

LA GESTIONE FARMACOLOGICA DEL DOLORE ARTROSI

Pharmacological pain management of osteoarthritis

Parole chiave: dolore, artrosi, FANS, etoricoxib

Key words: pain, osteoarthritis, NSAIDS, etoricoxib

Il dolore muscolo-scheletrico è la maggior causa di dolore cronico. Lo studio IPSE (Italian Pain Research), un'indagine epidemiologica eseguita su oltre 139.000 assistiti di 99 medici di medicina generale italiani, ha dimostrato che nel 77,8% dei casi di accesso ambulatoriale, dal medico di famiglia, per dolore l'origine è dovuta a malattie del sistema muscolo - scheletrico¹.

Anche la stragrande maggioranza dei pazienti che si rivolgono all'ortopedico, lo fa o per una sintomatologia dolorosa o per un deficit funzionale in uno o più distretti dell'apparato locomotore. L'artrosi ne è di sicuro la causa più frequente, e nelle sue varie localizzazioni, in particolare ginocchio ed anca, costituisce la maggior causa di sostituzione protesica dell'articolazione colpita.

La gestione del dolore cronico e delle riacutizzazioni flogistiche (con versamento articolare ed incremento della sintomatologia algica) rappresenta un target del clinico ortopedico. È inoltre un elemento essenziale per procrastinare il ricorso alla chirurgia sostitutiva.

MECCANISMI DEL DOLORE OSTEOARTROSI

Sotto la comune accezione di dolore in realtà includiamo due fenomeni fisiologici distinti ma strettamente connessi: la nocicezione ed il dolore vero e proprio. La prima è l'attività in una via nervosa indotta da una stimolazione chimica, termica o meccanica di recettori specifici. Il dolore è l'esperienza percettiva soggettiva che accompagna la nocicezione ed include una risposta cognitiva ed emozionale. Nocicezione e dolore rappresentano due modalità senso-percettive che sono biologicamente fondamentali per la sopravvivenza della specie, in quanto avvertono di un pericolo attuale o potenziale.

Può esistere naturalmente nocicezione senza dolore (ad esempio per lesione delle vie del dolore o dell'area corticale relativa) e dolore senza nocicezione (ad esempio nel dolore neuropatico o centrale).

L'universo dolore comprende altri due fenomeni essenziali che l'ortopedico deve valutare nel management dell'artrosi dolorosa: la sofferenza che è rappresentata dalla risposta affettiva negativa generata dal dolore e da altre situazioni quali la paura, l'ansia, l'isolamento, la depressione ed infine le modifiche comportamentali individuali generate dalla presenza della nocicezione (per esempio fare smorfie, lamentarsi, zoppicare, stare sdraiati, prendere medicine, fare attenzione, assentarsi dal lavoro, ecc.). La sofferenza e le relative modifiche comportamentali sono costanti e spesso sono alla base delle valutazioni che facciamo per quantificare il dolore.

Il dolore artrosico è tipicamente nocicettivo per stimolazione dei nocicettori presenti nell'articolazione. L'assenza di innervazione cartilaginea induce a cercare altre possibili cause del dolore, che deve necessariamente prevedere il coinvolgimento di strutture anatomiche ricche di terminazioni nervose libere o di recettori corpuscolati che rispondono agli stimoli dolorosi; pertanto all'origine di un dolore da artrosi possono esservi:

- sinoviti;
- borsiti;
- entesopatie;
- stiramento dei legamenti;
- spasmi muscolari;

G. IOLASCON

*Dipartimento di Scienze Ortopediche,
Traumatologiche, Riabilitative e Plastico-Ricostruttive,
Seconda Università di Napoli*

Indirizzo per la corrispondenza:

Giovanni Iolascon
via Domenico Cirillo 69, 80139 Napoli
E-mail: Giovanni.IOLASCON@unina2.it

Ricevuto il 25 ottobre 2011
Accettato il 18 novembre 2011

- ipertensione midollare subcondrale;
- lesioni ossee midollari.

Il dolore artrosico è cronico con comparsa di riacutizzazioni nel corso delle poussées infiammatorie tipiche della malattia.

È evidente quindi che la terapia antinfiammatoria trova naturale indicazione in questa patologia particolarmente nelle sue fasi acute.

È da tenere comunque in considerazione che sulla percezione del dolore interferiscono altri fattori di ordine psico-sociale che possono condizionare in vario modo l'outcome di ogni intervento terapeutico compreso quello farmacologico. Ciò era già stato identificato da Summers et al. che scrivevano: "Va considerato che le componenti psicologiche come ansia e depressione possono essere indici predittivi del dolore artrosico più della stessa severità del danno presente alla radiografia" ².

In Tabella I sono elencati i farmaci antidolorifici con il relativo meccanismo d'azione.

I FARMACI ANTI-INFIAMMATORI

Tipicamente questi farmaci possiedono, seppure in diverso grado, contemporaneamente tre diverse azioni: antiflogistica, antidolorifica e antipiretica.

In questa categoria si fanno comunemente rientrare il paracetamolo (ritenuto un ottimo antipiretico, un buon antidolorifico ma uno scarso antiflogistico) ed i FANS (ottimi antiflogistici e antidolorifici, mediocri antipiretici). La differenza tra questi farmaci risiederebbe in una diversa attività biologica. È stato postulato infatti che il paracetamolo agirebbe

FIGURA 1.

La stimolazione dei nocicettori innesca una sequenza di eventi percettivi e comportamentali.

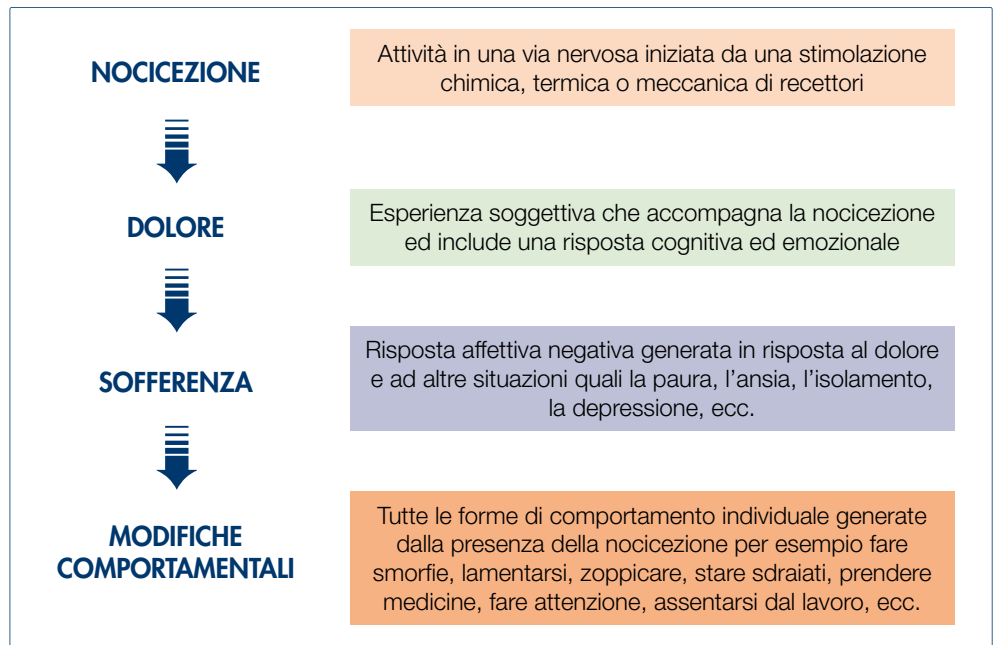


TABELLA I.

Farmaci utilizzati per il controllo del dolore artrosico e relativo meccanismo d'azione.

Farmaco	Principale meccanismo d'azione
• Paracetamolo	Inibizione moderata delle COX azione cannabinoide-mimetica a livello midollare e centrale (?)
• FANS-tradizionali	Inibizione di COX1 e COX2
• COXIB	Inibizione marcata di COX2 con risparmio della COX1
• Tramadolo	Agonista dei recettori oppioidi
• Oppioidi	Agonista dei recettori oppioidi
• Anestetici locali	Blocco dei canali del sodio
• Gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin)	Modulazione subunità alfa2/delta1 dei canali del calcio voltaggio-dipendenti nella corna posteriori del midollo

principalmente a livello centrale (cerebrale e midollare), attraverso un meccanismo cannabinoide-mimetico (modulazione inibitoria discendente sulla percezione del dolore) mediante l'inibizione di una COX-3 (ciclossigenasi di tipo 3); studi successivi hanno escluso un'attività significativa su questa particolare COX, che probabilmente è una variante della cox-1, riportando quindi l'azione del paracetamolo sull'inibizione della Cox-2, in misura inferiore alla maggior parte dei FANS³.

La maggior parte delle linee guida per il trattamento del dolore artrosico accanto a norme dietetiche, a modifiche di abitudini di vita e alla fisioterapia, indicano nel paracetamolo il farmaco di prima scelta. Le motivazioni risiedono in una supposta spiccata attività antidolorifica di questo farmaco accompagnata da eventi avversi assenti o comunque poco significativi. In realtà alcuni studi recenti dimostrano che per quanto riguarda il sollievo dal dolore, i dati mostrano che il paracetamolo alla dose di 1000 mg tre volte al giorno non fornisce una soddisfacente riduzione della sintomatologia dolorosa nel paziente con gonartrosi⁴. Ciò è facilmente comprensibile in considerazione della mediocre attività antiflogistica ed antidolorifica del paracetamolo. Si ritiene, infatti, che per un'efficace attività antiflogistica ed antidolorifica occorre ottenere un'inibizione prolungata dell'80% della COX-2. Si spiega così l'effetto analgesico moderato del paracetamolo rispetto ai FANS tradizionali e ai Coxib, che ogni ortopedico sperimenta nel trattamento dei propri pazienti con gonalgia da gonartrosi.

I FANS costituiscono una classe di farmaci con caratteristiche comuni come evidenziato in Tabella II.

L'efficacia clinica dei FANS, nelle malattie flogistiche, risiede nella capacità di inibire la Cox-2, che è l'enzima che porta alla produzione di PGE2, principale mediatore della flogosi. Occorre un'inibizione superiore all'80% per ottenere un significativo miglioramento della flogosi e del dolore articolare. Tutti i farmaci di questa classe inibiscono anche la Cox-1 che è l'isoforma costitutiva coinvolta nella biosintesi di prostanoide citoprotettivi per la mucosa gastrica e del trombossanoA2 (TXA2) pro-aggregante le piastrine.

I FANS tradizionali (FANS-t) sono inibitori non selettivi, in quanto agiscono su entrambe le isoforme dell'enzima, la COX1 e la COX2. Ciò è alla base del più comune evento avverso delle terapie con FANS tradizionali, la tossicità gastrointestinale, che è dovuta principalmente all'inibizione della COX1.

In particolare nella popolazione anziana, dove l'uso di farmaci anti-infiammatori è più elevato, la safety gastrointestinale dei FANS rappresenta un problema di dimensioni notevoli, come dimostrato anche da un recente studio canadese⁵ che ha preso in considerazione le ospedalizzazioni per patologie gastrointestinali. Gli autori concludono sottolineando la gastrolesività dei FANS, e l'azione del paracetamolo nel potenziarne la tossicità, criticando quindi il razionale della combinazione tra questi due farmaci.

TABELLA II.
Caratteristiche dei FANS.

- Differenti famiglie chimiche
- Indicazioni terapeutiche comuni
- Farmacocinetica e potenza differenti
- Meccanismo d'azione comune (inibizione della ciclossigenasi –COX)
- Differente selettività di inibizione per la COX I e II
- Eventi avversi comuni

Recentemente Doherty et al. hanno confermato che l'aggiunta di paracetamolo non apporta un miglioramento dell'efficacia antidolorifica dell'ibuprofene, e allo stesso tempo sottolineano che il paracetamolo da solo, alla dose di 3 g/die, risulta avere una gastrolesività sovrapponibile all'ibuprofene. Tale frequenza di eventi avversi gastrointestinali è addirittura riscontrabile precocemente (dopo 10 giorni di trattamento). Hanno inoltre confermato che il paracetamolo somministrato a questi dosaggi può causare una epatossicità, comprovata dall'innalzamento delle transaminasi, che è comparsa solo nei gruppi trattati con paracetamolo da solo o in associazione.

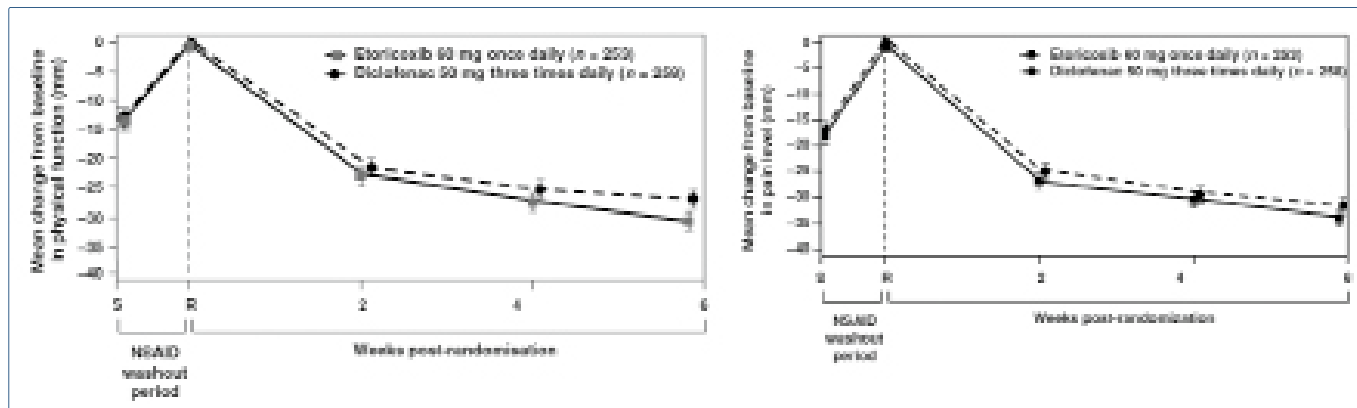
I COXIB

Già da oltre una decade sono stati sviluppati dei farmaci inibitori selettivi della Cox-2, i Coxib. Essi si caratterizzano per una selettività spiccata verso l'inibizione dell'isoforma Cox-2 inducibile dallo stimolo flogogeno, con una azione molto contenuta sulla Cox-1, e conseguente preservazione del benefico effetto sulla mucosa gastrica della produzione dei prostanoide citoprotettivi. Una recente revisione della letteratura a cura della Cochrane Collaboration⁶ ha confermato che l'uso dei coxib riduce significativamente il numero di ulcere gastroduodenali e di relative complicazioni clinicamente importanti, rispetto all'uso di FANS tradizionali.

È possibile ridurre l'incidenza di eventi avversi gastrointestinali in corso di trattamento prolungato con FANS tradizionali se si associano farmaci inibitori della pompa protonica (PPI). I coxib hanno un rischio di lesioni gastroduodenali che è sovrapponibile a quella che si ottiene associando a un FANS-t un inibitore di pompa protonica⁷. In un recente studio randomizzato controllato di Chan et al. pubblicato su Lancet, il rischio di eventi gastrointestinali clinicamente rilevanti è risultato significativamente inferiore nei soggetti trattati per artrosi o artrite reumatoide con Coxib, rispetto a quelli trattati con FANS tradizionali con aggiunta di inibitori di pompa protonica. Ciò è in parte dovuto al potenziale danno aggiuntivo dei

FIGURA 2.

Efficacia dell'etoricoxib nella gonartrosi e nella coxartrosi: a) riduzione della limitazione funzionale; b) riduzione del dolore.



FANS tradizionali a carico della mucosa del tratto intestinale basso non dipendente dall'acidità, e quindi non contrastato dall'aggiunta di PPI⁸.

Va inoltre aggiunto che i coxib, a differenza dei FANS tradizionali, non influenzano il meccanismo fisiologico di aggregazione piastrinica e non aumentano pertanto il rischio di sanguinamenti dopo interventi chirurgici^{9,10}.

Tra i Coxib, l'etoricoxib, alla dose di 60 mg in monosomministrazione quotidiana, si è dimostrato particolarmente efficace nel ridurre il dolore e la limitazione funzionale del paziente con gonartrosi e coxartrosi, quando paragonato a potenti FANS tradizionali quali indometacina, diclofenac, naprossene ed ibuprofene^{9,10}.

L'efficacia dell'etoricoxib nel controllo della flogosi e del dolore è stata ulteriormente confermata in patologie a prevalente componente infiammatoria come l'artrite reumatoide, la gotta e la spondilite anchilopoietica. In tutte queste condizioni reumatologiche con importante sintomatologia algica articolare e con rilevante limitazione funzionale, l'etoricoxib ha mostrato di essere almeno parimenti efficace come i più potenti farmaci antinfiammatori che comunemente vengono utilizzati per il controllo delle poussées¹¹⁻¹⁴.

L'efficacia antidolorifica dell'etoricoxib è stata anche provata in condizioni di dolore acuto di grado severo come quello post-operatorio (etoricoxib non ha l'indicazione per il dolore post-operatorio) dopo chirurgia protesica di anca e ginocchio; in questi pazienti la somministrazione di 120 mg di etoricoxib riduce del 35% la dose di oppioidi necessaria per sedare il dolore post-operatorio¹⁵.

La malattia artrosica, ed in particolare la gonartrosi, per le sue caratteristiche cliniche può richiedere delle terapie prolungate nel tempo per migliorare il dolore persistente e la limitazione funzionale. La scelta terapeutica deve pertanto tenere conto sia dell'efficacia sui target clinici

(dolore e flogosi) che del profilo di sicurezza del farmaco. Come principio generale deve valere la regola di somministrare il farmaco efficace clinicamente alla dose più bassa e per il più breve periodo di tempo.

I coxib, ed in particolare l'etoricoxib, per la spiccata selettività verso la Cox-2 presentano un rischio di eventi avversi gastro-intestinali molto basso.

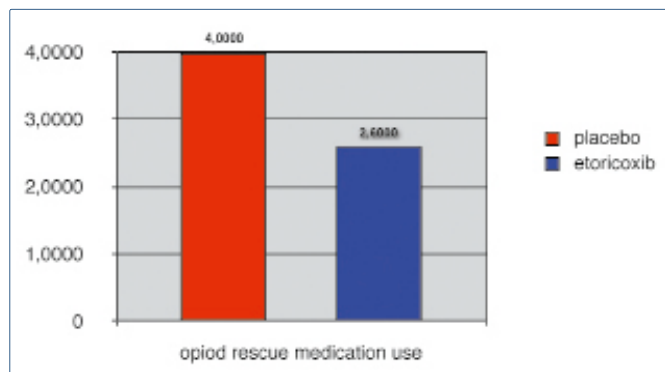
FANS E RISCHIO CARDIO-VASCOLARE

I FANS tradizionali, come ad esempio il diclofenac e l'ibuprofene, sono entrati in commercio molti anni fa in un periodo nel quale non erano richiesti da parte degli enti regolatori (ad es. la FDA) studi randomizzati controllati e robusti come quelli richiesti oggi. Pertanto alcuni eventi avversi, soprattutto quelli che si possono manifestare a carico del sistema cardio-vascolare con un trattamento prolungato, non erano stati evidenziati al momento della registrazione del farmaco.

Per quanto riguarda specificatamente i coxib, sono state formulate diverse ipotesi per spiegare l'associazione tra uso cronico e rischio CV. La più accreditata sostiene che l'effetto trombofilico sarebbe legato allo sbilanciamento tra fattori protrombotici e antitrombotici. L'inibizione della Cox-1 notoriamente conduce a una riduzione della produzione di Trombossano TXA-2, fattore pro-aggregante, che è di tipo permanente con l'uso di aspirina a bassi dosaggi, meno spiccato e transitorio con gli altri FANS. Questo è il motivo alla base del consolidato uso di aspirina quale antiaggregante piastrinico. La contemporanea inibizione della Cox-2 produce, tra gli altri effetti, anche una riduzione della produzione di prostaciclina, prodotta dall'endotelio dei vasi, ad azione vasodilatatrice ed antiaggregante piastrinica.

FIGURA 3.

Riduzione della dose di oppioidi necessaria per controllare il dolore acuto nei soggetti operati con protesi d'anca o ginocchio.



La selettività di inibizione della Cox-2, quindi, si accompagnerebbe a uno stato protrombotico legato al blocco della produzione di prostaciclina (COX2-dipendente), non adeguatamente controbilanciato dall'effetto antiaggregante piastrinico mediato dall'inibizione anche della COX-1 piastrinica, che invece si otterrebbe con alcuni FANS non selettivi. Va tuttavia ricordato che, mentre l'inibizione della COX-1 piastrinica assicurata dall'aspirina è quasi completa (> 95%), irreversibile e duratura, l'effetto dei FANS a questo livello è invece solo parziale e limitato nel tempo e pertanto privo di valore clinico.

Poiché anche i FANS tradizionali inibiscono la Cox-2, sono stati effettuati studi clinici al fine di valutare se presentavano gli stessi effetti negativi cardio-vascolari. In particolare, lo studio MEDAL, che ha coinvolto oltre 35.000 pazienti, ha fornito la prova definitiva che il rischio cardiovascolare trombotico nei pazienti trattati a lungo termine con un coxib (etoricoxib), è sovrapponibile a quello osservato nei pazienti trattati con FANS tradizionali (diclofenac) ¹⁶.

Anche l'uso del paracetamolo si associa a un significativo aumento del rischio di ipertensione arteriosa del tutto sovrapponibile a quello che accompagna l'uso dei FANS e coxib, come emerge dai risultati di uno studio clinico controllato contro placebo eseguito con questo end-point in pazienti coronaropatici. È pertanto da sottolineare, come concludono gli autori dello studio, che si devono avere nei confronti del paracetamolo gli stessi accorgimenti e attenzioni riservati agli altri FANS in particolare modo nei pazienti con coronaropatia ¹⁷.

Esiste un meccanismo competitivo tra i vari inibitori per la Cox-1, ciò significa che se si somministrano contemporaneamente due inibitori della Cox-1, ad esempio aspirina e ibuprofene, quest'ultimo può sopprimere l'effetto antiaggregante piastrinico della aspirina.

Per questo motivo nei pazienti che assumono aspirina a basso dosaggio come antiaggregante piastrinico la scelta antinfiammatoria più razionale è il coxib che agendo selettivamente sulla COX2 non interferisce con l'azione antiaggregante dell'ASA ¹⁸.

In conclusione, possiamo affermare che i FANS costituiscono farmaci di prima scelta nel trattamento della malattie dell'apparato locomotore a prevalente componente flogistica, a prevalente componente degenerativa e caratterizzate da significativo dolore. La terapia farmacologica antiflogistica/antidolorifica deve essere assunta per il minor tempo possibile in relazione al miglioramento del quadro clinico e della sintomatologia. La scelta del farmaco deve essere fatta in base ad un bilancio tra l'efficacia, in termini di controllo del quadro clinico e della sintomatologia dolorosa, e la sicurezza, come valutazione complessiva dell'impatto dei possibili eventi avversi.

Tra i FANS, i Coxib presentano indubbi vantaggi per efficacia e sicurezza gastro-intestinale.

Tra i coxib, l'etoricoxib, grazie alla massima selettività di inibizione della Cox-2, consente un ottimo controllo della flogosi e del dolore, con massima safety GI, rappresentando quindi una valida opzione terapeutica per il trattamento dei pazienti con patologie osteoarticolari.

Bibliografia

- Piccoliori G, Pecchioli S, Sessa E, et al. *Italian Pain reSearch: una ricerca osservazionale in Medicina Generale sulla gestione del dolore moderato-severo acuto e cronico*. SIMG 2009;(3):7-14.
- Summers MN, Haley WE, Reveille JD, et al. *Radiographic assessment and psychologic variables as predictors of pain and functional impairment in osteoarthritis of the knee or hip*. Arthritis Rheum 1988;31:204-9.
- Kis B, Snipes JA, Busija DW. *Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts, fictions, and uncertainties*. J Pharmacol Exp Ther 2005;315:1-7.
- Doherty M, Hawkey C, Goulder M, et al. *A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/ paracetamol in community-derived people with knee pain*. Ann Rheum Dis 2011;70:1534-41.
- Rahme E, Barkun A, Nedjar H, et al. *Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada*. Am J Gastroenterol 2008;103:872-82.
- Rostom A, Muir K, Dubé C, et al. *Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review*. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:818-28.
- Chan FK, Hung LC, Suen BY, et al. *Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis*. N Engl J Med 2002;347:2104-10.
- Chan FKL, Lanau 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.
- Dallob A, Hawkey CJ, Greenberg H, et al. *Characterization of Etoricoxib, a novel, selective COX2 inhibitor*. J Clin Pharmacol 2003;43:573-85.

- ¹⁰ Curtis SP, Bockow B, Fisher C, et al. *Etoricoxib in the treatment of osteoarthritis over 52-weeks: a double-blind, active-comparator controlled trial [NCT00242489]*. BMC Musculoskelet Disord 2005;6:5.
- ¹¹ Schumacher HR Jr, Boice JA, Daikh DI. *Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis*. BMJ 2002;324:1488-92.
- ¹² Rubin BR, Burton R, Navarra S. *Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: a randomized controlled trial*. Arthritis Rheum 2004;50:598-606.
- ¹³ Matsumoto AK, Melian A, Mandel DR, et al. *A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis*. J Rheumatol 2002;29:1623-30.
- ¹⁴ van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, et al. *Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fiftytwo-week, randomized, controlled study*. Arthritis Rheum 2005;52:1205-15.
- ¹⁵ Rasmussen GL, Malmstrom K, Bourne MH, et al. *Etoricoxib provides analgesic efficacy to patients after knee or hip replacement surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Anesth Analg 2005;101:1104-11.
- ¹⁶ Cannon CP, Curtis SP, Fitzgerald GA, et al. *MEDAL Steering Committee: Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison*. Lancet 2006;368:1771-81.
- ¹⁷ Patrono C, Baigent C. *Low-dose aspirin, coxibs, and other NSAIDs: a clinical mosaic emerges*. Mol Interv 2009;9:31-9.
- ¹⁸ Sudano I, Flammer AJ, Périat D, et al. *Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease*. Circulation 2010;122:1789-96.