

# IMPORTANZA DEI FANS NEL DOLORE DA PATOLOGIA ARTICOLARE

*Intervista a  
Marco Brogginì*

*Responsabile Servizio Semplice Dipartimentale di Reumatologia,  
Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese*

**Al recente Congresso Nazionale AISD varie sessioni scientifiche sono state organizzate in collaborazione con la Società Italiana di Reumatologia (SIR). Come giudica questa iniziativa?**

*Mi sembra un'idea molto buona. Praticamente tutte le malattie reumatiche sono caratterizzate dalla presenza di infiammazione e dolore. È chiaro quindi che il reumatologo ha grande interesse per le novità che riguardano la medicina del dolore. D'altro canto, chi si occupa di questo problema in termini sperimentali dovrebbe fare tesoro delle impressioni e dei suggerimenti forniti da chi deve curare ogni giorno persone che si rivolgono al medico soprattutto per cercare rimedi analgesici.*

**Una delle sessioni ha avuto come tema "Ripensare i FANS". Secondo lei, qual è il valore terapeutico di questi farmaci in reumatologia, con particolare riferimento al trattamento delle affezioni articolari?**

*Come ho già detto, il reumatologo si trova assai spesso di fronte a malati con patologie dolorose. Nella nostra pratica quotidiana, i FANS restano molecole fondamentali. Nella maggior parte dei casi li utilizziamo come sintomatici per ridurre il dolore infiammatorio. Naturalmente, la situazione è diversa nel caso dell'artrosi e dell'artrite reumatoide: nei pazienti con artrosi occorre controllare le riacutizzazioni dolorose, mentre in quelli con artrite reumatoide si tratta di ridurre la sintomatologia flogistico-dolorosa in attesa che la terapia di fondo determini la remissione della patologia.*

**Quale dovrebbe essere la modalità di utilizzo più appropriata di un FANS nel paziente con dolore artrosico?**

*È importante ricordare che l'artrosi, pur essendo una malattia su base degenerativa, comporta spesso fenomeni di riacutizzazione flogistica. Infatti, gli anglosassoni utilizzano il termine osteoarthritis o addirittura arthritis per indicare quella che noi usiamo definire come "artrosi". Il dolore associato a queste fasi di riacutizzazione può essere trattato molto efficacemente con un FANS. Numerose evidenze sperimentali e cliniche, formalizzate in una revisione Cochrane che ho riletto recentemente, documentano una superiorità dei FANS rispetto al paracetamolo nella terapia sintomatica dell'artrosi. Voglio però precisare che i FANS debbono essere utilizzati al dosaggio minimo efficace e per il periodo strettamente necessario a determinare la risoluzione dei sintomi. Bisogna anche aggiungere che una soppressione totale e persistente del dolore non sarebbe del tutto auspicabile: in questo caso, infatti, il paziente rischierebbe di utilizzare in modo eccessivo le proprie articolazioni, peggiorando e accelerando il processo artrosico.*

**Durante il congresso dell'AISD, il professor Vittorio Vellani ha presentato alcuni dati che suggeriscono una diversa efficacia analgesica dei FANS e del paracetamolo. Si tratta di un risultato che trova corrispondenza nella sua esperienza clinica?**

*La mia esperienza personale conferma quanto già accennato sulla maggiore*

*efficacia analgesica dei FANS rispetto al paracetamolo. Molti dei nostri pazienti con artrosi, pur avendo ricevuto una prescrizione di paracetamolo da solo o in associazione con altri analgesici, come suggerito da molte linee guida, ricorrono all'autoprescrizione del FANS usato con soddisfazione in precedenti occasioni. E' chiaro quindi che non sono sorpreso dai dati di Vellani cui Lei si riferisce. Dirò di più: in molti casi i FANS risultano non solo molto più efficaci, ma anche più maneggevoli rispetto agli analgesici puri.*

**I risultati di questo studio contribuiscono a caratterizzare il profilo farmacodinamico di nimesulide. Lei ha valutato in modo approfondito gli effetti clinici di questo FANS. Ci può riassumere quanto emerso dai suoi studi?**

*Nel corso degli ultimi anni abbiamo valutato gli effetti antiiperalgescici e analgesici di nimesulide in pazienti con diverse patologie reumatiche. Recentemente, abbiamo studiato gli effetti di questo farmaco sulla intensità del dolore e sulle concentrazioni di sostanza P e di interleuchina-6 nel liquido sinoviale di pazienti affetti da artrosi del ginocchio con versamento articolare. Nel loro insieme i nostri risultati evidenziano che nimesulide determina una diminuzione particolarmente rapida della sintomatologia dolorosa, associata a una marcata riduzione della produzione di mediatori del dolore infiammatorio a livello dell'articolazione infiammata.*

**Nimesulide è un FANS disponibile da lungo tempo: ha mai riscontrato aspetti particolarmente problematici legati alla tollerabilità di questo farmaco?**

*Onestamente, direi proprio di no. Non ho mai osservato qualcosa di non atteso, di non corrispondente*

*alle caratteristiche di tollerabilità dei FANS in genere.*

*Si è molto parlato di problemi epatici in pazienti trattati con nimesulide.*

*Personalmente, non ho mai osservato alterazioni della funzionalità epatica clinicamente rilevanti nei nostri pazienti in terapia con questo FANS. Pensando alla comparsa di effetti collaterali a carico dello stomaco, anche la tollerabilità gastrica mi sembra buona. Forse una spiegazione può essere trovata nel fatto che abbiamo sempre cercato di personalizzare il trattamento e di utilizzare dosi non superiori a quelle raccomandate. In molti casi abbiamo ottenuto un buon controllo della sintomatologia dolorosa con dosaggi inferiori rispetto a quelli suggeriti.*

**Parliamo di un possibile futuro: che caratteristiche dovrebbe avere il farmaco antinfiammatorio ideale per il trattamento del dolore articolare?**

*Non posso dirle nulla di originale né di concreto. E' chiaro che un nuovo principio attivo efficace tanto quelli già disponibili, ma con minori effetti negativi cardiovascolari, renali e gastrointestinali sarebbe chiaramente accolto con grande favore. Sinceramente, però, non mi sembra di scorgere all'orizzonte novità di grande rilievo. In ogni caso, credo che l'efficacia analgesica dei prodotti che abbiamo a disposizione sia già molto soddisfacente.*

*Per quanto concerne gli effetti collaterali, si possono minimizzare valutando in modo accurato le caratteristiche di ogni paziente.*

*Per esempio, un obiettivo realistico che potrebbe essere conseguito entro un breve periodo di tempo mi sembra quello di un utilizzo sempre più attento e personalizzato dei FANS nei pazienti anziani con polipatologie.*

# STUDIO DEGLI EFFETTI DI FARMACI ANALGESICI SU NOCICETTORI ISOLATI

A cura di  
**Maurizio Bevilacqua**

*Struttura Semplice Dipartimentale di Endocrinologia e Diabetologia,  
Ospedale "Luigi Sacco", Polo Universitario, Milano*

Dal 28 al 30 maggio si è svolto a Silvi Marina il 32° Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore (AISD) sul tema "Le nuove frontiere della medicina del dolore". Nell'ambito della sessione plenaria dal titolo "Ripensare i FANS" organizzata dall'AISD in collaborazione con la Società Italiana di Reumatologia (SIR) sono stati considerati molteplici aspetti legati a efficacia, tollerabilità e appropriatezza d'impiego dei farmaci di questa classe. Tutte le relazioni hanno suscitato particolare interesse, offrendo un'analisi critica delle molteplici informazioni raccolte negli ultimi anni. Lo scopo della sessione è stato quello di valutare i FANS alla luce delle evidenze sperimentali e dell'esperienza clinica, per superare quella sorta di demonizzazione di questi farmaci emersa dopo un lungo periodo di eccessivo utilizzo e acutamente descritta in un recente articolo da Giustino Varrassi, attuale Presidente dell'EFIC (*European Federation of IASP Chapters*).<sup>1</sup>

Questo resoconto è focalizzato sulla presentazione di Vittorio Vellani, fisiologo dell'Università di Modena e Reggio Emilia.

Vellani ha illustrato nuovi dati sperimentali relativi agli effetti indotti da alcuni farmaci largamente impiegati come analgesici su nocicettori isolati da gangli della radice dorsale (DRG) di ratto stimolati con diversi mediatori del dolore infiammatorio. In particolare, è stato proposto un confronto tra nimesulide e paracetamolo, due principi attivi con differenti caratteristiche farmacologiche.

Nimesulide, infatti, è un FANS capace di esercitare un'importante azione analgesica, mentre paracetamolo è un analgesico sostanzialmente privo di attività anti-infiammatoria.

Per quanto riguarda gli aspetti metodologici della ricerca condotta dal gruppo di Vellani

è importante rilevare che l'attenzione si è concentrata su tre processi di fondamentale importanza per l'attivazione e, soprattutto, per la sensibilizzazione dei nocicettori periferici in risposta a stimoli nocivi:<sup>3-5</sup>

- a) la traslocazione di  $pkc\Sigma$  alla membrana cellulare
- b) la sintesi di sostanza P (SP)
- c) la liberazione di SP.

E' ormai accertato che la SP è un neuropeptide sintetizzato dalle cellule del DRG che si lega a recettori specifici (NK-1) localizzati sia su molte cellule periferiche sia sui neuroni delle corna dorsali del midollo spinale e che svolge un ruolo cruciale nella trasmissione dell'informazione nocicettiva.<sup>6</sup>

I dati di questi studi, compiuti in collaborazione con Paola Sacerdote del Dipartimento di Farmacologia, Chemioterapia e Tossicologia medica dell'Università di Milano, hanno permesso di evidenziare la maggiore efficacia di nimesulide rispetto a paracetamolo nel diminuire il numero di nocicettori nei quali è osservabile una traslocazione di  $pkc\Sigma$  (e, quindi, una sensibilizzazione neuronale) in seguito alla stimolazione con due classici mediatori del dolore infiammatorio (la bradichinina e la trombina).<sup>7,8</sup> Inoltre, solo nimesulide si è dimostrata in grado di ridurre in modo significativo la liberazione di SP da parte dei nocicettori stimolati per un tempo breve (70 minuti) o più prolungato (36 ore) con una miscela di sostanze coinvolte nella genesi del dolore infiammatorio (bradichinina, trombina, endotelina-1 e KCl).<sup>9</sup> Questi risultati sono illustrati in *Figura 1*.

Il trattamento con nimesulide ha determinato anche un'evidente diminuzione della produzione di SP da parte dei nocicettori in coltura.

È interessante notare che tale effetto è risultato evidente anche in condizioni basali, vale a dire indipendentemente dalla stimolazione con sostanze

pro-infiammatorie.

Risultati di analogo significato sono stati ottenuti stimolando i nocicettori con il *nerve growth factor* (NGF), un altro fattore cruciale per la trasmissione nocicettiva a livello periferico.<sup>10</sup> Prima di concludere, è opportuno rilevare che quanto presentato da Vellani durante il congresso e qui brevemente riassunto riveste un'importanza notevole per almeno tre motivi fondamentali. Innanzitutto perché rappresenta un approccio sperimentale molto

innovativo. Non sono attualmente disponibili, infatti, informazioni specifiche sulla capacità di agenti analgesici di modulare l'attività funzionale dei nocicettori periferici. In secondo luogo, perché questo lavoro sperimentale fornisce numerosi elementi assai utili per definire in modo più approfondito il profilo farmacodinamico di nimesulide e paracetamolo, due farmaci di larghissimo impiego nella terapia del dolore. Infine, perché questi dati

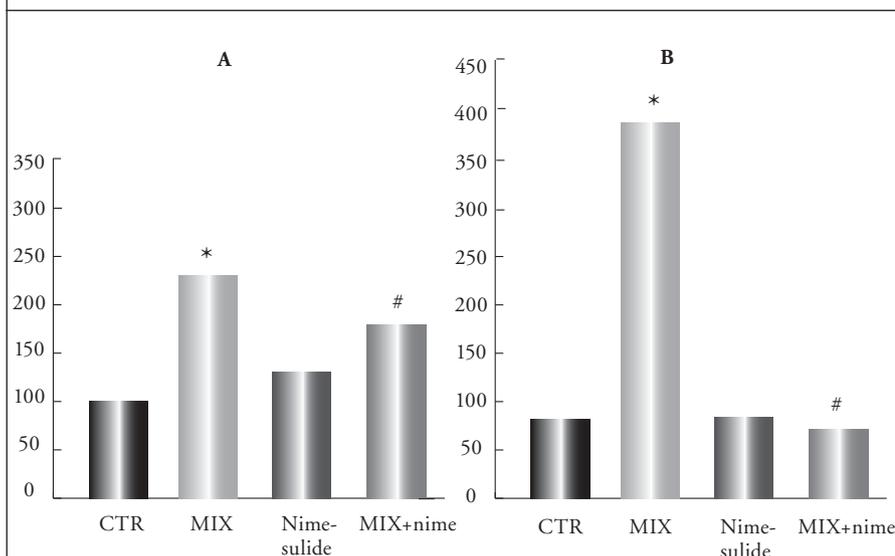
contribuiscono a spiegare la spiccata attività analgesica e la rapidità d'azione di nimesulide in diverse condizioni cliniche caratterizzate dalla presenza di dolore infiammatorio acuto.<sup>11,12</sup>

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Varrassi G. Il ruolo dei farmaci antinfiammatori nella terapia del dolore. *Dolore: Come riconoscerlo e combatterlo*. Media Planet 2009; 2: 5.
- 2) Basbaum A. Distinct neurochemical features of acute and persistent pain. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1999; 96: 7739-7743.
- 3) Maggi CA. Tachykinins and calcitonin gene-related peptide (CGRP) as co-transmitters released from peripheral endings of sensory nerves. *Prog Neurobiol* 1995; 45: 1-98.
- 4) Barber LA, Vasko MR. Activation of protein Kinase C augments peptide release from rat sensory neurons. *J Neurochem* 1996; 67: 72-80.
- 5) Woolf CJ, Salter WW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288: 1765-1768.
- 6) Richardson JD, Vasko MR. Cellular mechanisms of neurogenic inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 839-845.
- 7) Geppetti P. Sensory neuropeptides release by bradykinin: mechanisms and pathophysiological implications. *Regul Peptides* 1993; 47: 1-23.
- 8) Dale C, Vergnolle N. Protease signalling to G protein-coupled receptors: implications for inflammation and pain. *J Recept Signal Transduct Res* 2008; 28: 29-37.
- 9) Momin A, McNaughton PA. Regulation of firing frequency in nociceptive neurons by pro-inflammatory mediators. *Exp Brain Res* 2009; 196: 45-52.
- 10) Ruiz G, Banos JE. Heat hyperalgesia induced by endoneurial nerve growth factor and the expression of substance P in primary sensory neurons. *Int J Neurosci* 2009; 119: 185-203.
- 11) Bianchi M et al. Clinical application of nimesulide in pain, arthritic conditions and fever. In: *Nimesulide, Actions and Uses* (Rainsford KD ed.), Birkhäuser Verlag, Basel, 2005; 245-313.
- 12) Binning A. Nimesulide in the treatment of postoperative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing arthroscopic knee surgery. *Clin J Pain* 2007; 23: 565-570.

Figura 1

Nimesulide riduce la liberazione di SP in nocicettori isolati. Vellani et al, in press.



La stimolazione delle cellule isolate dal ganglio della radice dorsale con una miscela di mediatori del dolore infiammatorio (MIX, a base di bradichinina, trombina, endotelina-1 e KCl) determina una marcata liberazione di SP.

L'aggiunta di nimesulide (10  $\mu$ M) alla coltura cellulare non modifica la liberazione del peptide da parte delle cellule non attivate, ma riduce in modo significativo la liberazione di SP da parte dei nocicettori stimolati per 70 minuti (pannello A) o per 36 ore (pannello B).

CTR = coltura di controllo, formata da cellule non stimolate e non esposte al farmaco.

\* =  $P < 0,05$  vs CTR; # =  $P < 0,05$  vs MIX