

## Nuovi modelli terapeutici nel dolore osteoarticolare\*

**Cesare Bonezzi** (relatore)

Unità Operativa di Medicina del Dolore, Istituto Scientifico di Pavia, Fondazione Salvatore Maugeri

La fisiopatologia del dolore consente di distinguere diversi meccanismi patogenetici nel dolore osteoarticolare<sup>1</sup>. Innanzitutto va distinto il dolore nocicettivo, quando è legato ai processi infiammatori o ad alterazioni meccaniche strutturali, dal dolore neuropatico, che si origina come diretta conseguenza di una lesione o una malattia che interessa il sistema somato-sensoriale.

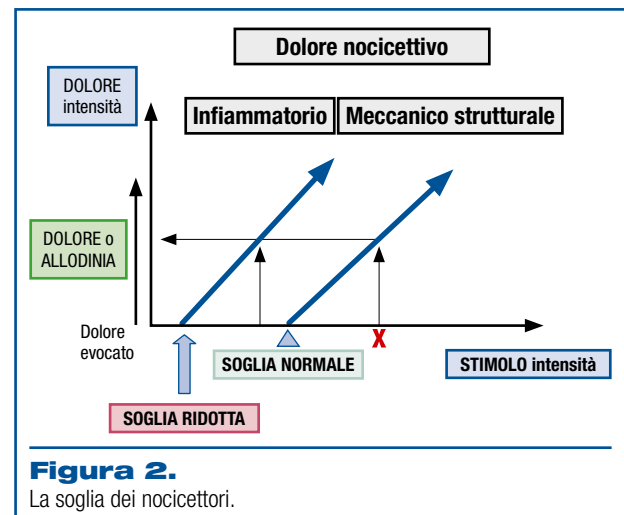
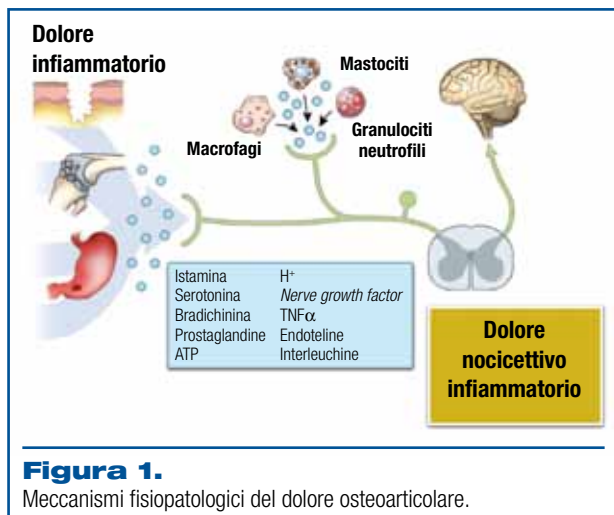
L'infiammazione a livello osteoarticolare determina un abbassamento della soglia di eccitabilità dei nocicettori, sia attraverso la liberazione di prostaglandine e altri mediatori della risposta infiammatoria (istamina, serotonina, bradichina, ecc.), sia a seguito della risposta immunitaria dell'organismo (Fig. 1). Nel corso dell'infiammazione, la soglia di eccitabilità dei nocicettori si riduce (sensibilizzazione periferica) fino ad annullarsi: in sostanza, il dolore può essere evocato per stimoli sempre meno intensi (allodinia), finché diviene spontaneo (Fig. 2). Oltre al dolore infiammatorio, esiste un altro tipo di dolore, che viene detto meccanico strut-

turale, dovuto a uno stimolo ad alta soglia (es. dolore dell'anca, frattura vertebrale) che stimola un nocicettore a soglia normale.

Il dolore neuropatico viene indotto dalla lesione di una fibra nervosa nocicettiva (es. sindrome del tunnel carpale); la lesione determina un aumento dell'eccitabilità della fibra (fibre C, fibra Adelta o fibre Abeta), con conseguente generazione di un'attività elettrica spontanea.

Sia il dolore nocicettivo, originato dai nocicettori tissutali, che quello neuropatico, generato nel sito ectopico di una fibra nervosa lesionata, sono trasmessi al midollo spinale attraverso fibre di tipo C e A-delta; a livello midollare gli impulsi vengono modulati dal sistema inibitorio discendente e vengono trasmessi alle strutture superiori (talamo, sistema limbico, corteccia somato-sensoriale) attraverso i sistemi ascendenti spino-talamico e lemniscale.

Sotto l'aspetto terapeutico<sup>2</sup>, negli ultimi anni si sono sviluppati due modelli fondamentali, che consistono nella scelta del trat-

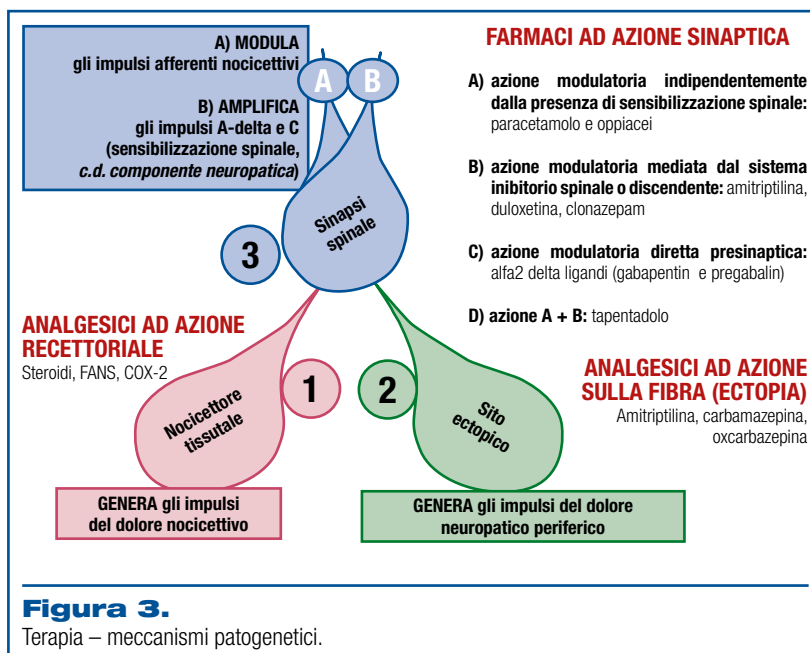


\* Relazione presentata giovedì 24 novembre, nella Sessione 4 "Area Osteoarticolare", in occasione del 28° Congresso Nazionale SIMG 2011.

tamento sulla base del meccanismo patogenetico e nell'associazione di più farmaci (es. tramadolo e paracetamolo) per ottenere un effetto sinergico. Nel progetto COMPASS abbiamo distinto farmaci ad azione nocicettoriale (steroidi, FANS, COX-2), farmaci ad azione sinaptica e farmaci ad azione sulla fibra, cioè sul dolore neuropatico periferico (amitriptilina, carbamazepina, oxcabazepina) (Fig. 3). Tra i farmaci ad azione sinaptica, che agiscono a livello spinale, si possono distinguere quelli che modulano l'impulso (paracetamolo e oppiacei), quelli che inibiscono l'impulso (amitriptilina, duloxetina, clonazepam) e quelli che agiscono a livello presinaptico (gabapentin e pregabalin). Per quanto riguarda il dolore ad alta soglia, su quello di origine non infiammatoria – per esempio quello che si sviluppa a livello dell'anca – si può agire riducendo la trasmissione del dolore (ad esempio sottoponendo il paziente a intervento chirurgico di sostituzione protesica d'anca) o modulando il dolore con l'utilizzo degli oppiacei.

Per quanto riguarda il trattamento di associazione (*combination drug therapy*)<sup>3</sup>, che sostituisce il vecchio trattamento in sequenza con vari farmaci fino all'identificazione di quello efficace, la scelta può dipendere sia dal rischio del paziente che dalle preferenze personali del medico (o dall'avversione per determinate categorie di farmaci, tanto che si parla di "oppiofobia" e di "fansfobia"). Chiaramente, la scelta ideale è quella di un'associazione di farmaci che agiscano con meccanismi complementari<sup>4</sup>. Va ricordato, ad esempio, che i COX-2 agiscono sia a livello periferico (riducendo l'eccitabilità recettoriale, per effetto sulle prostaglandine) che a livello centrale, riducendo il blocco dell'inibizione sul midollo spinale.

Tra gli inibitori della COX-2, è logico preferire i farmaci che abbiano un effetto di inibizione più selettivo sulla COX-2 rispetto alla COX-1, come etoricoxib (Tab. I)<sup>5</sup>. Oltre alla selettività di effetto sulla COX-2, va considerato il favorevole profilo di tollerabilità e l'efficacia di etoricoxib. Gli studi effettuati dimostrano che questo farmaco raggiunge rapidamente concentrazioni elevate sia nel liquor che nell'essudato<sup>6</sup> e questa caratteristica rappresenta un requisito indispensabile per poter svolgere un effetto anti-dolorifico sia a livello centrale che periferico. Mentre i FANS determinano spesso effetti collaterali, come anemia (il 70% dei pazienti ha microemorragie del tratto gastrointestinale)<sup>7</sup> e ipoalbuminemia (da enteropatia proteino-

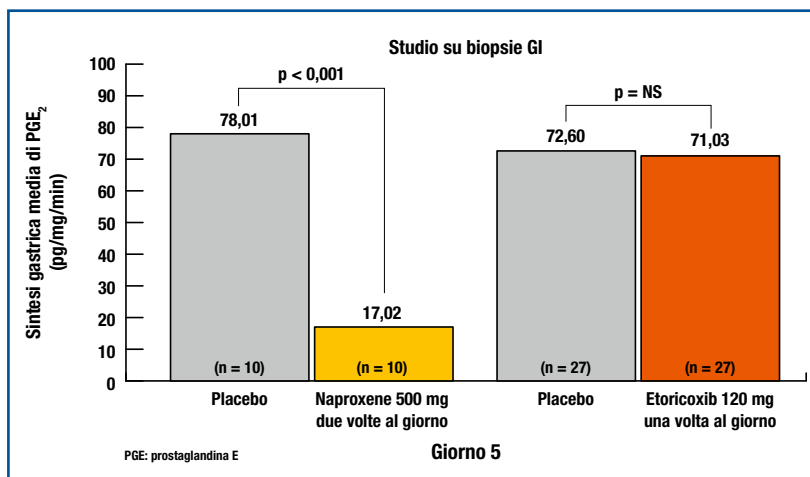


**Tabella I**

Inibizione COX-1/COX-2'

	Inibizione COX-1	Inibizione COX-2	Selettività COX-2
Etoricoxib	116 ± 18 (12)	1,1 ± 0,1 (26)	<b>106,0</b>
Celecoxib	6,7 ± 0,9 (13)	0,87 ± 0,18 (18)	7,6
Diclofenac	0,15 ± 0,04 (10)	0,05 ± 0,01 (16)	3,0
Meloxicam	1,4 ± 0,4 (6)	0,70 ± 0,28 (5)	2,0

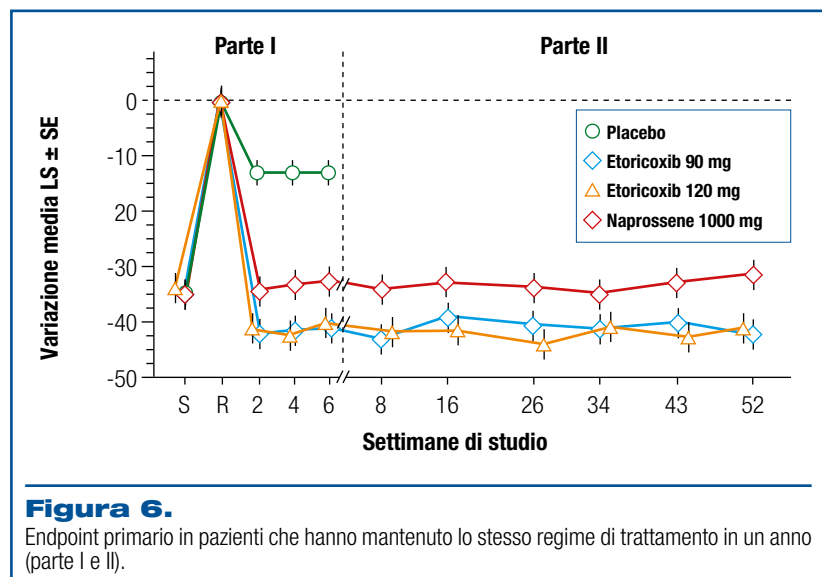
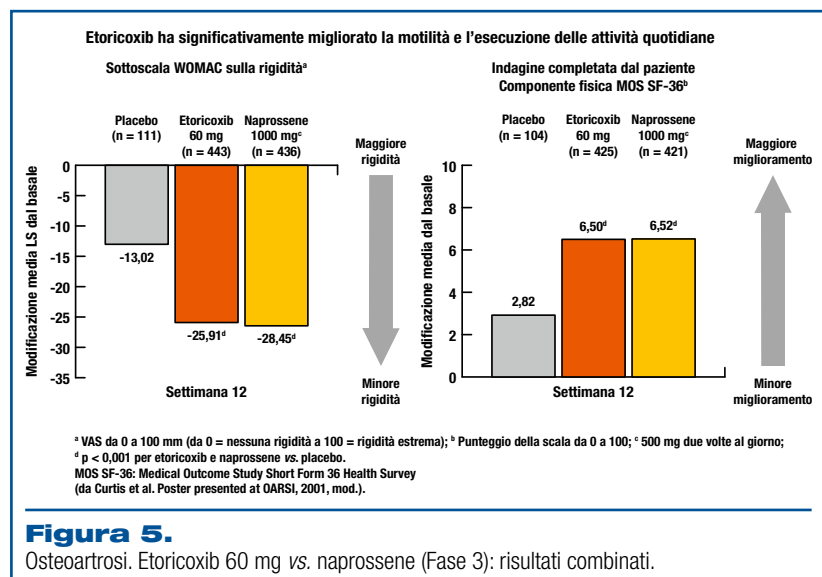
I valori sono medie (µM) ± errore standard (SE). I valori di N sono tra parentesi. Gli inibitori sono elencati progressivamente sulla base della selettività per COX-2. \* Analisi in vitro su sangue intero umano (da Riendeau et al., 2001, mod.)<sup>5</sup>.



dispersente), gli inibitori della COX-2 hanno effetti gastrointestinali decisamente minori: ad esempio, diversi lavori hanno dimostrato come etoricoxib abbia un effetto sulla sintesi gastrica di PGE2 simile al placebo (Fig. 4)<sup>8</sup>, determini una presenza di sangue occulto nelle feci del tutto trascurabile rispetto ai FANS e non superiore rispetto al placebo<sup>9</sup> e sia associato a un'incidenza di ulcere gastroduodenali notevolmente minore rispetto ai FANS, anche nel lungo periodo<sup>10</sup>. È importante sottolineare che il profilo di tollerabilità gastrointestinale dei Coxib è per lo meno uguale se non superiore a quello assicurato dall'associazione FANS + inibitore di pompa protonica (PPI). La gastrolesività dei FANS tradizionali al livello del basso tratto gastrointestinale infatti non trova protezione con l'aggiunta del PPI, mentre l'azione selettiva sulla Cox-2 espletata dai Coxib si correla a un profilo di tollerabilità sull'intero tratto gastrointestinale significativamente superiore<sup>11</sup>.

Nell'osteoartrosi, etoricoxib alla dose di 60 mg è risultato altrettanto efficace rispetto al naprossene (1.000 mg) nel migliorare la motilità e l'esecuzione delle attività quotidiane (Fig. 5) e nel ridurre il dolore da osteoartrosi della mano<sup>12</sup>. Inoltre, negli studi che hanno valutato l'efficacia nel tempo, etoricoxib (60 mg una volta al giorno) ha fornito un efficace e prolungato sollievo dal dolore simile al diclofenac a dose piena (50 mg 3 volte al giorno)<sup>13</sup>.

Nell'artrite reumatoide etoricoxib (alla dose di 90 mg) ha dimostrato un'efficacia superiore, o almeno simile, a seconda degli studi, rispetto al naprossene (1.000 mg), sia per quanto riguarda la valutazione globale del paziente che per la valutazione dell'attività della patologia da parte del ricercatore<sup>14</sup>. Risultati simili sono stati ottenuti nel trattamento della spondilite anchilosante<sup>15</sup>, in cui l'etoricoxib, sia alla dose di 90 mg che a quella di 120 mg al giorno, è risultato più efficace rispetto al naprossene (1.000 mg) (Fig. 6); questo dato è particolarmente interessante, perché il dolore della spondilite ha sia una componente infiammatoria che una componente immunitaria e i COX-2 hanno dimostrato di agire su ambedue. Infine, un aspetto molto interessante è l'effetto di etoricoxib sul dolore acuto<sup>16,17</sup>: vi sono diversi studi sulla sua efficacia, tanto che – a differenza dell'Italia – in alcuni paesi etoricoxib è già registrato per il trattamento del dolore acuto (dolore dentale, dolore postoperatorio, dismenorrea).



## Bibliografia

- Vanderah TW. *Pathophysiology of pain*. Med Clin North Am 2007;91:1-12.
- Bonezzi C, Sabato AF, Raffaelli W, et al. *Terapia farmacologica del dolore non oncologico*. In: Fanelli C, Ventriglia G, editors. *Il dolore cronico in medicina generale*. Ministero della Salute 2010, pp. 37-56.
- Mao J, Gold MS, Backonja MM. *Combination drug therapy for chronic pain: a call for more clinical studies*. J Pain 2011;12:157-66.
- Cousins MJ. *Persistent pain: a disease entity*. J Pain Symptom Manage 2006;33(Suppl):S4-10.
- Riendeau D, Percival MD, Brideau C, et al. *Etoricoxib (MK-0663): preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2*. J Pharmacol Exp Ther 2001;296:558-66.
- Renner B, Zacher J, Buvanendran A, et al. *Absorption and distribution*

- of etoricoxib in plasma, CSF, and wound tissue in patients following hip surgery. A pilot study.* Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2010;381:127-36.
- <sup>7</sup> García Rodríguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, et al. *Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs.* Arch Intern Med 1998;158:33-9.
- <sup>8</sup> Dallob A, Hawkey CJ, Greenberg H, et al. *Characterization of etoricoxib, a novel, selective COX-2 inhibitor.* J Clin Pharmacol 2003;43:573-85.
- <sup>9</sup> Hunt RH, Harper S, Callegari P, et al. *Complementary studies of the gastrointestinal safety of the cyclo-oxygenase-2-selective inhibitor etoricoxib.* Aliment Pharmacol Ther 2003;17:201-10.
- <sup>10</sup> Hunt RH, Harper S, Watson DJ, et al. *The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events.* Am J Gastroenterol 2003;98:1725-33.
- <sup>11</sup> Chan FKL, Lanas A, Scheiman J, et al. *Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial.* Lancet 2010;376:173-9.
- <sup>12</sup> Ramey DR, Watson DJ, Yu C, et al. *The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis.* Curr Med Res Opin 2005;21:715-22.
- <sup>13</sup> Zacher J, Feldman D, Gerli R, et al.; Etoricoxib OA Study Group. *A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis.* Curr Med Res Opin 2003;19:725-36.
- <sup>14</sup> Brooks P, Kubler P. *Etoricoxib for arthritis and pain management.* Ther Clin Risk Manag 2006;2:45-57.
- <sup>15</sup> van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, et al. *Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study.* Arthritis Rheum 2005;52:1205-15.
- <sup>16</sup> Clarke R, Derry S, Moore RA, et al. *Single dose oral etoricoxib for acute postoperative pain in adults.* Cochrane Database Syst Rev 2009;(2):CD004309.
- <sup>17</sup> Daniels SE, Bandy DP, Christensen SE, et al. *Evaluation of the dose range of etoricoxib in an acute pain setting using the postoperative dental pain model.* Clin J Pain 2011;27:1-8.