

ANALGESICI, FANS TRADIZIONALI E COXIB NEL DOLORE REUMATICO

Luigi Di Matteo , Direttore U.O.C. di Reumatologia, Pescara

FANS e COXIB: chi sono?

La molecola antireumatica più conosciuta è certamente l'aspirina, ma non tutti sanno che la categoria di farmaci cui appartiene, i Fans (**Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei**), è la più utilizzata al mondo: ben il 5% del totale di medicinali consumati sul pianeta. Si tratta di una grande famiglia di molecole utili sia nella lotta all'infiammazione che al dolore, anche se in quest'ultimo ambito ai Fans si affiancano gli analgesici puri. Una nuova generazione di molecole ad azione antinfiammatoria e analgesica è rappresentata oggi dai Coxib. Il loro utilizzo fu per la prima volta propugnato da un **Consensus conference (parere scientifico sottoscritto dai maggiori esperti del settore)**, voluto dalla SIR (Società Italiana di Reumatologia), che nel 2003 li propose per la terapia farmacologica dell'osteoartrosi, malattia degenerativa delle ossa, per tempi lunghi. Gli esperti in quel documento raccomandavano **di utilizzare preferibilmente i Coxib per diverse ragioni, non ultimo la maggior tollerabilità generale rispetto ai Fans**. Successivamente la comunità scientifica internazionale ha ridimensionato questo atteggiamento, che era inizialmente condiviso, sulla base delle risultanze di studi controllati che ne evidenziavano rischi soprattutto nei trattamenti prolungati, come quelli programmati per l'osteoartrosi.

Alcuni aspetti farmacologici dei Coxib erano sicuramente affascinanti: addirittura si ipotizzava potessero ridurre l'incidenza del cancro al colon. Ma due effetti indesiderati ridimensionarono gli entusiasmi degli esperti:

I Coxib avevano un evidente effetto sodioritentivo, quindi generavano talora edemi e ipertensione e, attraverso un'azione inibitoria sulla produzione della prostaciclina, vasodilatatore presente nel nostro organismo, potevano avere riflessi poco rassicuranti sull'apparato cardiovascolare. Così se i Fans tradizionali suscitavano timori per il sistema gastrointestinale o renale, i Coxib di prima generazione alzavano la soglia di attenzione degli studiosi sull'apparato cardiovascolare. Ciò nonostante la famiglia dei Coxib si fosse nel frattempo arricchita di nuove molecole: ai tradizionali celecoxib e rofecoxib, (coxib di prima generazione) si erano aggiunti etoricoxib, valdecoxib, lumiracoxib, (coxib di seconda generazione), ma di questi il valdecoxib fu subito sottratto al mercato per effetti collaterali cutanei.

COME E QUANDO UTILIZZARLI

Sulla base di queste premesse le principali autorità regolatorie del farmaco, l'FDA statunitense, l'EMA europea, nel febbraio 2005 hanno emanato alcune raccomandazioni sull'utilizzo dei Coxib, ma hanno ribadito che sia i Fans "tradizionali" che i Coxib, rappresentano, di fatto, nella pratica clinica, la scelta terapeutica più utilizzata nel trattamento del dolore e del dolore reumatico in particolare. Questi farmaci agiscono in maniera pronta ed efficace sia nel controllo del dolore che dell'infiammazione. Sono diverse le malattie che ne possono richiedere l'impiego: la gotta, l'artrosi, l'artrite in fase flogistica, la lombosciatalgia etc.. Gli esperti sottolineano come oggi esistano numerose molecole, ognuna provvista di un meccanismo di azione specifico contro dolore e infiammazione, sì che il medico dispone di un tale arsenale farmacologico che gli consente di centrare con estrema precisione l'obiettivo terapeutico: egli può ritagliare la terapia sul singolo paziente come un "sarto fa per un vestito su misura". Questa precisione terapeutica risulta particolarmente vantaggiosa nei trattamenti prolungati di malattie come l'artrite reumatoide o la spondilite anchilosante ove la durata della cura espone maggiormente agli effetti collaterali. L'introduzione dei Coxib ha certamente rappresentato un'ulteriore opzione terapeutica. In ogni caso esiste l'obbligo etico di informare il paziente sui diversi effetti collaterali che l'utilizzo dei fans può comportare. Da ciò si comprende come sia assolutamente necessario consultare il medico prima di iniziare a fare uso di Fans. I tempi e le modalità di somministrazione devono essere sempre concordate e monitorate dal medico di fiducia.

"Le raccomandazioni dell'FDA e dell'EMA formulate nel 2005, sollecitano il medico a utilizzare estrema trasparenza nei confronti del paziente per quanto attiene ai rischi derivanti dall'utilizzo dei Coxib. **Sugli effetti a carico del sistema cardiovascolare si è soffermata in particolare l'EMA, che ha ritenuto che i coxib, siano controindicati nei pazienti con malattia cardiaca o stroke. Inoltre la stessa autorità europea del farmaco ha sottolineato come l'uso dell'etoricoxib debba prevedere una specifica controindicazione nei pazienti con ipertensione non stabilizzata e che comunque nei pazienti a rischio cardiovascolare – ipertensione, dislipidemia, diabete, fumo - o con vasculopatia periferica, questo farmaco vada utilizzato sotto stretto controllo, consigliando le dosi più basse e i tempi di cura più brevi.** I medici dovranno sorvegliare attentamente il rischio vascolare dei pazienti che trattano con i coxib e nel contempo differenziare per ciascun Coxib quanto questo rischio, connesso ai meccanismi

di azione intrinseci alla singola molecola, sia più o meno elevato e formulare una avveduta previsione del rischio vascolare globale. **Il rischio cardiovascolare appare essere comunque correlato alla dose utilizzata, oltre che ai tempi di cura.** Se, per esempio, per il celecoxib nello Studio ACP (Adenoma Prevention With Celecoxib) il rischio vascolare era più elevato a dosi di 400 mg/die e ancor più a 800 mg/die, in altri studi esso era pari ai fans tradizionali se utilizzato a 200 mg/die, dose d'altra parte comunemente utilizzata nella pratica clinica corrente”.

D'altra parte le stesse autorità regolatorie ritenevano di estendere anche ai fans tradizionali le stesse raccomandazioni formulate per i coxib e richiedevano (2006) alle case farmaceutiche produttrici di fornire una adeguata documentazione circa il rischio cardiovascolare dei fans tradizionali da loro prodotti.

Le raccomandazioni sull'uso dei Coxib, poi esteso ai Fans tradizionali, nasceva da una evidenza clinica scaturita da uno studio, lo studio Aprove, strutturato per la prevenzione del cancro al colon. In esso il **rofecoxib, una delle molecole della classe dei coxib, incrementava il rischio cardiovascolare dopo il 18° mese di utilizzo e veniva perciò ritirato dal mercato dalla casa produttrice. Dopo questo evento si è innescato un ampio dibattito sul rischio vascolare connesso all'uso dei Coxib, dibattito esteso poi ai Fans tradizionali. Garcia Rodriguez, famoso farmacologo ed epidemiologo, sulla base dei 20 studi più qualificati degli ultimi anni, dimostrava che tra i Fans tradizionali solo l'aspirina a basse dosi riduceva il rischio vascolare del, ma che i Fans tradizionali non avevano alcun effetto benefico sul rischio vascolare. Anzi, Graham, autore statunitense, sempre nel 2004 analizzò il rischio vascolare dei Fans tradizionali e dei Coxib e arrivò a concludere che l'ibuprofene aumentava il rischio vascolare** come il naprossene e tutti i Fans tradizionali considerati.

Altro cruccio della comunità scientifica era l'effetto negativo di questi farmaci sulla parete gastrointestinale ed in particolare dei Fans tradizionali. L'uso contemporaneo dell'aspirina a basse, dosi utilizzata per la protezione del rischio aterotrombotico, e fans tradizionali, era da evitarsi, perché il rischio di sanguinamento gastrointestinale aumentava di otto volte,.

Altri studi confermavano i dati allarmanti dello studio ARAMIS condotto negli USA nel 1998, che aveva drammaticamente evidenziato come in un anno, per uso di Fans tradizionali, oltre 100mila pazienti erano stati ricoverati per emorragie gastrointestinali e oltre 15mila avevano perso la vita. Una serie di studi venivano inoltre prodotti per analizzare l'aspetto della gastrolesività dei Coxib, da soli o associati ad ASA. Essi concludevano che l'associazione di coxib con aspirina era meglio tollerata di quanto non lo

fosse quella di un Fans tradizionale con ASA, anche se le differenze statistiche tra le due associazioni non erano spiccate.

Infine maturava la convinzione che si doveva sempre considerare una diversa specificità, efficacia e tollerabilità per ogni singola molecola della classe dei Coxib.

LA CURA DEL DOLORE: TERAPIA MIRATA

Sapere di che tipo di dolore si soffre e quale ne sia la causa è il primo stadio per poter parlare di corretta terapia antidolorifica. **Il dolore, come scrive l' International Society of Pain, è “una sensazione personale spiacevole associata ad un danno tissutale attuale o potenziale o descritta in termini di tale danno”, per cui esso va affrontato come tale e considerato caso a sé per ogni singolo paziente. Oggi il dolore è considerato dalla Joint Commission on Accreditation of Health Organizations (JCAHO) il quinto segno vitale dopo frequenza cardiaca, pressione sanguigna, temperatura, frequenza respiratoria.**

Il trattamento del dolore reumatico prevede l'impiego di farmaci antiinfiammatori non steroidei e di farmaci analgesici centrali. **L'uso preferenziale dei fans o degli analgesici va definito sulla scorta del tipo di dolore di cui si soffre e della causa che ne è a monte ma in generale l'uso degli uni, i Fans, non preclude l'uso dei secondi, gli analgesici centrali. I Fans sono sempre indicati nelle sindromi dolorose delle strutture muscoloscheletriche quando queste siano flogosate, infiammate. In questi casi gli analgesici puri, naturali o sintetici, vanno utilizzati in forma complementare per potenziare l'effetto antidolorifico dei Fans.**

Nei trattamenti prolungati con Fans, in una malattia come l'Artrite Reumatoide (AR), quando il controllo del dolore non è ottimale, l'aggiunta per alcune settimane di un' analgesico centrale è opportuno.

Nel nostro paese l'uso degli analgesici è ancora limitato: non oltre il 5% contro il 30-40% della Gran Bretagna e della Francia. Questo per pregiudizi che ancora imperano. L'analgesico puro, a esempio, appare come un farmaco “minore”, “eccessivo”, morfino simile. Per molti, poi, i Fans agiscono più dell'analgesico puro sia sulla malattia che sul dolore in sé e per sé. E, infine, la pressione commerciale sui Fans è maggiore. Barriere all'utilizzo degli analgesici puri permangono tra i pazienti, tra istituzioni e professionisti: ciò è il vero freno allo sviluppo delle cure palliative in Italia. Se i pazienti hanno timore nel tempo di arrivare a una vera e propria “dipendenza” da

questi farmaci, i medici **continuano a credere erroneamente che terapie con questi farmaci abbrevino la vita e diano dipendenza, oltre a causare deficit delle funzioni cognitive e depressione respiratoria.**

Per questo è importante tornare a sottolineare che con dosaggi adeguati di analgesici il livello cognitivo e di reattività dei soggetti rimane tale da permettere persino la guida, anzi, l'analgesia determina un chiaro miglioramento funzionale e psicologico. La protezione data dagli analgesici, attraverso il controllo del dolore di elevata intensità e del dolore cronico, consente una vita più lunga e di migliore qualità.

EFFETTI COLLATERALI

I Fans, le cui proprietà farmacologiche sono di indiscussa efficacia, vanno consumati sotto il più stretto controllo medico atteggiamento questo, tra l'altro, suggerito per ogni tipo di farmaco. Non bisogna dimenticare, infatti, che la gastrolesività, la capacità di danneggiare la parete gastrica, **è uno dei cosiddetti "effetti collaterali". Qualche motivo in più per informare il nostro medico che avremmo intenzione di prendere Fans:**

- **incidenza di ulcere gastriche nel 15% dei pazienti che fanno uso cronico, prolungato nel tempo, di Fans**
- **incidenza di ulcere duodenali nel 5%,**
- **incidenza di complicanze gravi, sanguinamento, perforazione o occlusione intestinale, nel 2%,**
- **esito fatale in non pochi casi**