



Diego Fornasari¹ (foto)
Federico Alberto Grassi²

¹ Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano; ² Scuola di Specializzazione in Ortopedia e Traumatologia, Università degli Studi del Piemonte Orientale "A. Avogadro"; SC di Ortopedia e Traumatologia, AOU "Maggiore della Carità", Novara

Indirizzo per la corrispondenza:

Diego Fornasari

Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale,
Università degli Studi di Milano

E-mail: diego.fornasari@unimi.it

Il ruolo del dexibuprofene nel trattamento del dolore osteoarticolare: aspetti farmacologici e clinici

The role of dexibuprofen in the treatment of osteoarthritis: pharmacological and clinical aspects

Riassunto

Un'indagine epidemiologica condotta in diversi paesi europei ha evidenziato che nella popolazione adulta l'apparato muscolo-scheletrico è di gran lunga la localizzazione più comune di dolore, sia esso conseguente a eventi traumatici che a patologie di tipo cronico. La presenza di questo disturbo si traduce spesso in una disabilità rilevante, con la compromissione parziale o completa di semplici attività quotidiane quali dormire, lavorare o guidare. L'artrosi presenta peculiarità specifiche a seconda del distretto colpito, ma è in generale una malattia degenerativa cronica in cui si sovrappongono episodi ricorrenti di infiammazione, che sono causa di accessi dolorosi acuti e rappresentano un meccanismo lesivo addizionale per l'articolazione. In queste fasi la somministrazione di FANS è essenziale. Alcuni FANS, in particolare quelli appartenenti alla famiglia degli acidi arilpropionici come l'ibuprofene, sono utilizzati in forma racemica, cioè come miscela dei due enantiomeri R(-) e S(+), sebbene numerosi studi farmacologici abbiano dimostrato che la gran parte, se non tutte, le proprietà farmacologiche risiedono in uno solo dei due enantiomeri. È questo il caso del dexibuprofene, l'enantiomero S(+)- dell'ibuprofene. Nel presente articolo descriveremo le caratteristiche farmacologiche del dexibuprofene e i vantaggi del suo impiego terapeutico nel dolore osteoarticolare.

Parole chiave: FANS, dexibuprofene, dolore osteoarticolare

Summary

An epidemiological survey conducted in several European countries has shown that in the adult population the musculoskeletal system is by far the most common location of pain, whether it is due to traumatic events or chronic diseases. The presence of this disorder often results in a significant disability, with partial or complete impairment of simple daily activities such as sleeping, working or driving. Osteoarthritis has specific peculiarities depending on the affected anatomical district, but it is generally a chronic degenerative disease in which recurring episodes of inflammation overlap, which are the cause of acute painful accesses and represent an additional injurious mechanism for the joint. In these phases the administration of NSAIDs is essential. Some NSAIDs, particularly those belonging to the family of arylpropionic acids such as ibuprofen, are used in a racemic form, i.e. as a mixture of the two enantiomers R(-) and S(+), although numerous pharmacological studies have shown that most, if not all, the pharmacological properties reside in only one of the two enantiomers. This is the case of dexibuprofen, the S(+)- enantiomer of ibuprofen. In this article we will describe the pharmacological characteristics of dexibuprofen and the advantages of its therapeutic use in osteoarthritis pain.

Key words: NSAIDs, dexibuprofen, osteoarthritis pain

Introduzione

Il dolore, nelle sue molteplici modalità di presentazione, affligge l'uomo da sempre. Il significato finalistico di questo sintomo è l'invio di un segnale d'allarme, un avviso ai centri corticali sull'azione dannosa o pericolosa esercitata da un agente nocivo esterno o interno. Una definizione più ampia, come quella fornita dall'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore, descrive il dolore come "un'esperienza sensitiva ed emotiva spiacevole, associata a un effettivo o potenziale danno tissutale, o comunque descritta come tale" ¹.

Nel corso dei secoli, il progresso scientifico e le trasformazioni socioculturali hanno modificato in modo profondo la percezione e l'interpretazione del dolore da parte dell'individuo. Nel mondo occidentale non sono più accettabili credenze fatalistiche in base alle quali il dolore è un evento inevitabile da sopportare con rassegnazione. La necessità di una terapia analgesica efficace è oggi un concetto universalmente accettato, non solo per garantire una migliore qualità di vita per i pazienti, ma anche per evitare che il sintomo dolore evolva verso una vera e propria malattia.

Un'indagine epidemiologica condotta in diversi paesi europei ha evidenziato che nella popolazione adulta l'apparato muscolo-scheletrico è di gran lunga la localizzazione più comune di dolore, sia esso conseguente a eventi traumatici che a patologie di tipo cronico ². La presenza di questo disturbo si traduce spesso in una disabilità rilevante, con la compromissione parziale o completa di semplici attività quotidiane quali dormire, lavorare o guidare.

La patologia degenerativa articolare è la causa più frequente di dolore a carico dell'apparato locomotore, ma vi sono molte altre malattie osteoarticolari o miotendinee di comune osservazione che si accompagnano a una sintomatologia algica acuta o cronica più o meno intensa. In questo ampio spettro di condizioni anatomo-cliniche, la scelta della terapia farmacologica deve essere quanto più mirata possibile per garantire la massima efficacia con il minimo rischio di effetti indesiderati.

Per quanto riguarda l'artrosi, si è assistito nel corso degli ultimi 15 anni a un significativo cambio di indirizzo delle linee guida terapeutiche delle principali Società Scientifiche nazionali e internazionali specializzate in questo campo. Fino al 2008 l'OARSI (Società Internazionale per la Ricerca sulla Osteoartrosi) ha considerato il paracetamolo come farmaco di prima scelta per il controllo del dolore artrosico. Successivamente questo ruolo è stato messo in discussione, fino ad arrivare al 2014, quando i FANS sono stati indicati come farmaci più appropriati per la terapia farmacologica della gonartrosi ³.

L'artrosi presenta peculiarità specifiche a seconda del distretto colpito, ma è in generale una malattia degenerativa cronica in cui si sovrappongono episodi ricorren-

ti di infiammazione, che sono causa di accessi dolorosi acuti e rappresentano un meccanismo lesivo addizionale per l'articolazione. In queste fasi la somministrazione dei FANS è più utile rispetto a quella del paracetamolo o degli analgesici oppiacei, che risultano utili come adiuvanti nel controllo del dolore da artrosi.

Nonostante il comune meccanismo d'azione, i FANS comprendono un'ampia gamma di composti, tra di loro eterogenei per struttura chimica e proprietà farmacologiche. Se si esclude il progenitore acido acetilsalicilico, ormai più che centenario, la storia moderna dei FANS inizia negli anni Sessanta per proseguire fino a oggi. I farmaci a disposizione di medici e pazienti si sono moltiplicati, ma soprattutto sono stati caratterizzati alcuni meccanismi d'azione specifici dei singoli FANS, migliorandone l'impiego in campo clinico. In questo articolo l'attenzione si focalizza sul dexibuprofene, di cui vengono analizzate le proprietà e le potenzialità terapeutiche nella patologia osteoarticolare.

Basi fisiopatologiche del dolore infiammatorio

Il dolore, nella sua forma nocicettiva acuta, è essenzialmente un fenomeno fisiologico preposto a segnalare agli individui l'esposizione, o la possibile esposizione, a forme di energia ad alta intensità che li possano danneggiare, con particolare riferimento all'energia meccanica (l'impatto con un corpo in movimento), l'energia termica (troppo caldo troppo freddo), l'energia chimica (pH acido o basico). Il dolore patologico, nelle sue diverse forme, acuta, persistente e cronica, si connota per un aspetto fondamentale: l'alterazione di una o più regole della nocicezione fisiologica. Tali alterazioni identificano i meccanismi patogenetici del dolore patologico.

Una rapida modificazione delle strutture neurali si verifica nel dolore infiammatorio acuto e, soprattutto, cronico in cui i neuroni nocicettivi a livello dei terminali periferici abbassano la loro soglia di attivazione e aumentano la loro eccitabilità. Questo fenomeno è noto come sensibilizzazione periferica ed è principalmente il risultato della fosforilazione di numerose molecole coinvolte perifericamente nel processamento degli stimoli dolorosi, tra cui il trasduttore TRPV1 e il canale del sodio voltaggio-dipendente Nav 1.8. In seguito a fosforilazione, TRPV1 si attiva a 37°C, invece che a 43°C, e Nav 1.8 diminuisce la durata del suo periodo refrattario, aprendosi più frequentemente e consentendo la conduzione di potenziali d'azione ad alta frequenza. La fosforilazione di questi substrati è la conseguenza dell'attivazione di diverse chinasi da parte di agenti sensibilizzanti che operano attraverso i propri recettori di membrana, con particolare riferimento

alle prostaglandine e alle citochine, rilasciate dalle cellule infiammatorie che infiltrano il tessuto infiammato (Fig. 1). Quindi, il dolore evocato da stimoli generalmente non algogeni (allodinia) o addirittura il dolore spontaneo che accompagnano l'infiammazione sono l'espressione di una riduzione o dell'abolizione della soglia di stimolazione del nocicettore, causate dalla presenza degli agenti sensibilizzanti. Il ruolo fondamentale dei FANS nel trattamento del dolore infiammatorio è proprio da ricondursi

primariamente a questa attività periferica di ripristino della soglia nocicettiva, attraverso l'inibizione della sintesi delle prostaglandine, che sono tra le più importanti sostanze sensibilizzanti periferiche.

Una seconda modificazione funzionale della via nocicettiva che caratterizza il dolore patologico è la sensibilizzazione spinale. La sinapsi tra il neurone nocicettivo e il neurone spinotalamico è principalmente glutammatergica. Nel dolore nocicettivo acuto, fisiologico, il glutam-

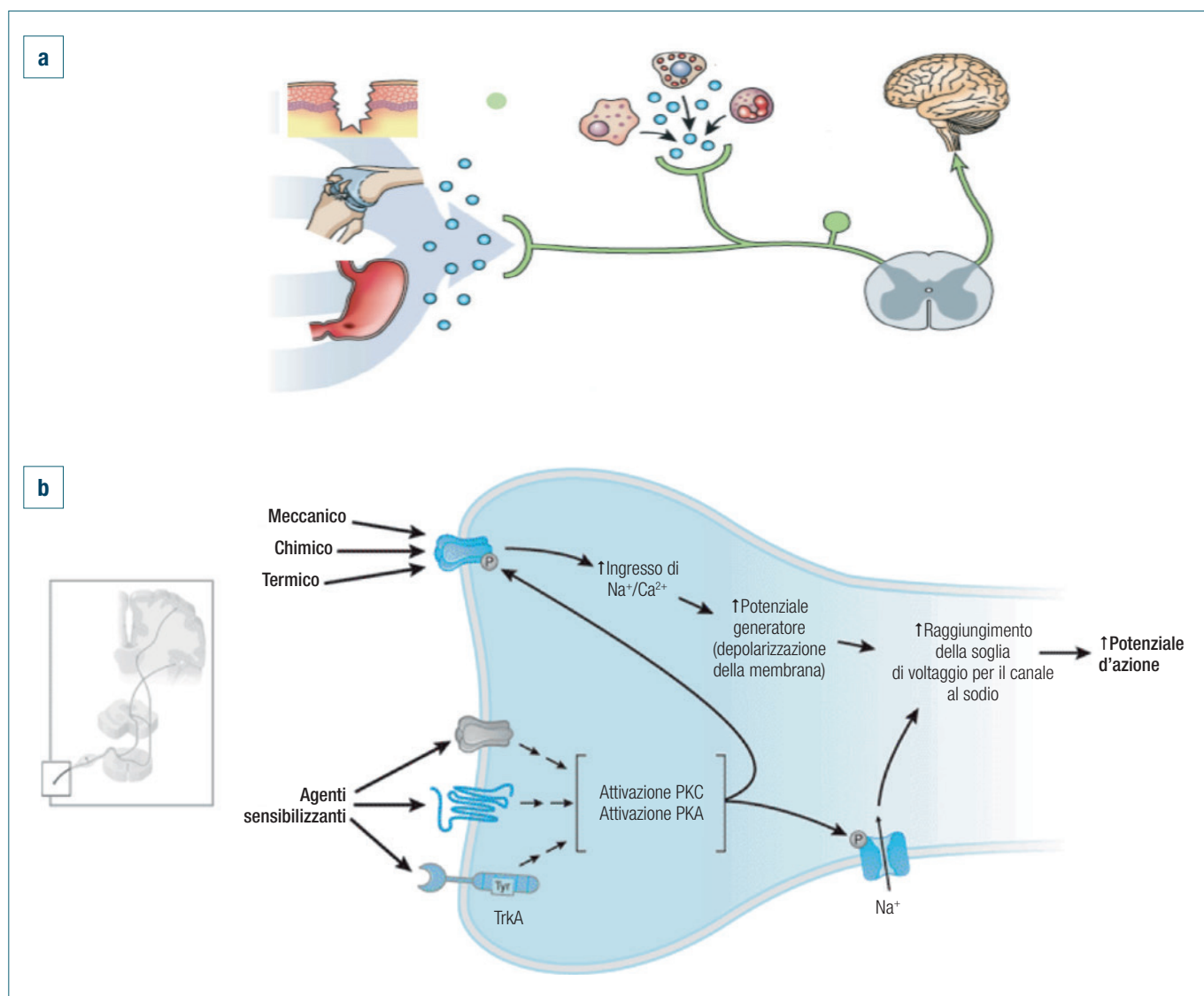


Figura 1. Sensibilizzazione periferica. A) Indipendentemente dal tessuto periferico, il dolore infiammatorio è il risultato dell'abbassamento della soglia di attivazione del neurone nocicettivo, con comparsa di dolore evocato da stimoli innocui (allodinia), o dolore spontaneo. B) Meccanismi molecolari e cellulari della sensibilizzazione periferica. Gli agenti sensibilizzanti attraverso i loro recettori attivano chinasi che fosforilando specifici substrati (canali, proteine transduttrici), ne modificano l'attività. Tra le principali sostanze sensibilizzanti vi sono le prostaglandine liberate dalle cellule infiammatorie in seguito all'attività delle COX.

mato si lega principalmente ai recettori AMPA, che sono canali ionici ligando-dipendenti, altamente permeabili agli ioni sodio che, a loro volta depolarizzano i neuroni di secondo ordine innescando il treno di potenziali d'azione che raggiungeranno il talamo. Nel dolore infiammatorio vi è un massivo rilascio di glutammato nella sinapsi spinale, come conseguenza dell'enorme numero di stimoli provenienti dalla periferia, con una depolarizzazione post-

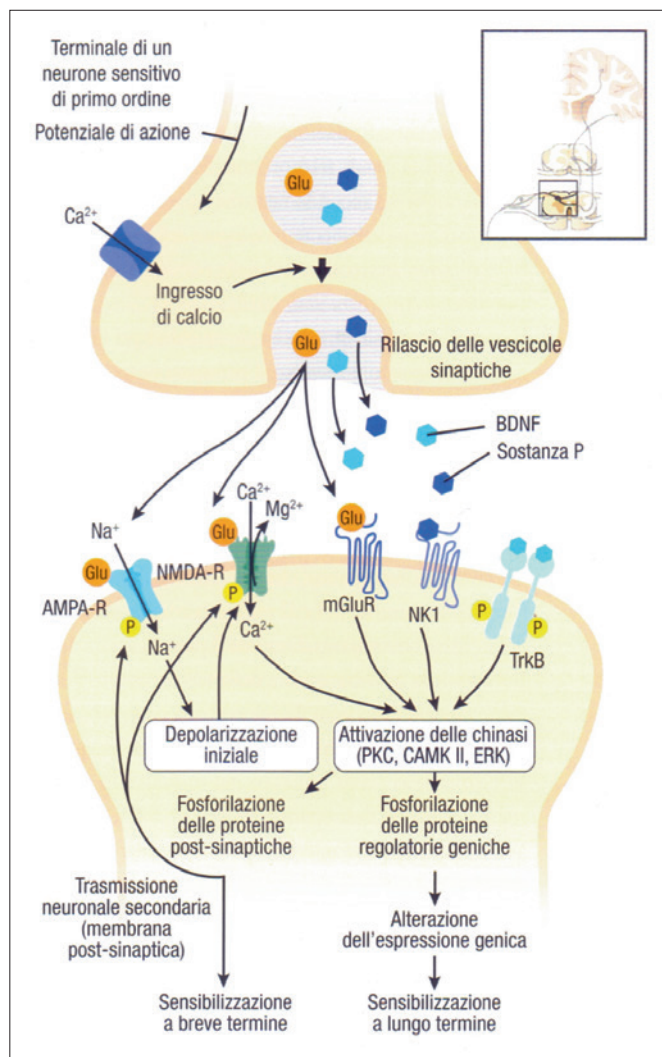


Figura 2. Sensibilizzazione spinale. L'attivazione dei recettori NMDA rappresenta un momento essenziale nei fenomeni di sensibilizzazione centrale. L'abbondante presenza di ioni calcio che entrano attraverso il recettore fungono da secondi messaggeri, attivando chinasi che modificano le caratteristiche funzionali del neurone spino-talamico e ne abbassano la soglia. In questi processi vi è anche la partecipazione delle prostaglandine prodotte dai neuroni o dagli astrociti e dalla microglia, che attraverso i loro recettori, non mostrati in figura, potenziano la trasmissione sinaptica.

sinaptica maggiore. Questa depolarizzazione persistente rimuove il blocco voltaggio-dipendente da Mg^{2+} dei recettori NMDA, l'altra classe di recettori del glutammato espressi nei neuroni di II ordine, i quali sono estremamente permeabili agli ioni calcio. L'attivazione del recettore NMDA è un passo essenziale nella sensibilizzazione centrale, fenomeno che accompagna sempre il dolore cronico, in cui il neurone spino-talamico abbassa la sua soglia di attivazione e conduce più facilmente gli stimoli nocicettivi. Infatti il calcio, comportandosi da secondo messaggero e attivando alcune chinasi, partecipa a fenomeni di rimodellamento patologico della sinapsi e del neurone spino-talamico (Fig. 2). Nel dolore patologico, e nel dolore persistente e cronico in particolare, la sinapsi spinale rappresenta un bersaglio farmacologico essenziale per ridurre la trasmissione nocicettiva e limitare i fenomeni di plasticità sinaptica che peggiorano lo stato doloroso⁴. Alcuni FANS, tra cui l'ibuprofene, attraversano la barriera ematoencefalica raggiungendo la sinapsi spinale e interferendo con alcuni dei meccanismi di sensibilizzazione centrale.

Breve storia del dexibuprofene

L'ibuprofene è probabilmente uno dei farmaci di maggior successo al mondo per il trattamento del dolore lieve-moderato e per varie condizioni infiammatorie.

Dopo la sua scoperta, nel 1961, l'ibuprofene entra nella pratica clinica nel 1969, nel Regno Unito, dove viene approvato per il trattamento dell'artrite reumatoide.

Nel 1974 è introdotto negli Stati Uniti e successivamente in tutto il resto del mondo. Grazie al suo eccellente profilo di sicurezza negli anni '80 diventa uno dei principali farmaci da banco nel Regno Unito e negli Stati Uniti. È proprio in questi anni che si apre un dibattito farmacologico circa l'utilizzo della miscela racemica o del singolo enantiomero, che conduce nel 1994 all'immissione in commercio negli Stati Uniti del dexibuprofene, l'S(+)-enantiomero che detiene la gran parte delle proprietà farmacologiche attribuite alla miscela racemica (Fig. 3).

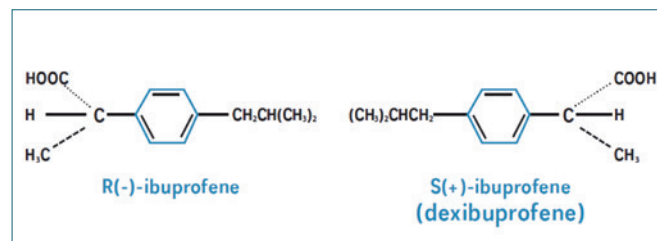


Figura 3. Struttura dei due enantiomeri che costituiscono la miscela racemica di ibuprofene.

Farmacocinetica del dexibuprofene

Assorbimento

L'ibuprofene, come altri acidi arilpropionici, è assorbito completamente e rapidamente attraverso un meccanismo passivo che sfrutta il gradiente protonico, nel tratto gastroenterico superiore. Il picco di concentrazione viene raggiunto 1-2 ore dalla somministrazione orale. Non si ritiene che vi sia una qualche selettività nell'assorbimento gastro-intestinale dei due enantiomeri ⁵.

Distribuzione

Nella circolazione sistemica l'ibuprofene è legato al 99% alle proteine plasmatiche, con particolare riferimento all'albumina. I due enantiomeri si legano all'albumina con affinità diverse. Il dexibuprofene ha un'affinità ridotta di circa 3 volte e pertanto la sua quota libera, che è quella che si distribuisce ai tessuti, è maggiore. Questo è alla base della sua migliore penetrazione nel liquido sinoviale, circa il doppio rispetto all'enantiomero R(-), dove svolge il suo effetto farmacologico principale ⁵.

Distribuzione nel liquido sinoviale

L'ibuprofene tende ad accumularsi nel liquido sinoviale generando un plateau di concentrazione che dura tra le 2 e le 6 ore, ben oltre il picco di concentrazione plasmatica ⁶. In uno studio è stata quantitativamente analizzata la cinetica dell'ibuprofene nel liquido sinoviale in pazienti affetti da artrite reumatoide. Il picco di concentrazione per entrambi gli enantiomeri nel liquido sinoviale veniva raggiunto dopo il picco plasmatico e durava molto a lungo ⁷. Questa caratteristica spiega perché, anche se l'emivita plasmatica dell'ibuprofene è rapida rispetto agli altri FANS, l'ibuprofene svolge la sua attività farmacologica fino a 12 ore dopo la somministrazione. Il dexibuprofene penetra più rapidamente e maggiormente nel liquido sinoviale rispetto all'altro enantiomero ⁸. Considerando la differente attività sulle COX, che verrà discussa successivamente, la quasi totalità dell'effetto antinfiammatorio e analgesico periferico svolto dalla miscela racemica è da ascrivere al dexibuprofene.

Distribuzione nel liquido cerebrospinale

Un'altra sede di distribuzione di rilevante farmacologica è rappresentata dal liquido cerebrospinale. Dopo 1 ora e mezza da una singola somministrazione orale la concentrazione dei due enantiomeri nel liquor è superiore a quella plasmatica e si mantiene più alta per circa 8 ore ⁹. In considerazione degli effetti inibitori dell'ibuprofene sulla sensibilizzazione spinale, la persistenza del farmaco nel liquor contribuisce a spiegare, insieme alla persistenza nel liquido sinoviale, la lunga durata d'azione analge-

sica dell'ibuprofene, a dispetto della rapida emivita plasmatica. Non si apprezzano differenze di concentrazione tra i due enantiomeri, ma dati sperimentali chiaramente indicano che la somministrazione intratecale dell'enantiomero R(-) non ha alcun effetto analgesico, mentre il dexibuprofene ricapitola tutti gli effetti centrali della miscela racemica ¹⁰.

Metabolismo

Entrambi gli enantiomeri dell'ibuprofene subiscono un metabolismo di fase I, largamente determinato dai CYP450 2C8 e 2C9, con produzione di metaboliti idrossilati o carbossilati. Sia i metaboliti che gli enantiomeri ancora intatti subiscono un metabolismo di fase II, cioè vengono glucuronati. Recenti studi hanno dimostrato una preferenza dei meccanismi metabolici per gli enantiomeri S(+), con la conseguenza che il dexibuprofene è maggiormente metabolizzato rispetto all'enantiomero R(-) e la sua *clearance* orale è maggiore, cioè è eliminato più rapidamente ⁵. È opportuno ricordare che la breve emivita plasmatica dell'ibuprofene, 2-3 ore, è stata considerata il fattore determinante per la ridotta gastrolesività del farmaco rispetto agli altri FANS ¹¹.

Eliminazione

Circa il 70% dei metaboliti o degli enantiomeri non metabolizzati può essere recuperato nelle urine dopo 24 ore dalla somministrazione, suggerendo che la via renale è quella principale per l'eliminazione del farmaco. Non esiste nell'eliminazione alcuna preferenza tra i due enantiomeri ⁵.

Inversione chirale metabolica

L'inversione chirale metabolica è una caratteristica comune a tutti gli acidi arilpropionici. Essa consiste nella conversione dell'enantiomero R(-) nell'altro enantiomero S(+), attraverso l'azione di 3 distinti enzimi. Nel caso dell'ibuprofene l'inversione chirale è rigorosamente monodirezionale, e può verificarsi nell'epitelio intestinale, nel fegato o nel rene. La conversione in dexibuprofene interessa circa il 60% dell'enantiomero R(-), ma esiste un'ampia variabilità inter- e intra-individuale, con oscillazioni tra il 35 e l'85% ⁵. Tra i fattori che influenzano tale variabilità, lo stato di malattia, quali l'infezione, e l'assunzione di altri farmaci. È stato dimostrato che il dolore e il trauma chirurgico possono ridurre l'inversione chirale ¹² nello stesso individuo. Tutto questo depone per una maggiore variabilità nella risposta terapeutica da parte della miscela racemica rispetto al dexibuprofene. L'enantiomero R(-) subisce un ulteriore destino metabolico rispetto al dexibuprofene. Infatti l'inversione chirale prevede la formazione di un intermedio coenzima A R(-)-ibu-

profene che interferisce con il metabolismo dei lipidi, con la formazione di trigliceridi ibridi nei quali l'R(-)-ibuprofene ha preso il posto di un acido grasso⁵. Il significato farmacologico e tossicologico di questo fenomeno è sostanzialmente sconosciuto.

Farmacodinamica del dexibuprofene

Attività sulle ciclossigenasi

L'ibuprofene è un inibitore non selettivo delle COX, con una potenza inibitoria (ED50) comparabile per la COX-1 e per la COX-2.

L'ibuprofene è noto per essere uno dei FANS con ridotto rischio di lesioni del tratto gastro-enterico e rischio cardio-vascolare, se somministrato a dosaggi non superiori a 1200 mg/die. Questo eccellente profilo di sicurezza è correlato a una moderata potenza inibitoria sulla COX-1 (rischio gastro-intestinale) e sulla COX-2 (rischio cardio-vascolare), che rende l'ibuprofene un farmaco estremamente maneggevole. Tutta l'attività inibitoria sulle COX è dovuta all'enantiomero S(+), cioè al dexibuprofene, con nessun apprezzabile effetto dell'enantiomero R(-)¹³.

Tenendo in considerazione il fenomeno dell'inversione chirale, che è responsabile della trasformazione di circa il 50% dell'enantiomero R(-) in dexibuprofene, sul piano teorico si dovrebbe considerare un fattore di conversione di 0,75 nella somministrazione di dexibuprofene rispetto alla miscela racemica, cioè 1200 mg di ibuprofene sarebbero equivalenti sotto il profilo dell'inibizione delle COX a 900 mg di dexibuprofene. Tuttavia gli studi clinici che hanno direttamente comparato ibuprofene vs dexibuprofene hanno determinato un fattore di conversione di 0,5: 1200 mg di ibuprofene sono equivalenti a 600 mg di dexibuprofene. Una spiegazione per questo apparente conflitto tra dati teorici e dati reali potrebbe risiedere nella capacità dell'enantiomero R(-), contenuto nella miscela racemica, di interferire con l'attività farmacodinamica dell'enantiomero S(+), cioè del dexibuprofene. Studi *in vitro* hanno elegantemente dimostrato che tutta l'attività inibitoria sulle COX-1 e COX-2 è dovuta al dexibuprofene, senza alcuna attività ascrivibile all'enantiomero R(-). Tuttavia l'enantiomero R(-), quando presente nella miscela racemica, potrebbe inibire con meccanismo competitivo il legame del dexibuprofene alla COX-2, riducendone l'attività antinfiammatoria, senza interferire con l'attività sulla COX-1¹⁴.

Gli effetti inibitori del dexibuprofene sulle COX si esplicano sia a livello dei tessuti periferici infiammati, come le articolazioni, sia a livello della sinapsi spinale, dove le prostaglandine partecipano ad alcuni dei meccanismi respon-

sabili della sensibilizzazione spinale che molto influenza l'intensità e la durata del dolore.

Effetti farmacologici non dipendenti dalle COX

Alcuni studi sperimentali hanno messo in luce la possibilità che l'ibuprofene possa svolgere la sua attività analgesica a livello spinale attraverso meccanismi che non prevedono l'inibizione delle COX. Tra questi, la possibilità che l'ibuprofene interferisca con la produzione di NO o che possa potenziare il tono endocannabinoide attraverso l'inibizione del metabolismo dell'anandamide¹⁵. A livello periferico, l'attività antinfiammatoria dell'ibuprofene, e principalmente del dexibuprofene, contribuisce a contenere i danni strutturali che lo stress ossidativo esercita sulle strutture articolari, attraverso il controllo dell'infiammazione. L'acido ialuronico è un componente essenziale, oltre che della matrice extracellulare, del liquido sinoviale, al quale conferisce le proprietà visco-elastiche necessarie alla funzionalità articolare. Tali proprietà dipendono tuttavia dalla presenza di acido ialuronico altamente polimerizzato, cioè ad alto peso molecolare, e si perdono progressivamente con la sua depolimerizzazione o frammentazione. La frammentazione dell'acido ialuronico, e pertanto la perdita delle proprietà visco-elastiche del liquido sinoviale, è una caratteristica comune dei processi infiammatori osteoarticolari ed è probabilmente correlata allo stress ossidativo¹⁶. Infatti, le specie reattive dell'ossigeno (ROS), che aumentano nel corso dei processi infiammatori, sono in grado di reagire direttamente con l'acido ialuronico provocandone la frammentazione. In uno studio *in vitro*, acellulare, l'ibuprofene sembrerebbe avere un effetto inibitorio diretto sulla degradazione dell'acido ialuronico, probabilmente attraverso un'attività di *scavenger* di radicali liberi¹⁷, cioè attraverso il sequestro dei ROS. In questo caso non esiste selettività enantiomerica in quanto entrambi gli enantiomeri possiedono simile attività protettiva sulla frammentazione dell'acido ialuronico, anche se, per la migliore penetrazione sinoviale, sarebbe plausibile immaginare un maggiore effetto del dexibuprofene (Fig. 4).

L'iniezione intrarticolare di acido ialuronico è un diffuso approccio terapeutico al trattamento dell'osteoartrosi di anca e di ginocchio, sebbene la sua efficacia sia oggetto di un dibattito ancora non risolto. La possibilità di combinare un trattamento sistemico con dexibuprofene con un trattamento intrarticolare di acido ialuronico sembra essere potenzialmente vantaggiosa, poiché il dexibuprofene potrebbe inibire la frammentazione dell'acido ialuronico, prolungandone gli effetti sulla funzionalità articolare. Uno studio pilota per esplorare questa possibilità è già stato condotto, con risultati incoraggianti¹⁸.

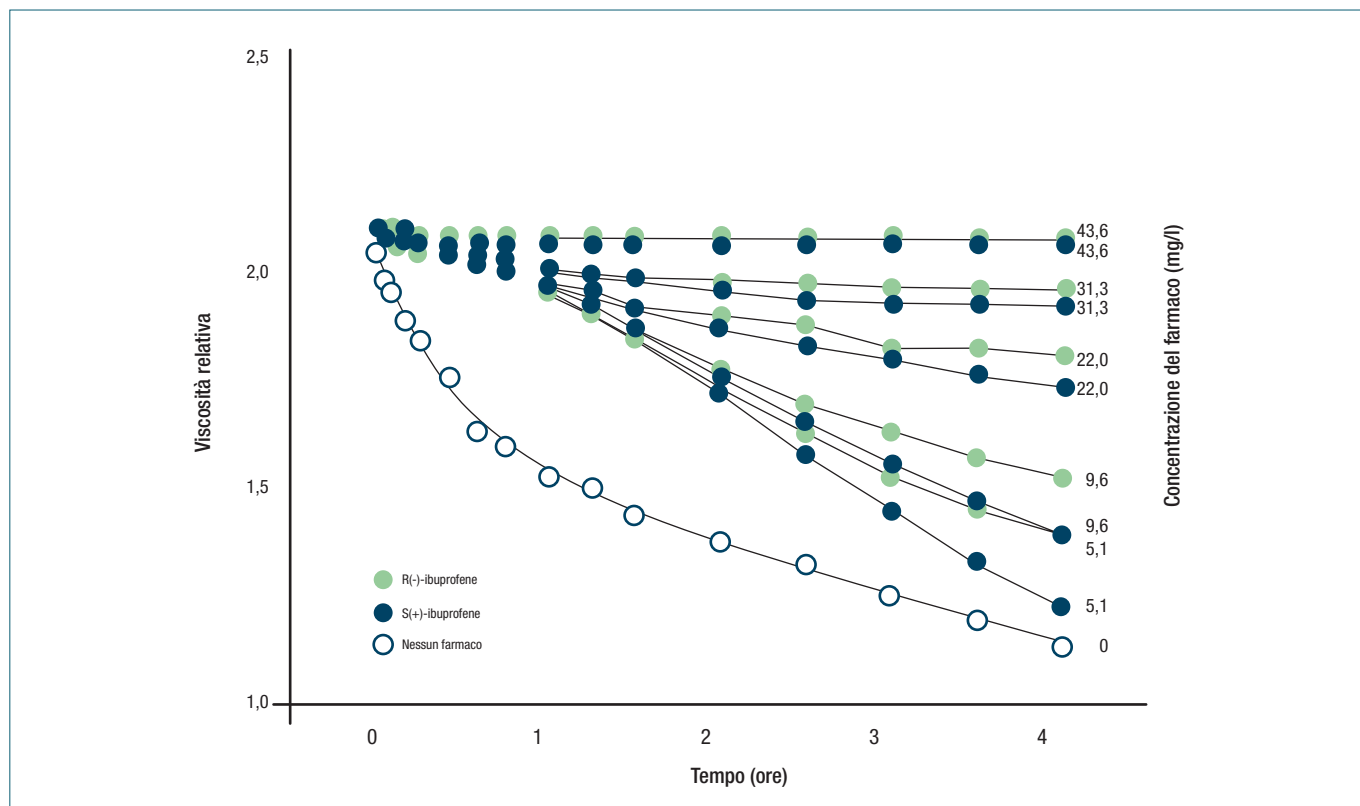


Figura 4. Attività di inibizione della degradazione dell'acido ialuronico da parte del dexibuprofene (S(+)-ibuprofene) e R(-)-ibuprofene (da Soltés et al., 2001¹⁷, mod.).

Studi clinici sul dexibuprofene

A seguito dell'immissione in commercio nel 1994 negli Stati Uniti, numerosi trial clinici si sono succeduti per valutare sicurezza ed efficacia di dexibuprofene, spesso in comparazione con altri FANS. Dal 1994 al 2003, 31 studi clinici, di cui 19 in GCP (*Good Clinical Practice*, entrata in vigore nel 1996), e 6 studi di sorveglianza post-marketing studiavano dexibuprofene in più di 12.000 pazienti, confermandone efficacia e sicurezza in diverse condizioni patologiche¹⁹. Studi più recenti hanno comparato direttamente dexibuprofene vs ibuprofene, dimostrando che il dexibuprofene possiede un'efficacia pari al doppio della dose di miscela racemica (Fig. 5)²⁰. In uno studio multicentrico, randomizzato, controllato su pazienti con osteoartrosi del ginocchio e dell'anca si poteva dimostrare la non inferiorità di efficacia del dexibuprofene, con un migliore profilo di tollerabilità gastroenterica²¹.

In uno studio a disegno *cross-over* completo, doppio cieco, randomizzato, sul dolore viscerale come conseguenza di dismenorrea primaria, si dimostrava il rapido effetto analgesico dose-dipendente del dexibuprofene, che era

almeno equivalente a quello di una dose doppia di ibuprofene, con un simile profilo di tollerabilità²².

Conclusioni

Il dexibuprofene, ai dosaggi disponibili in Italia, è un farmaco efficace nel trattamento del dolore osteoarticolare lieve-moderato, ma può essere impiegato con medesimi risultati in un ampio spettro di condizioni dolorose su base infiammatoria. La sua efficacia è sostenuta da un profilo farmacocinetico eccellente che garantisce un rapido assorbimento e una distribuzione nel liquido sinoviale e nel liquido cerebro-spinale, le due sedi dove le prostaglandine si rendono protagoniste dei fenomeni di sensibilizzazione periferica e centrale, alla base della fisiopatologia del dolore infiammatorio osteoarticolare. L'emivita del dexibuprofene in questi distretti è molto più lunga di quella che si osserva nel plasma, rendendo conto di due aspetti farmacologici di enorme importanza: la ridotta emivita plasmatica limita gli effetti inibitori sulle COX a livello gastrico ed endoteliale, contribuendo al profilo di sicurezza del farmaco; la persistenza nel liquido sinoviale e nel liquido cerebro-spinale

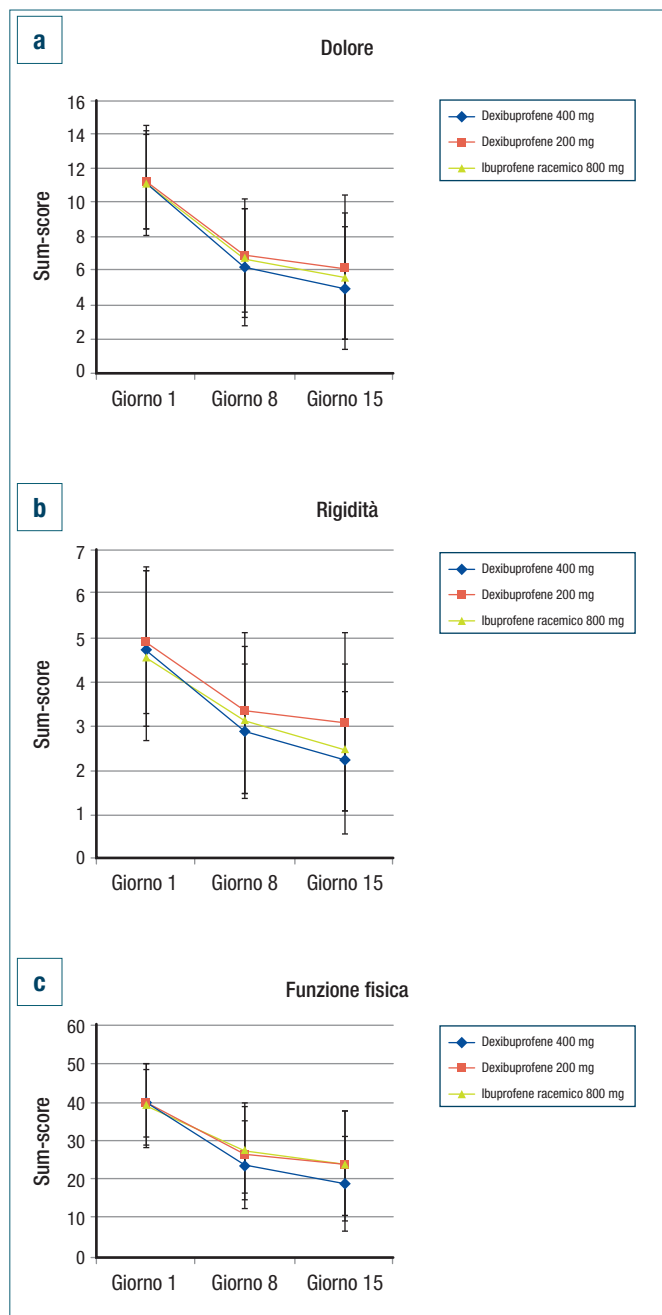


Figura 5. Risposta di 178 pazienti affetti da artrosi dell'anca al trattamento con dexibuprofene (200 o 400 mg) o con ibuprofene (800 mg), secondo la scala WOMAC OA. A: dolore. B: rigidità C: funzione fisica (da Mayrhofer, 2001²⁰, mod.).

prolunga fino a 12 ore l'effetto farmacologico di un'unica somministrazione di farmaco, ben oltre quanto atteso dall'emivita plasmatica. Oltre agli aspetti farmacocinetici, contribuiscono alla sicurezza del dexibuprofene anche gli aspetti farmacodinamici: il dexibuprofene ha una modera-

ta potenza di inibizione sulle COX-1 e COX-2 e questo è alla base del suo ottimo profilo di sicurezza. Accumulandosi però nelle sedi dove l'inibizione delle COX è richiesta, conserva un ottimo profilo di efficacia.

Non esistono studi clinici di superiorità che comparino dexibuprofene e ibuprofene. Alcune considerazioni farmacologiche in favore del dexibuprofene possono però essere fatte:

- tutta l'attività farmacologica risiede nel dexibuprofene, ma entrambi gli enantiomeri sono metabolizzati a livello epatico. L'enantiomero R(-) costituirebbe pertanto un inutile carico metabolico con un potenziale aumento del rischio di interazioni farmacologiche per il coinvolgimento del CYP450 2C8, che è l'enzima principalmente responsabile del metabolismo dell'enantiomero R(-);
- il dexibuprofene non interferisce con il metabolismo dei trigliceridi;
- esiste la possibilità che l'enantiomero R(-) interferisca con l'azione del dexibuprofene sulla COX-2, riducendo gli effetti analgesici e antinfiammatori.

Ulteriori studi sono richiesti per confermare se queste inferenze farmacologiche abbiano un significato nella pratica clinica.

Bibliografia

- 1 Merskey H, Albe Fessard D, Bonica JJ, et al. *Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy.* Pain 1979;6:249-52.
- 2 Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. *Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment.* Eur J Pain 2006;10:287-333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009.
- 3 McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. *OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis.* Osteoarthritis Cartilage 2014;22:363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
- 4 Fornasari D. *Pain mechanisms in patients with chronic pain.* Clin Drug Investig 2012;32(Suppl 1):45-52. doi: 10.2165/11630070-000000000-00000.
- 5 Hao H, Wang G, Sun J. *Enantioselective pharmacokinetics of ibuprofen and involved mechanisms.* Drug Metab Rev 2005;37:215-34. doi: 10.1081/DMR-200047999.
- 6 Rainsford KD. *Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety.* Inflammopharmacology 2009;17:275-342. doi: 10.1007/s10787-009-0016-x.
- 7 Day RO, Williams KM, Graham GG, et al. *Stereoselective disposition of ibuprofen enantiomers in synovial fluid.* Clin Pharmacol Ther 1988;43:480-7. doi: 10.1038/clpt.1988.62.
- 8 Seideman P, Lohrer F, Graham G, et al. *The stereoselective disposition of the enantiomers of ibuprofen in blood, blister*

- and synovial fluid. *Br J Clin Pharmacol* 1994;38:221-7. doi: 10.1111/j.1365-2125.1994.tb04345.x.
- ⁹ Bannwarth B, Lopicque F, Pehourcq F, et al. *Stereoselective disposition of ibuprofen enantiomers in human cerebrospinal fluid*. *Br J Clin Pharmacol* 1995;40:266-9. doi: 10.1111/j.1365-2125.1995.tb05783.x.
- ¹⁰ Malmberg AB, Yaksh TL. *Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat*. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;263:136-46.
- ¹¹ Henry D, McGettigan P. *Epidemiology overview of gastrointestinal and renal toxicity of NSAIDs*. *Int J Clin Pract Suppl* 2003;(135):43-9.
- ¹² Jamali F, Kunz-Dober CM. *Pain-mediated altered absorption and metabolism of ibuprofen: an explanation for decreased serum enantiomer concentration after dental surgery*. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:391-6. doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00902.x.
- ¹³ Evans AM. *Comparative pharmacology of S(+)-ibuprofen and (RS)-ibuprofen*. *Clin Rheumatol* 2001;20(Suppl 1):S9-14.
- ¹⁴ Neupert W, Brugger R, Euchenhofer C, et al. *Effects of ibuprofen enantiomers and its coenzyme A thioesters on human prostaglandin endoperoxide synthases*. *Br J Pharmacol* 1997;122:487-92. doi: 10.1038/sj.bjp.0701415.
- ¹⁵ Rodger IW. *Analgesic targets: today and tomorrow*. *Inflammopharmacol* 2009;17:151-61. doi: 10.1007/s10787-009-0006-z.
- ¹⁶ Sokolove J, Lepus CM. *Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations*. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2013;5:77-94. doi: 10.1177/1759720X12467868.
- ¹⁷ Soltés L, Lath D, Mendichi R, et al. *Radical degradation of high molecular weight hyaluronan: inhibition of the reaction by ibuprofen enantiomers*. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2001;23:65-71.
- ¹⁸ Vulpiani MC, Caccia D, Pascali S, et al. *The role of dexibuprofen in the hyaluronic acid infiltration treatment for knee osteoarthritis*. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2015;41:392-9.
- ¹⁹ Kaehler ST, Phleps W, Hesse E. *Dexibuprofen: pharmacology, therapeutic uses and safety*. *Inflammopharmacology* 2003;11:371-83. doi: 10.1163/156856003322699555.
- ²⁰ Mayrhofer F. *Efficacy and long-term safety of dexibuprofen [S(+)-ibuprofen]: a short-term efficacy study in patients with osteoarthritis of the hip and a 1-year tolerability study in patients with rheumatic disorders*. *Clin Rheumatol* 2001;20 (Suppl 1):S22-9. doi: 10.1007/BF03342664.
- ²¹ Zamani O, Böttcher E, Rieger JD, et al. *Comparison of safety, efficacy and tolerability of dexibuprofen and ibuprofen in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee*. *Wien Klin Wochenschr* 2014;126:368-75. doi: 10.1007/s00508-014-0544-2.
- ²² Kollenz C, Phleps W, Kaehler ST. *ADIDAC trial: analgesia with dexibuprofen versus ibuprofen in patients suffering from primary dysmenorrhea: a crossover trial*. *Gynecol Obstet Invest* 2009;67:25-31. doi: 10.1159/000158648.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.