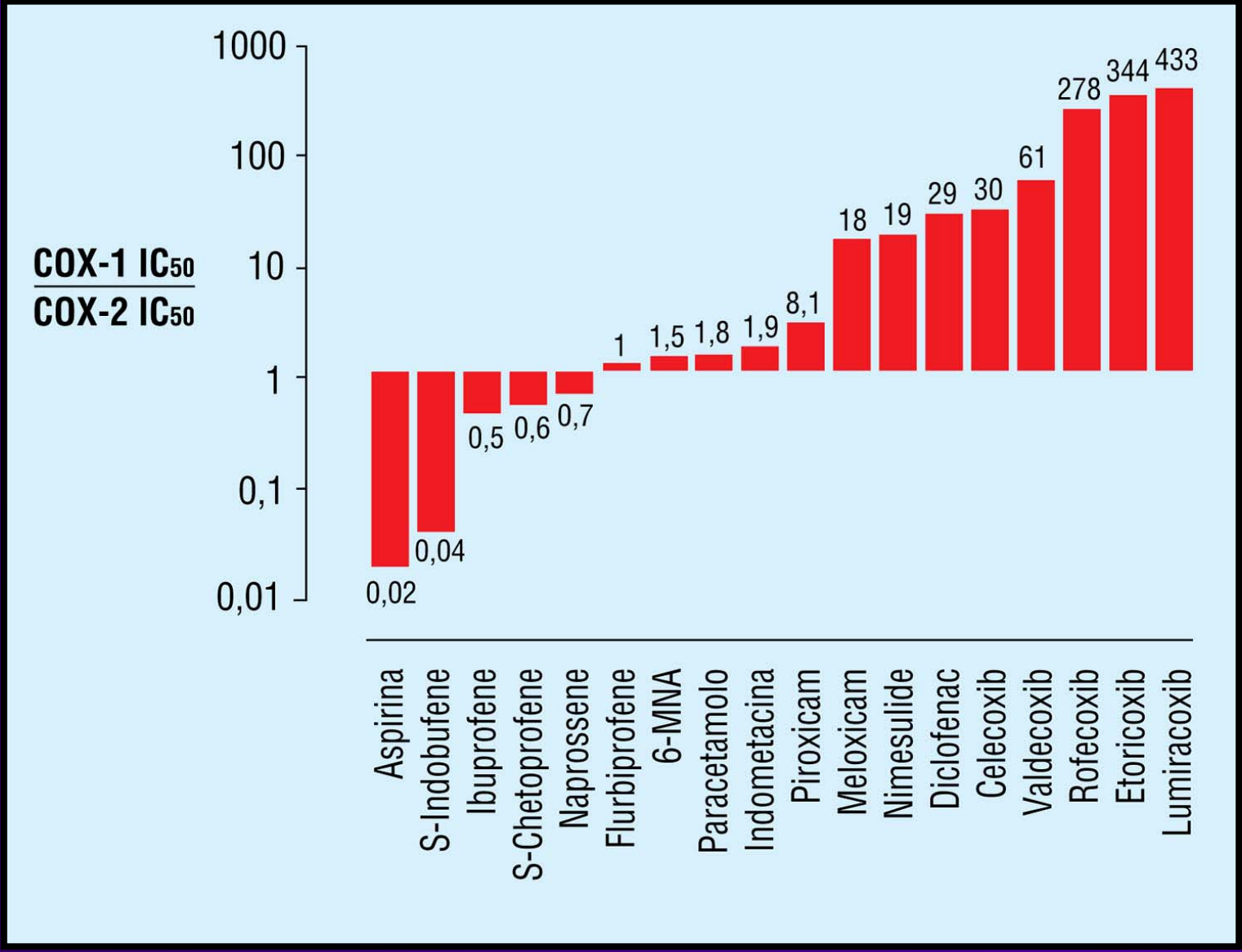


Lumiracoxib

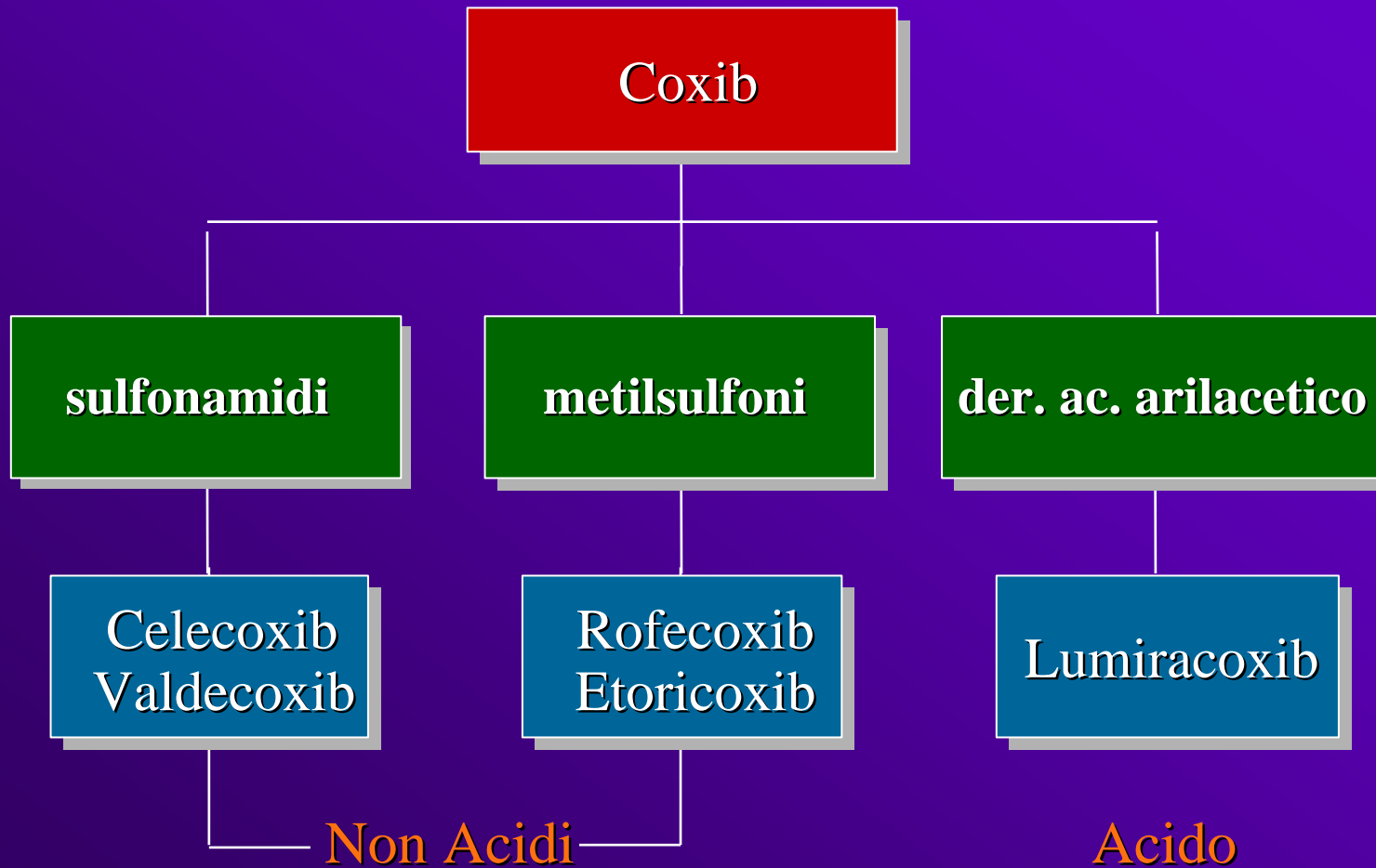


Valdecoxib





Classificazione chimica dei Coxib



Caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche dei Coxib

	<i>Celecoxib</i>	<i>Rofecoxib</i>	<i>Etoricoxib</i>	<i>Valdecoxib</i>	<i>Parecoxib</i>	<i>Lumiracoxib</i>
Chimica	Sulfonamide-derivato	Sulfonile-derivato	Sulfonile-derivato	Sulfonamide-derivato	Amide estereo del valdecoxib	Derivato fenil-acetico
COX-1/COX-2 IC₅₀ ratio in vitro	30	276	344	61		433
Farmacocinetica						
Biodisponibilità orale (%)	22-40	92-93	100	83		74
Tempo di massima concentrazione plasmatica (h)	2-4	2-3	1	2-3	0,5 i.v./1,5 i.m. ^a	2-3
Massima concentrazione plasmatica (ng/ml) ^b	705*	320**	788***	161****	1681 [§]	6740±2060 ^{§§}
Emivita (h)	11	10-17	22	8-11	0,87	3-6
Vol. Dist. (litri)	455	86-91	120	86		9±1,7
Legame plasmatico (%)	97	87	92	98		>98
Vie principali del metabolismo epatico	Ossidazione dal citocromo P-450 (2C9, 3A4)	Riduzione citosolica	Ossidazione dal citocromo P-450 (3A4)	Ossidazione dal citocromo P-450 (2C9, 3A4)	Ossidazione dal citocromo P-450 (2C9, 3A4)	Ossidazione dal citocromo P-450 (2C9)
Escrezione urinaria (%)	29	72	60	70		54

Studio CLASS
(Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study)

L'incidenza di complicanze ulcerative è simile tra celecoxib e ibuprofene o diclofenac. L'incidenza di ulcere gravi sintomatiche ed emorragiche è minore con celecoxib

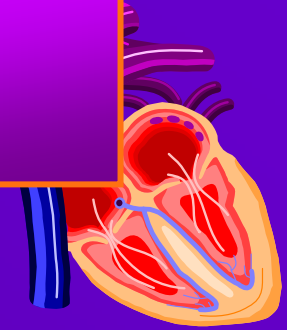
Studio VIGOR
(Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research)

L'incidenza di complicanze ulcerative e di ulcere gravi sintomatiche ed emorragiche è minore con rofecoxib che con naprossene

Incidenza di edema e ipertensione arteriosa con celecoxib e rofecoxib nei trial CLASS e VIGOR

Studio CLASS	Celecoxib	Diclofenac	Ibuprofene
Dose	800 mg/die	150 mg/die	2400 mg/die
N° pazienti	3987	1996	1985
Edemi periferici	2.8-2.9%	3.4-3.5%	3.4-3.5%
Ipertensione	1.6-1.7%	2.1-2.3%	2.1-2.3%
Studio VIGOR	Rofecoxib	Naprossene	
Dose	50 mg/die	1000 mg/die	
N° pazienti	4047	4029	
Edemi periferici	3.4%	3.0%	
Ipertensione	8.0%	5.0%	

Eventi cardiovascolari nello studio VIGOR



Rofecoxib
(n=4047)

Naproxene
(n=4029)

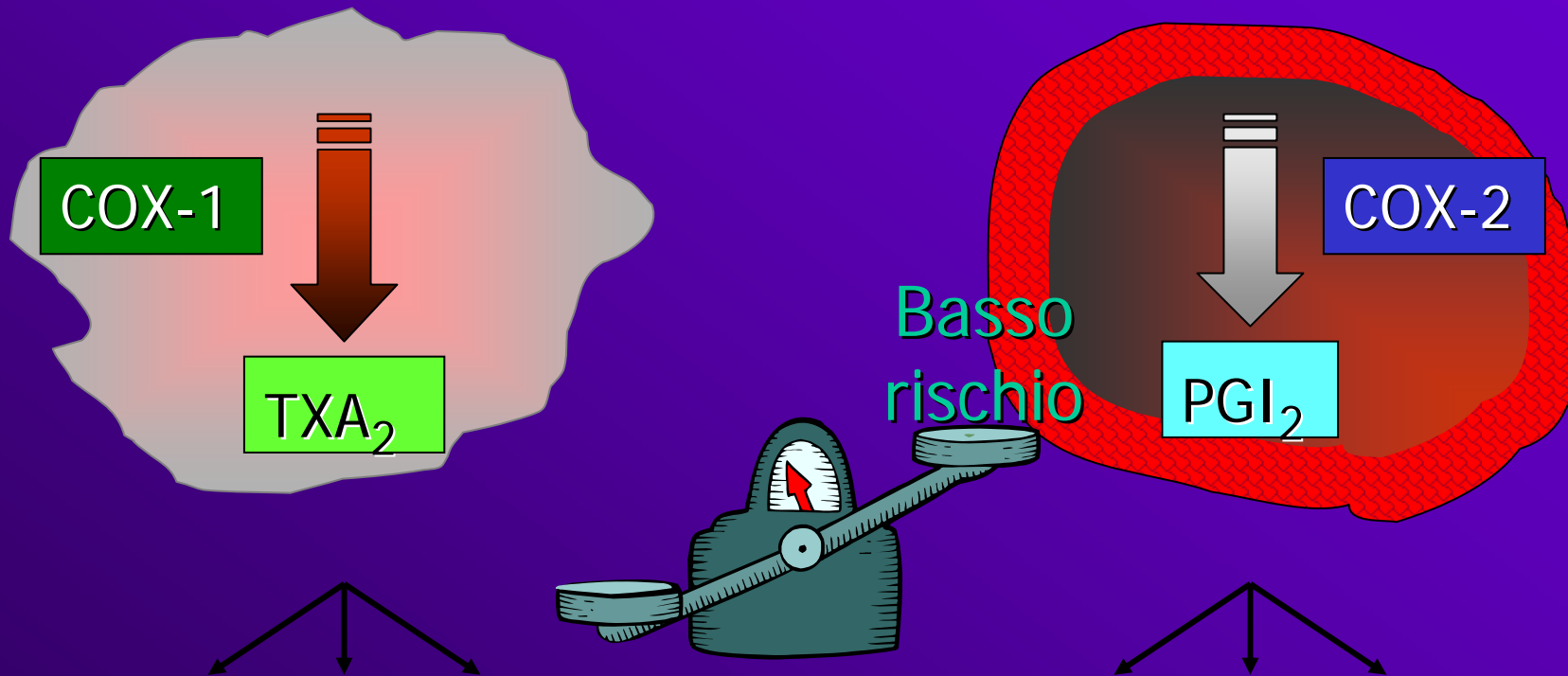
Stroke	9 (0.2%)	8 (0.2%)	NS
Infarto Miocardio	20 (0.5%)	4 (0.1%)	p<0,01

Incidenza di IMA da FANS e COXIB

UTILIZZATORI ABITUALI	EVENTI	RR (95% IC)	P
Ibuprofene	190	0,91 (0,78-1,06)	N.S.
Naproxene	245	0,93 (0,82-1,06)	N.S.
Celecoxib	74	0,96 (0,76-1,21)	N.S.
Rofecoxib < 25 mg	55	1,03 (0,78-1,35)	N.S.
Rofecoxib > 25 mg	13	1,70 (0,98-2,95)	0,058
NUOVI UTILIZZATORI	EVENTI	RR (95% IC)	P
Ibuprofene	52	1,01 (0,77-1,33)	N.S.
Naproxene	72	0,92 (0,73-1,16)	N.S.
Celecoxib	55	0,88 (0,67-1,16)	N.S.
Rofecoxib < 25 mg	47	1,02 (0,76-1,37)	N.S.
Rofecoxib > 25 mg	12	1,93 (1,09-3,43)	0,024

Ray et al., The Lancet, 2002

La bilancia prostaciclina/trombossano a livello vascolare



- Aggregazione piastrinica
- Vasocostrizione
- Proliferazione musc. liscia
- Patogenesi dell'aterosclerosi

- Inibizione aggreg. piastrinica
- Vasodilatazione
- Inibizione prolifer. musc. liscia

Vioxx: an unequal partnership between safety and efficacy

Nel paziente vasculopatico, l'aumentato stress di parete induce una iperespressione di COX-2 a livello endoteliale, con aumento compensatorio della Pgl₂. L'uso dei Coxib in questi pazienti sposta dunque la bilancia verso una aumentata aggregazione, facilitando la trombosi intravascolare.

Lo studio APPROVe (rofecoxib vs placebo nella prevenzione dell'adenoma coloretale) è stato interrotto per un aumento di gravi eventi tromboembolici.

Lancet, 2004

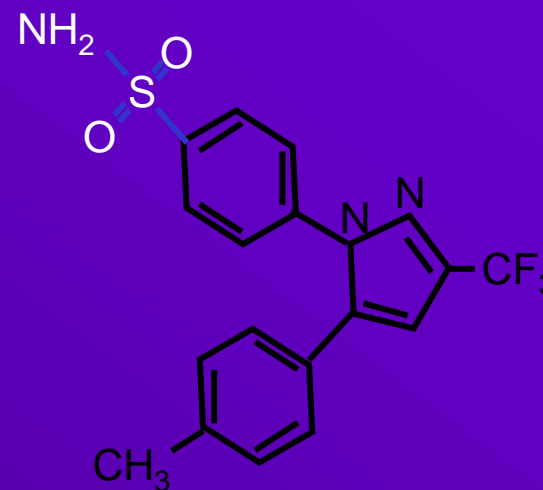
Rofecoxib



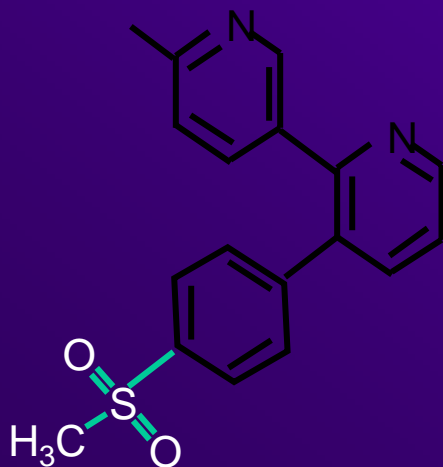
Coxib

Ritirato dal commercio
nell'Ottobre 2004

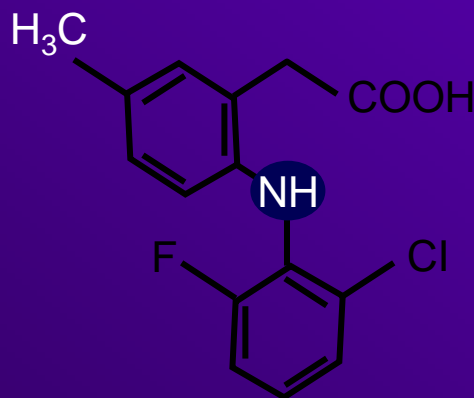
Celecoxib



Etoricoxib



Lumiracoxib



Valdecoxib



Il bilanciamento prostaciclina/trombossano a livello vascolare

Inibizione selettiva COX-2



- Aggregazione piastrinica
- Vasocostrizione
- Proliferazione musc. liscia
- Patogenesi dell'aterosclerosi

- Inibizione aggreg. piastrinica
- Vasodilatazione
- Inibizione prolifer. musc. liscia

Il bilanciamento prostaciclina/trombossano a livello vascolare

Inibizione bilanciata COX-1/COX-2



- Aggregazione piastrinica
- Vasocostrizione
- Proliferazione musc. liscia
- Patogenesi dell'aterosclerosi

- Inibizione aggreg. piastrinica
- Vasodilatazione
- Inibizione prolifer. musc. liscia

VIGOR: rischio cardiovascolare spiegazioni proposte

1. casualità legata alla selezione dei pazienti
2. effetto protettivo del naprossene

Commenti ai risultati sul sistema cardiovascolare

- Il 4% dei pazienti arruolati nello studio VIGOR soddisfaceva i criteri stabiliti per la profilassi cardiovascolare secondaria con aspirina a basse dosi (pregresso IM, accidente cerebrovascolare, TIA, angina, angioplastica, bypass coronarico)
- In questo 4% si è verificato il 38% di IM
- L'incidenza di IM nel restante 96% dei pazienti non era differente fra i gruppi di trattamento

Studio PRESAP **(Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyyps)**

Lo studio indica un rischio relativo di 1 dei pazienti trattati con 400 mg/die di celecoxib vs placebo.

Diversamente dalla Merck, la Pfizer ha deciso di non ritirare il celecoxib dal mercato ritenendo una misura così drastica non giustificata dai risultati di un singolo studio.

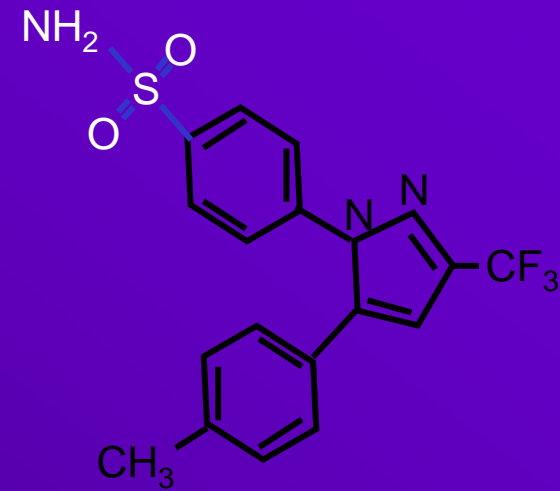
Rofecoxib



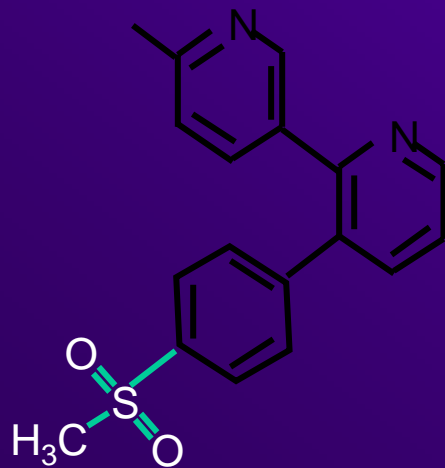
Coxib

Reintrodotta nel
Marzo 2005

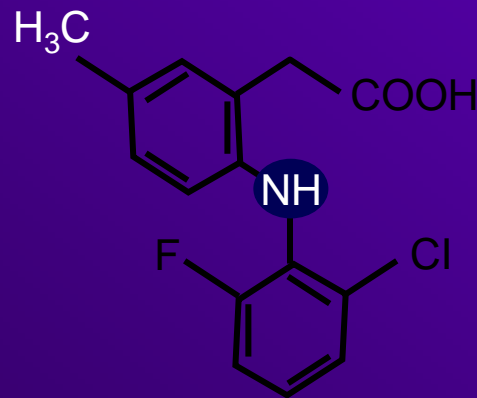
Celecoxib



Etoricoxib



Lumiracoxib



Valdecoxib



FDA/Expert Panel

- ✓ **Gli effetti a livello CV dei Coxib sono un evento di classe (studi APPROVE, APC, PVACS)**
- ✓ **Necessario studiare anche i FANS in studi controllati vs placebo; i pochi disponibili lasciano dubbi**
- ✓ **Il rapporto rischio/beneficio per i Coxib è a vantaggio dei benefici (compreso Vioxx) e quindi questa classe deve restare in commercio.**

Washington, USA, 14-18 Febbraio 2005

FDA/Expert Panel

✓ Per l'impiego dei Coxib occorre fare:

**Valutazione più attenta dei pazienti a rischio CV
(ipertensione, diabete, iperlipidemia)**

Terapie più brevi ed alla minima dose efficace

**Ulteriori studi su popolazioni estese, focalizzati alla tollerabilità
CV sono necessari**

Washington, USA, 14-18 Febbraio 2005

EMA: azione regolatoria sugli inibitori COX-2

- ✓ **I COX-2 sono controindicati nei pazienti con cardiopatia ischemica e stroke**
- ✓ **Tutti i COX-2 dovranno avere precauzioni d'impiego nei pazienti a rischio CV**
- ✓ **Etoricoxib è controindicato per i pazienti con ipertensione non controllata**

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA



Le principali misure restrittive di sicurezza adottate consistono nell'introduzione di controindicazioni all'uso di tutti i Cox 2 nei pazienti con malattia cardiaca o stroke, controindicazioni all'impiego di etoricoxib anche nei pazienti con ipertensione arteriosa non controllata, avvertenze ai medici affinché esercitino particolare attenzione nella prescrizione di Cox 2 in pazienti con fattori di rischio cardiovascolare e in pazienti affetti da vasculopatia periferica, raccomandazioni ai medici affinché prescrivano ai malati la più bassa dose efficace di farmaco e per il minor tempo possibile.

***Il bilancio rischio/beneficio dei COX-2
inibitori, rimane favorevole***