

## Piccola storia della terapia antireumatica. III. I farmaci antiflogistici non steroidei

### *A short history of anti-rheumatic therapy. III. Non steroidal anti-inflammatory drugs*

G. Pasero<sup>1</sup>, P. Marson<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Università di Pisa;

<sup>2</sup>Unità di Aferesi Terapeutica, U.O.C. Immunotrasfusionale, Azienda Ospedale Università di Padova

#### SUMMARY

*The chemical advances of the 20th century led to the synthesis of non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), beginning from phenylbutazone and indomethacin and continuing with other new drugs, including ibuprofen, diclofenac, naproxen, piroxicam and, more recently, the highly selective COX-2 inhibitors (coxibs). This progress derived from the discovery of the mechanism of action of these drugs: the inhibition of synthesis of prostaglandins due to the cyclooxygenase enzyme system, according to the experimental contributions of John R. Vane.*

Reumatismo, 2010; 62(3):225-232

I farmaci antiflogistici non steroidei (FANS) sono quei farmaci che attenuano la reazione infiammatoria, indipendentemente dalla *noxa* che l'ha determinata, ma che non hanno la struttura steroidea, propria dei cortisonici (1). L'utilità di poter disporre di farmaci con queste caratteristiche si manifestò alla fine degli anni '50 del secolo scorso, quando ci si rese conto che i cortisonici che, tra l'altro, in quegli anni venivano spesso utilizzati in modo non proprio corretto (posologie troppo elevate, somministrazione frazionata nelle 24 ore, impiego di preparati ad azione ritardata), pur avendo eccezionali proprietà terapeutiche, avevano anche un prezzo eccessivo in termini di tossicità. Il termine "FANS" (nella forma anglosassone "NSAIDs") entrò nell'uso, appunto, nei primi anni '60, in coincidenza con la diffusione dell'indometacina (2). Anche se la loro disponibilità era benvenuta, i FANS cominciarono ben presto ad avere rapporti ambivalenti con la stampa "laica": da un lato il *marketing* delle industrie che li producevano (soprattutto quando intervennero le multinazionali americane) lanciava attraverso questa stampa mes-

saggi miracolistici, tipo "alzati e cammina!"; dall'altro, quasi per reazione, questa stessa stampa riportava con puntigliosa enfasi gli effetti indesiderati che il loro impiego, che nel frattempo si estendeva in misura sempre più larga, poteva determinare. Effetti praticamente inevitabili, se si considera che i farmaci sono, in definitiva, sostanze estranee all'organismo, utilizzate in quanto le loro proprietà possono modificare le conseguenze di una malattia: ed è puramente illusorio sperare che una sostanza estranea produca nell'organismo solo effetti favorevoli.

Entrambi i messaggi erano esagerati, ma questo non faceva che rendere più evidente il contrasto. A poco a poco i messaggi negativi hanno finito per prevalere nell'opinione pubblica (stampa, malati, medici non specialisti) ed i FANS sono diventati i farmaci che "bucano" lo stomaco o che "distruggono" il fegato. E ad un certo punto si è messa contro anche un'altra parte dell'industria farmaceutica, quella interessata a promuovere i gastroprotettori. Anche il fatto che l'efficacia dei FANS sia indipendente dalla *noxa* responsabile della reazione infiammatoria ha assunto una connotazione negativa ed i FANS sono stati spesso considerati come farmaci che "mascherano" i sintomi senza risolvere la malattia, imputazione che, per la verità, potrebbe coinvolgere anche i cortisonici.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Piero Marson

Via delle Melette, 8/1 - 35138 Padova

E-mail: piero.marson@sanita.padova.it

Nelle disavventure giornalistiche dei FANS vi sono molti aspetti tipici del nostro tempo: la richiesta imperiosa di migliorare la qualità di vita, il profitto come legge-quadro del mercato, il rullo compressore del consumismo, il progresso come nemico dell'ecologia.

Polemiche come quelle che si sono sviluppate attorno ai FANS si sono avute e si hanno anche per molti altri farmaci - si pensi al caso, abbastanza recente, della cerivastatina (3) - ma i FANS sono forse quelli per i quali sono state più chiassose. Anche se non costituisce una giustificazione, non va dimenticato che attorno ai FANS ruota un fatturato realmente molto ghiotto. Vediamo se qualche dato, il più possibile asettico, sulla loro storia può ricondurre il problema nei suoi giusti limiti.

Come già ricordato, l'uso del termine FANS coincide con l'entrata in commercio dell'indometacina. Ma l'indometacina non è stata il primo FANS: se non prendiamo in considerazione alcuni derivati di minore importanza, è stata solamente il terzo. Procedendo in ordine cronologico, il primo di quelli che oggi includiamo tra i FANS è stata l'**aspirina**, che risale al 1899 (4). Anche se l'aspirina è stata dapprima utilizzata come antipiretico ed ha un impiego molto diffuso come analgesico, il suo meccanismo di azione - come vedremo, la riduzione della sintesi di prostaglandine (PG), attraverso l'inibizione della ciclo-ossigenasi (COX) - non differisce da quello di tutti gli altri FANS (5). Ancora oggi, soprattutto nei paesi anglo-sassoni, l'aspirina è il farmaco di prima scelta nel trattamento sintomatico dell'artrite reumatoide.

La sola differenza importante rispetto agli altri FANS è che nel caso dell'aspirina il legame con l'enzima-bersaglio è irreversibile, in quanto la COX viene acetilata (6), mentre per tutti gli altri è reversibile (7).

Questa differenza, tra l'altro, viene sfruttata nell'impiego dell'aspirina come antitrombotico, per ridurne sensibilmente la posologia (8). Per tale motivo, ma anche per motivi "storici", l'aspirina viene spesso considerata a parte, rispetto agli altri FANS, ed anche in quest'ottica le abbiamo già dedicato una trattazione specifica (9).

Il secondo FANS a rendersi disponibile è stato il **fenilbutazone**, sintetizzato nell'immediato dopoguerra presso i laboratori della Geigy da Hans Stenzl (10), il quale inizialmente venne considerato un semplice analgesico ed introdotto in terapia come solubilizzante dell'aminofenazone in un prodotto denominato "Irgapirina" (11). Fu poi accertato che questo preparato aveva un'interessante at-

tività antiflogistica e che questa attività era dovuta proprio al fenilbutazone, che a partire dal 1949 fu impiegato singolarmente appunto come antiflogistico, con la denominazione commerciale di "Butazolidina" (12) (Fig. 1). Il fenilbutazone ebbe però fin dall'inizio un cammino non facile, in quanto, praticamente in contemporanea, era stata scoperto il cortisone (13), con il quale il confronto era decisamente impari. Tra l'altro, il fenilbutazone possiede una certa epatotossicità e da allora tutti i FANS si sono visti attribuire l'etichetta di farmaci pericolosi per il fegato. Va tenuto presente, invece, che il fatto che alcuni FANS (e non solo il fenilbutazone) possano indurre occasionalmente un danno epatocellulare con ittero dipende di regola da un'ipersensibilità individuale e non da una tossicità intrinseca (14). Il fenilbutazone, comunque, era un farmaco dotato di non comune efficacia, in particolare negli attacchi acuti di gotta (15) e nelle lombalgie infiammatorie (16), le sole indicazioni in cui fu ancora consentito il suo impiego, anche dopo che, per disposizione ministeriale, ne fu sconsigliato l'impiego in altre malattie, per la non trascurabile incidenza di agranulocitosi.

Val. 142, No. 5 65

**in painful shoulder syndrome**

"Perhaps the most striking results were obtained in acute bursitis or tendinitis. Of 21 patients treated, 15 had a Grade I response, three had a Grade II response, one had a Grade III response, and two failed to respond. Subsidence of symptoms and signs was noted within twenty-four hours, and total treatment seldom exceeded one week."

Byron, C. S., and Orenstein, H. B.  
New York J. Med. 53: 676, 1953.

· potent, specific anti-arthritic

**BUTAZOLIDIN**  
(phenylbutazone Geigy)

relieves pain · improves function  
resolves inflammation

Butazolidin being a potent therapeutic agent, physicians unfamiliar with its use are urged to send for literature before prescribing it.

**recognized,  
established  
and substantiated**

**GEIGY**

GEIGY PHARMACEUTICALS • Division of Geigy Chemical Corporation • New York 17, N. Y.

Figura 1 - Butazolidina (Geigy)- Insetto pubblicitario (1954).

L'**indometacina** si rese disponibile nel 1963 (17), quando era entrato in crisi l'impiego indiscriminato dei cortisonici. L'indometacina rappresentò realmente una valida alternativa ai cortisonici, almeno per quanto riguardava le loro indicazioni reumatologiche: la sua potenza antiflogistica è notevole e nessuno dei FANS che sono venuti dopo l'ha eguagliata. Fu però ben presto evidente che anche l'indometacina determinava un certo numero di effetti indesiderati (18), anche se ben diversi da quelli indotti dai cortisonici: anzitutto, la gastrolesività, già segnalata per il fenilbutazone, ma anche una sensazione di "testa vuota", particolarmente accentuata in ortostatismo.

Questo, tra l'altro, determinò il successo della preparazione in supposte, che, utilizzata prima del clinostatismo notturno, attenuava sensibilmente questo disturbo, oltre a prevenire la rigidità mattutina, propria dell'artrite reumatoide e degli altri reumatismi infiammatori (19). Tuttavia, poiché in quegli anni, con la somministrazione in dose unica al mattino (20) miglioravano anche le modalità di impiego dei cortisonici, non fu più chiaro, ad un certo punto, quali tra FANS e cortisonici fossero da preferire come antiflogistici.

Queste perplessità sull'impiego dell'indometacina furono uno dei motivi dell'immediato e largo successo dell'**ibuprofen**, sintetizzato nel 1969 (21) e lanciato l'anno successivo, una molecola assai ben tollerata, capostipite di una nuova classe farmacologica di FANS, quella dei propionici (22). In quella occasione si verificò un fatto curioso: secondo una legge di mercato, quando un farmaco ha un successo di quelle dimensioni, il fatturato degli altri farmaci dello stesso raggruppamento terapeutico dovrebbe diminuire, mentre allora, almeno inizialmente, ebbe un certo incremento. Ciò significava che l'ibuprofen aveva semplicemente "allargato" il mercato. Fino a quel momento, infatti, le prescrizioni dei FANS provenivano, in larga misura, dall'ambiente specialistico, perché i medici di medicina generale - a quei tempi ancora "medici di famiglia"! - guardavano con sospetto questa classe di farmaci.

Il successo dell'ibuprofen sbloccò la situazione e indusse i medici a concedere maggiore fiducia ai FANS. Tuttavia, l'ibuprofen dimostrò ben presto di avere una potenza antiflogistica decisamente inferiore a quella dell'indometacina e del fenilbutazone (23) e si cominciò a pensare che tra potenza e tollerabilità vi fosse una sorta di rapporto inverso. La spiegazione arrivò ben presto: nel 1971, infatti, John R. Vane (5) (Fig. 2), che per questa scoper-



Figura 2 - John R. Vane (1927-2004).

ta ebbe poi il premio Nobel per la medicina, assieme agli svedesi Sune K. Bergström e Bent I. Samuelsson che avevano maggiormente contribuito alle conoscenze sulle PG, dimostrò che il meccanismo d'azione dei FANS - o come riportato nel titolo della sua prima pubblicazione, dei farmaci *aspirin-like* - consiste, appunto, nell'inibizione della sintesi di PG, per inibizione della COX, l'enzima che promuove la conversione dell'acido arachidonico nei suoi metaboliti: PG, trombossani e prostaciclina, denominati complessivamente "eicosanoidi" (24).

Per inciso, va ricordato che, nel corso di un processo flogistico, l'acido arachidonico viene liberato dai fosfolipidi di membrana dalla fosfolipasi-A2, enzima invece inibito dai cortisonici (25). In un articolo sulla storia delle PG, Thomas F. Baskett (26) segnalava che furono due italiani, G. Jappelli e G.M. Scaffa (27), i primi - addirittura nel 1906 - a studiare gli effetti biologici di un estratto di prostata, pur senza segnalare niente che avesse a che fare con quelle che poi saranno le PG. La scoperta di queste, invece prese le mosse da un'osservazione di due statunitensi, il ginecologo Raphael Kurzrok ed il farmacologo Charles C. Leib della Columbia University di New York, i quali, avvalendosi della collaborazione tecnica di Sara Ratner, accertarono in corso di alcune procedure d'inseminazione artificiale che la muscolatura uterina può alternativamente contrarsi o rilassarsi se a contatto con lo sperma (28).

Nel 1933 osservazioni analoghe vennero fatte dall'inglese Maurice Walter Goldblatt (29) e furono documentate più estesamente l'anno successivo dallo svedese Ulf Svante von Euler (30) (Fig. 3), che identificò la sostanza attiva come un acido liposolubile, cui diede il nome di "prostaglandina", perché l'aveva isolata nel secreto della ghiandola

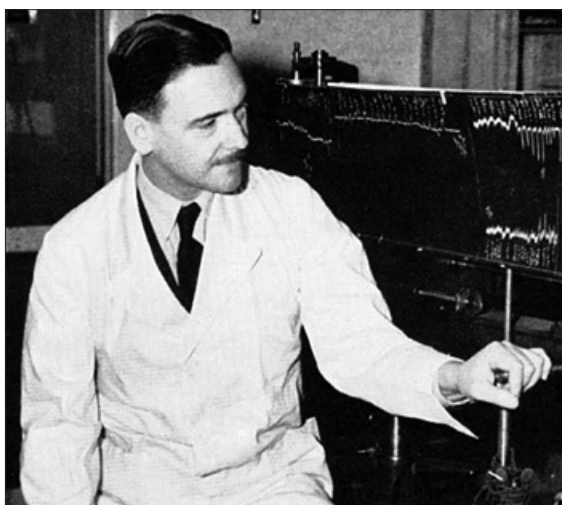


Figura 3 - Ulf Svante von Euler (1905-1983).

prostatica (tra l'altro, von Euler otterrà nel 1970 il premio Nobel per la medicina, assieme all'austriaco - ma in realtà nativo di Lipsia - Bernard Katz ed all'americano Julius Axelrod per le sue ricerche sui neurotrasmettitori). Nel 1949 Bergström segnalò che esistono più PG (31), che isolerà negli anni successivi assieme ai suoi allievi Jan Sjövall e Bengt Samuelsson.

Tra queste, alcune sono mediatori della flogosi (32), onde l'inibizione della loro sintesi spiega le proprietà terapeutiche dei FANS, altre regolano, invece, importanti funzioni fisiologiche, come il controllo della secrezione gastrica, che inibiscono (33), del circolo renale e della contrattilità uterina, onde il blocco della loro sintesi giustifica gli effetti indesiderati dei FANS. Poiché dall'acido arachidonico, sempre attraverso la COX, derivano anche i trombossani, scoperti nel 1975 da Mats Hamberg, Jan Svensson e dallo stesso Samuelsson (34), che promuovono l'aggregazione delle piastrine, si spiegava altresì l'azione antiaggregante dei FANS, che è alla base dell'impiego dell'aspirina come anti-trombotico (35).

La contrapposizione tra l'indometacina, molto attiva ma anche ricca di effetti indesiderati, e l'ibuprofen, ben tollerato ma meno attivo, e la dimostrazione che attività terapeutica ed effetti indesiderati sono entrambi la conseguenza dell'inibizione della COX, convinsero l'industria che occorreva perseguire una via di compromesso. Fu verosimilmente questa soluzione a decretare il successo, negli anni '70, di due FANS: il **naprossene** (36) e il **diclofenac** (37)<sup>1</sup>, che per lunghi anni sono stati i FANS più venduti, rispettivamente, negli Stati Uni-

ti e in Europa. Nel corso di quegli anni, comunque, il numero di FANS disponibili divenne sempre più elevato, anche perché nessuna delle grandi industrie farmaceutiche volle rinunciare alla sua fetta di mercato. Com'è ovvio, l'indometacina vide ridurre progressivamente il suo fatturato perché, se ci si doveva esporre ad un'elevata incidenza di effetti indesiderati, tanto valeva ricorrere ai cortisonici. L'ibuprofen, al contrario, conservò a lungo, ed in parte conserva ancora, uno dei primi posti nella classifica dei FANS più venduti, ma il suo impiego venne sempre più dirottato verso le affezioni reumatiche "minori" oppure verso i malati che si ritenevano più esposti alla comparsa di effetti indesiderati.

Un inconveniente comune a tutti questi FANS, tuttavia, era la loro emivita relativamente breve, che costringeva a somministrarli due o spesso tre volte al giorno, particolare piuttosto negativo, specie se era necessaria una terapia prolungata. Il tentativo di allungare l'effetto terapeutico rendendo graduale la cessione del farmaco dalle preparazioni per via orale, mediante artifici farmaceutici (i cosiddetti preparati "ritardo"), non risolse completamente il problema.

Per questo motivo ebbe un grande successo, nel 1981, la disponibilità del **piroxicam**, farmaco sintetizzato già qualche anno prima (39), e capostipite di un nuovo raggruppamento chimico di FANS, quello degli "oxicam", caratterizzati, appunto, da un'emivita tale da consentirne la somministrazione in una dose singola giornaliera.

Incidentalmente va ricordato che anche il fenilbutazone aveva una lunga emivita (40), ma la somministrazione in una sola dose giornaliera era resa difficile dalla scarsa tolleranza gastrica di una dose singola elevata.

Un evento significativo nella storia dei FANS fu poi la scoperta nel 1990 - anche se già da qualche anno lo si sospettava - che in realtà esistono due **isomeri della COX**: uno, la COX-1, un enzima costitutivo, cioè sempre presente in alcune linee cellulari, e l'altro, la COX-2, un enzima inducibile,

<sup>1</sup>Il diclofenac venne sintetizzato nel 1965, partendo dalle ricerche di Alfred R. Sallmann, presso la Ciba-Geigy di Basilea. Venne per la prima volta commercializzato in Giappone nel 1974, con il nome di Voltaren®, nel quale sarebbe stato individuato un riferimento allo scienziato italiano Alessandro Volta (1745-1827), padre della pila elettrica. Infatti, pare che la denominazione derivi dal fatto che nei pressi dell'industria farmaceutica svizzera si trova una piazza dedicata appunto allo stesso Volta (38).



ciò presente in quantità minime in condizioni normali e indotto in situazioni particolari come la presenza di un processo infiammatorio (41,42). La prima è responsabile della sintesi delle PG indispensabili per l'espletamento di alcune attività fisiologiche, in particolare di quella regolatrice della secrezione gastrica, e la seconda è responsabile della sintesi di PG ad attività proflogistica. Ciò significa che all'inibizione della COX-2 si devono gli effetti terapeutici dei FANS, mentre all'inibizione della COX-1 sono imputabili gli effetti indesiderati. Si è visto poi che la contrapposizione tra COX-1 e COX-2 non è così assoluta (43), ma è sufficientemente valida, almeno per quanto si riferisce all'impiego clinico dei FANS.

I FANS tradizionali inibiscono entrambi gli isoenzimi della COX, con un rapporto che, se non è sempre 1:1, non è mai troppo diverso (44). Questo spiega perché l'affermazione, più volte ripetuta negli anni precedenti, che un determinato FANS era meno gastrolesivo degli altri, era destinata a risolversi prima o poi in una delusione.

Solo due FANS non sintetizzati deliberatamente per la loro azione selettiva, hanno poi dimostrato di essere degli **inibitori preferenziali della COX-2** e di conseguenza meglio tollerati degli altri: il meloxicam, sintetizzato nel 1991 (45) e reso disponibile nel 1995 (46), che appartiene alla famiglia degli oxicam (cioè dei FANS a lunga emivita), e la nimesulide, sperimentato nell'uomo nel 1981 (47), ma sintetizzata già nel 1974 che, per la sua attività antiflogistica relativamente minore, si è affermata soprattutto come analgesico (48).

La scoperta dell'esistenza di due isoenzimi della COX, che, con un'espressione un po' sbrigativa, possiamo definire uno "buono" e uno "cattivo", non poteva che spingere alla ricerca di **inibitori selettivi della COX-2**, cioè di FANS che in pratica non avessero alcun effetto inibente sulla COX-1, consentendo quindi di praticare una terapia antiflogistica con un rischio minore di indurre effetti indesiderati, in particolare per quanto riguarda la gastrolesività.

Questa ricerca ha portato alla sintesi di una nuova classe chimica di FANS, quella dei "coxib" (49). Due di questi, il celecoxib (50) e il rofecoxib (51) si sono resi disponibili nel 1999, anche se il loro numero, come era già accaduto per i FANS "tradizionali", è andato poi rapidamente aumentando. I coxib hanno senza dubbio ridotto, anche se non annullato, l'incidenza di effetti indesiderati, soprattutto gastroenterici, ma probabilmente non hanno ancora raggiunto la potenza antiflogistica dei

più attivi tra i FANS tradizionali (52), anche se uno dei più recenti, l'etoricoxib, si è dimostrato efficace anche nel trattamento degli attacchi acuti di gotta (53), caratteristica che è propria solo dei FANS più potenti. È comunque impossibile, in un approccio storico, discutere i pro e i contro di questo nuovo gruppo di FANS, trattandosi di un problema ancora aperto alla discussione (54).

La storia dei FANS potrebbe terminare qui, ma è forse interessante aggiungere un *post-scriptum*. La storia di un gruppo di farmaci ha un filone principale, che si riferisce a quella che è l'azione farmacologica più rilevante, che nella fattispecie è quella anti-infiammatoria. Tuttavia, i farmaci, accanto alla attività principale, ne esercitano spesso altre. Delle molte che riguardano i FANS, ne citeremo una sola: nei confronti di malattie come l'artrite reumatoide i FANS esercitano esclusivamente un effetto pronto, ma limitato nel tempo, sulle manifestazioni della flogosi e sul dolore. Periodicamente, tuttavia, sono stati sintetizzati dei FANS che non solo hanno dimostrato di possedere un'attività antiflogistica, documentata dai tradizionali modelli farmacologici d'infiammazione, ma sembravano in grado di modificare in qualche modo la progressione di malattie come l'artrite reumatoide, non diversamente da quanto fanno i DMARD ("disease-modifying anti-rheumatic drugs"). Di regola, il parametro utilizzato per mettere in evidenza questo secondo tipo di effetto è stata la capacità di ridurre o di normalizzare la VES e gli altri indici di flogosi, capacità che hanno i DMARD e i cortisonici, ma non i comuni FANS.

È evidente quale sarebbe l'utilità di poter disporre di farmaci del genere. Purtroppo, nei confronti di questi FANS vi è una sorta di maledizione: di alcuni non si è più sentito parlare, altri sono stati ritirati dalla sperimentazione e dal commercio, per la frequente comparsa di effetti indesiderati, anche di una certa gravità. In sede di analisi storica, può essere non privo di interesse farne un piccolo elenco, anche perché si tratta di farmaci che molti reumatologi più giovani non hanno mai conosciuto o hanno del tutto dimenticato: diftalone (55), alclofenac (56), proquazone (57), timegadina (58), benoxaprofen (59), tenidap (60).

Le polemiche che si sono scatenate anni addietro attorno ai FANS oggi probabilmente non hanno più motivo di continuare. È ovvio che non si può raggiungere la perfezione al primo tentativo: la storia - e non soltanto quella dei farmaci - è piena d'esempi del genere. La disponibilità di FANS più sicuri e quella di farmaci capaci di prevenirne o at-

tenuarne gli effetti indesiderati consentono oggi di praticare una terapia antiflogistica con un margine di sicurezza più che accettabile. Il problema, come sempre, è quello di non pretendere da essi più di quello che possono dare. Anche sotto questo profilo siamo oggi più consapevoli dei limiti dei FANS. È possibile - e vorremmo dire: è probabile - che in futuro altri nodi verranno al pettine. Il rofecoxib, ad esempio, è stato sospeso dal commercio in quanto pareva favorire la comparsa di fenomeni trombotici (61): non è ancora chiaro se si trat-

ta di un effetto peculiare di questo FANS o di un problema comune ad altri FANS o ad una famiglia di questi farmaci, cioè ai "coxib" (del tutto recentemente, tra l'altro, la *Food and Drug Administration* ha autorizzato la reimmissione in commercio del rofecoxib, limitatamente a soggetti senza fattori di rischio cardiovascolare, fatto che, peraltro, non è ancora avvenuto). Ma lo storia ci insegna che il progresso ha una sola direzione: quella di andare avanti e risolvere i problemi volta a volta che si presentano.

### RIASSUNTO

I progressi farmacologici del 20° secolo hanno portato alla sintesi dei farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), a partire dal fenilbutazone ed indometacina fino ad altre nuove molecole tra cui l'ibuprofene, il diclofenac, il naprossene, il piroxicam e, più recentemente, gli inibitori selettivi della COX-2 (coxib). Tali sviluppi sono derivati principalmente dalla scoperta del meccanismo d'azione di questi farmaci, ovvero l'inibizione della sintesi delle prostaglandine attraverso il sistema enzimatico della cicloossigenasi, grazie ai contributi sperimentali di John R. Vane.

**Parole chiave** - Storia della medicina, reumatologia, fenilbutazone, indometacina, ibuprofen, naprossene, diclofenac, piroxicam, coxib, prostaglandine, cicloossigenasi.

**Key words** - *History of medicine, rheumatology, phenylbutazone, indomethacin, ibuprofen, naproxen, diclofenac, piroxicam, coxibs, prostaglandins, cyclooxygenase.*

### BIBLIOGRAFIA

- Jones R. Non-steroidal anti-inflammatory drug prescribing: past, present, and future. *Am J Med* 2001; 110 (1A): 4-7S.
- Shen TY, Windholz TB, Rosegay A, Witzel BE, Wilson AN, Willett JD, Holtz WJ, Ellis RL, Matzuk AR, Lucas S, Stammer CH, Holly FW, Sarett LH, Risley EA, Nuss GW, Winter CA. Non-steroid anti-inflammatory agents. *J Am Chem Soc* 1963; 85: 488-9.
- Davidson MH. Controversy surrounding the safety of cerivastatin. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 1: 207-12.
- Dresler H. Pharmacologisches über Aspirin (Acetylsalicylsäure). *Pflügers Arch* 1899, 76: 306-18.
- Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthetase as mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971; 231: 232-5.
- Roth GJ, Stanford N, Majerus PW. Acetylation of prostaglandin synthetase by aspirin. *Proc Nat Acad Sci USA* 1975; 72: 3072-6.
- Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of aspirin-like drugs. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 26 (Suppl. 1): 2-10.
- Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994; 330: 1287-94.
- Pasero G, Marson P. Piccola storia della terapia anti-reumatica. II. L'aspirina. *Reumatismo* 2010; 62: 148-56.
- Brune K, Hinz B. The discovery and development of anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2391-9.
- Wilhelmi G. Über die pharmakologischen Eigenschaften von Irgapirin, einem neuen Präparat aus der Pirazolreihe. *Schweiz Med Wschr* 1949; 79: 577-82.
- Kuzell WC, Schaffarzick RW. Phenylbutazone (Butazolidin). *Bull Rheum Dis* 1952; 3: 23-4.
- Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone, compound E) and of adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1948; 8:97-104; *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1949; 24: 181-97.
- Manoukian AV, Carson JL. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced hepatic disorders. Incidence and prevention. *Drug Saf* 1996; 15: 64-71.
- Kuzell WC, Schaffarzick RW, Naugler WE, Gaudin G, Mankle EA, Brown B. Phenylbutazone (butazolidin) in gout. *Am J Med* 1954; 16: 212-7.
- Toone EC Jr, Irby WR. Evaluation of phenylbutazone (butazolidin) in the treatment of rheumatoid spondylitis: report of 50 cases. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1953; 65: 77-90.
- Winter CA, Risley EA, Nuss GW. Anti-inflammatory and antipyretic activities of indomethacin, 1-(p-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindole-3-acetic acid. *J Pharm Exp Ther* 1963; 141: 369-76.
- Smyth CJ. Indomethacin - its rightful place in treatment. *Ann Intern Med* 1970; 72: 430-2.

19. Grayson MF, Huskisson EC. A sequential trial of indomethacin and sodium amylobarbitone at night in rheumatoid arthritis, with comments on the statistical method. *Br J Rheumatol* 1974; 13: 176-8.
20. Dubois EL, Adler DC. Single daily dose administration of corticosteroids in rheumatic disorders. Its advantages, efficacy and side-effects. *Curr Ther Res* 1963; 5: 43-56.
21. Adams SS, McCullough KF, Nicholson JF. The pharmacological properties of ibuprofen, an anti-inflammatory, analgesic and antipyretic agent. *Arch Int Pharmacodyn* 1969; 178: 115-29.
22. Adams SS. The propionic acids: a personal perspective. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 317-23.
23. Biscarini A, Del Favero A. I farmaci antinfiammatori non steroidei. *Medicina* 1989; 9: 249-64.
24. Zipser RD, Laffi G. Prostaglandins, thromboxanes and leukotrienes in clinical medicine. *West J Med* 1985; 143: 485-97.
25. Gryglewski RJ, Panczenki B, Korbut R, Grodzinska L, Ocetkiewicz A. Corticosteroids inhibit prostaglandin release from perfused mesenteric blood vessels in rabbits and from perfused lungs of sensitized guinea pig. *Prostaglandins* 1975; 10: 343-55.
26. Baskett TF. The development of prostaglandins. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17: 703-6.
27. Jappelli G, Scaffa GM. Sugli effetti dell'iniezione endovenosa di un estratto di prostata del cane. *Arch Ital Biol* 1906; 45: 165-80.
28. Kurzrok R, Lieb CC. Biochemical studies of human semen. II. The action of semen on human uterus. *Proc Soc Exp Biol Med* 1930; 28: 268-72.
29. Goldblatt MW. A depressor substance in seminal fluid. *J Soc Chem Ind (London)* 1933; 52: 1056-7.
30. Von Euler US. Zur Kenntnis der pharmakologischen Wirkungen von Nativsekreten und Extrakten männlicher accessorischer Geschlechtsdrüsen. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 1934; 175: 78-81.
31. Bergström S. Prostaglandinets kemi. *Nord Med* 1949; 42: 1465-6.
32. Funk CD. Prostaglandin and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science* 2001; 294: 1871-5.
33. Atay S, Tarnawski AS, Dubois A. Eicosanoids and the stomach. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2000; 61: 105-24.
34. Hamberg M, Svensson J, Samuelsson B. Thromboxane: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72: 2994-8.
35. Coronary Drug Project Research Group. Aspirin and coronary heart disease. *J Chron Dis* 1976; 29: 625-42.
36. Roszkowski AP, Rooks WH 2nd, Tomolonis AJ, Miller LM. Anti-inflammatory and analgesic properties of d-2-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-propionic acid (naproxen). *J Pharmacol Exp Ther* 1971; 179: 114-23.
37. Sallmann AR. The history of diclofenac. *Semin Arthritis Rheum* 1985; 15 (Suppl 1): 57-60.
38. Helmstädter A. The history of electrotherapy of pain - or: what Voltaren® has to do with voltage. *Pharmazie* 2003; 58: 151-3.
39. Wiseman EH, Chang YH, Lombardino JG. Piroxicam, a novel anti-inflammatory agent. *Arzneimittelforschung* 1976; 26: 1300-3.
40. Aarbakke J. Clinical pharmacokinetics of phenylbutazone. *Clin Pharmacokinet* 1978; 3: 369-80.
41. Fu JY, Masferrer JL, Seibert K, Raz A, Needleman P. The induction and suppression of prostaglandin H2 synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J Biol Chem* 1990; 265: 16737-40.
42. Masferrer JL, Zweifel BS, Seibert K, Needleman P. Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice. *J Clin Invest* 1990; 86: 1375-9.
43. Golden BD, Abramson SB. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Rheum Dis Clin North Am* 1999; 25: 359-78.
44. Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR. Selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 11693-7.
45. Engelhardt G. Meloxicam: lack of correlation between inhibition of PG biosynthesis in the inflammatory field and in the stomach. *Magy Pharmacol* 1991; 32: S354 (abstr P4-277).
46. Engelhardt G, Homma D, Schnitzler C. Meloxicam, a potent inhibitor of adjuvant arthritis in the Lewis rat. *Inflamm Res* 1995; 44: 548-55.
47. Weissenbach R. Clinical trial with nimesulide, a new non-steroid anti-inflammatory agent, in rheumatic pathology. *J Int Med Res* 1981; 9: 349-52.
48. Bennet A, Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. *Expert Opin Pharmacother* 2000; 1: 277-86.
49. Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase 2. *N Engl J Med* 2001; 345: 433-42.
50. Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JI, Zhao WW, Yo SS, Woods EM, Hubbard RW, Isakson PC, Verburg KM, Geis GS. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 1095-105.
51. Scott LJ, Lamb HM. Rofecoxib. *Drugs* 1999; 58: 499-505.
52. Juni P, Rutjes AW, Dieppe PA. Are selective COX-2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *Br J Med* 2002; 324: 1287-8.
53. Schumacher HR jr, Boice JA, Daikh DI, Mukhopadhyay S, Malmström K, Ng, Tate GA, Molina J. Randomised double trial of etoricoxib and indomethacin in treatment of acute gouty arthritis. *Br Med J* 2002; 324: 1488-92.
54. Bouvenot G. Histoire des coxibs, précarité des certitudes. *Presse Med* 2002; 31: 1444-5.
55. Schiatti P, Selva D, Arrigoni-Martelli E, Lerner LJ, Di-ena A, Sardi A, Maffii G. Anti-inflammatory activity and other pharmacological properties of phtalazino(2,3-b)phtalazine-5,12(7H,14H)-dione (Diftalone). *Arzneimittelforschung* 1974; 24: 2003-9.
56. Buu-Hoi NP, Lambelin G, Gilet C, Roba J, Staquet M. 4-Allyloxy-3-chlorophenylacetic acid, a new type of

- analgesic, antipyretic and antiphlogistic drug. *Naturwissenschaften* 1969; 56: 330-1.
57. Takesue EI, Perrine IW, Trapold JH. The anti-inflammatory profile of proquazone. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1976; 221: 122-31.
58. Ahnfelt-Ronne I, Arrigoni-Martelli E. A new anti-inflammatory compound, timegadine (N-cyclohexyl-N''-4-[2-methylquinoly]-N'-2-thiazolylguanidine), which inhibits both prostaglandin and 12-hydroxyeicosatetraenoic (12-HETE) formation. *Biochem Pharmacol* 1980; 29: 3265-9.
59. Cashin CH, Dawson W, Kitchen EA. The pharmacology of benoxaprofen (2-[4-chlorophenyl]-alpha-methyl-5-benzoxazole acetic acid), LRCL 3794, a new compound with anti-inflammatory activity apparently unrelated to inhibition of prostaglandin synthesis. *J Pharm Pharmacol* 1977; 29: 330-6.
60. Smith DM, Johnson JA, Loeser R, Turner RA. Evaluation of tenidap (CP 66248) on human neutrophil arachidonic acid metabolism, chemiotactic potential and clinical efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Agents Actions* 1990; 31: 102-9.
61. Macrì R, Manfredi C. Gli inibitori delle ciclossigenasi: una storia infinita? *G Ital Cardiol* 2006; 7: 505-7.