

NIMESULIDE NEL TRATTAMENTO DELL'ARTROSI

NIMESULIDE IN THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

Mauro Bianchi

*Dipartimento di Farmacologia, Chemioterapia e Tossicologia medica
Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano*

Marco Brogginì

*Ambulatorio di Reumatologia e Malattie Metaboliche dell'Osso
Azienda Ospedaliera Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese*

RIASSUNTO

L'artrosi è la malattia articolare più diffusa nella popolazione mondiale. E' responsabile di un alto costo sociale e della comparsa di dolore e disabilità grave, soprattutto negli anziani. I principali obiettivi della terapia farmacologica dell'artrosi consistono nella riduzione del dolore e dell'infiammazione, nel favorire il mantenimento di un certo grado di mobilità e nel contrastare la progressione della malattia, riducendo la degradazione della cartilagine articolare. La gravità della sintomatologia dolorosa richiede frequentemente l'impiego di antinfiammatori non steroidei (FANS). Senza questi farmaci, molti pazienti con artrosi sintomatica non potrebbero ricevere un trattamento realmente efficace. In base a un'ampia esperienza internazionale, nimesulide si configura come un FANS dotato di elevata efficacia analgesica e di altre proprietà favorevoli per la terapia di patologie articolari. Negli ultimi anni sono stati effettuati numerosi studi comparativi per valutare gli effetti di questo farmaco in pazienti con artrosi. Lo scopo di questa rassegna consiste nel considerare le principali caratteristiche dell'artrosi e nel mettere in evidenza il ruolo della nimesulide come farmaco particolarmente affidabile per il trattamento di questa patologia.

Parole chiave

Dolore articolare, nimesulide, FANS, artrosi

SUMMARY

Osteoarthritis (OA) is the most common joint disorder among the world's population. It is costly and a major cause of pain and disability, especially in the elderly.

The main aims of pharmacotherapy for OA are to provide pain relief, reduce inflammation, maintain movement and to positively affect the natural course of this disease by reducing the degradation of joint cartilage.

The severity of pain often prompts treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which are commonly used. Many patients with symptomatic OA cannot manage without them.

World-wide experience with nimesulide confirms that it is a NSAID with good analgesic efficacy and a number of pharmacological properties that may result particularly favourable in the treatment of joint diseases. In the last few years several controlled studies have been done in order to investigate its effects in patients with OA.

The objective of this review is to deal with some aspects concerning the main features of OA and to point out the role of nimesulide as a drug particularly effective in the treatment of this disease.

Key words

Joint pain, nimesulide, NSAIDs, osteoarthritis

INTRODUZIONE

L'artrosi è una malattia che interessa una parte assai numerosa della popolazione mondiale.¹⁻³ E' stato recentemente riportato che la maggior parte delle persone di età superiore ai 55 anni presenta segni radiografici di artrosi.⁴ Per quanto riguarda il nostro Paese, è stato stimato che circa 5 milioni di persone soffrono di artrosi sintomatica (del ginocchio, della mano o dell'anca).⁵

Dal punto di vista eziopatogenetico il processo artrosico origina dalla perdita dell'equilibrio fisiologico tra fenomeni catabolici e riparativi a livello della cartilagine.⁶ In seguito, si verifica il coinvolgimento dell'osso subcondrale, della membrana sinoviale e della muscolatura, con la comparsa di un vero e proprio scompenso articolare.

Di regola, al danno anatomico-funzionale, si sovrappone lo sviluppo di un fenomeno infiammatorio più o meno intenso; per questo motivo l'entità della sintomatologia non è sempre correlabile con il grado di alterazione svelato dall'esame radiologico.^{4,7} Per meglio comprendere il ruolo dell'infiammazione nella patogenesi dell'artrosi, è necessario tenere presente che la cartilagine articolare non è una struttura inerte irrimediabilmente destinata all'usura meccanica con il passare del tempo.

E' noto da tempo che essa non svolge una semplice funzione di rivestimento e che la sua integrità è indispensabile per ammortizzare lo stress meccanico sui capi ossei, distribuire correttamente il carico articolare e favorire lo scorrimento delle superfici articolari. Solo negli ultimi anni, però, è stato chiaramente dimostrato che si tratta di un

tessuto metabolicamente attivo e soggetto a un rimodellamento continuo.⁸⁻¹⁰

All'interno della cartilagine articolare sono riconoscibili una componente cellulare rappresentata dai condrociti e una matrice extracellulare formata da collagene, acido ialuronico e proteoglicani.

I condrociti hanno un ruolo fondamentale nella sintesi e nella degradazione della matrice.¹¹ In condizioni fisiologiche, questi due processi sono in equilibrio tra loro, mentre in caso di artrosi si verifica una prevalenza dei fenomeni degradativi.

Questi ultimi dipendono dalla produzione eccessiva rispetto alle reali esigenze metaboliche del tessuto cartilagineo di enzimi ad attività proteasica, quali le metalloproteasi (MMP) e le serinproteasi (Tabella 1). L'attività delle MMP è regolata in senso positivo dalle serinproteasi e in senso inibitorio da altri enzimi genericamente indicati come TIMP (*Tissue Inhibitors of Metalloproteinases*).

Dalla degradazione cartilaginea all'infiammazione sinoviale

Alla distruzione della matrice extracellulare operata dalle MMP liberate dai condrociti consegue il rilascio di frammenti cartilaginei nel liquido sinoviale.

Tali detriti vengono fagocitati da cellule della sinovia, le quali reagiscono sintetizzando citochine e altre sostanze pro-infiammatorie.¹² A loro volta, questi mediatori inducono l'espressione di cicloossigenasi-2 (COX-2) e di ossido nitrico sintasi (NOs) all'interno dei condrociti.^{13,14}

E' stato evidenziato che la PGE₂ prodotta in grande quantità per l'azione enzimatica della COX-2, oltre a perpetuare la flogosi, può provocare fenomeni di apoptosi nei condrociti articolari.¹⁵

In definitiva, quindi, nella patogenesi dell'artrosi è identificabile un evento iniziale costituito dalla degradazione enzimatica della matrice cartilaginea, cui fa seguito l'attivazione di fenome-

Tabella 1
Le tre grandi famiglie di enzimi prodotti dai condrociti

Metalloproteasi (Collagenasi, Stromalisina o MMP-3, etc.)

Serinproteasi (Attivatore urochinasi del plasminogeno, uPA)
(Attivatore tissutale del plasminogeno, tPA)

TIMP (*Tissue Inhibitors of Metalloproteinases*)

ni infiammatori che interessano la membrana sinoviale e che amplificano i processi degradativi (Figura 1).

Nimesulide e dolore artrosico

Sul piano clinico l'artrosi si manifesta con dolore, limitazione funzionale e deformità articolare. Il dolore è senza dubbio il sintomo principale. Nella maggior parte dei casi, esso insorge in maniera graduale, peggiora in seguito al movimento articolare e diminuisce con il riposo. Inizialmente, è più accentuato all'inizio del movimento e nelle ore serali. Con il passare del tempo e l'aggravarsi della patologia il dolore aumenta di intensità, tende a divenire persistente e a manifestarsi anche di notte. Dal punto di vista fisiopatologico, si tratta di un dolore misto e multifattoriale. Misto perché, nella maggior parte dei casi, a una componente somatica legata all'interessamento dell'osso subcondrale e della sinovia, si aggiunge un'alterazione della trasmissione nervosa periferica per un abbassamento della soglia di attivazione dei nocicettori.¹⁶ Multifattoriale perché alla genesi del dolore contribuiscono fattori di natura diversa (Tabella 2). E' chiaro che ciascuno di essi non partecipa in modo isolato e che le alterazioni di tipo fisico favoriscono quelle biochimiche e viceversa.

L'impiego di nimesulide per trattare il dolore in pazienti affetti da artrosi si fonda su solide basi sperimentali e cliniche. Due studi condotti agli inizi degli anni Novanta hanno individuato in 200 milligrammi al giorno per via orale (100 mg ogni 12 ore) la posologia ottimale in questo specifico ambito terapeutico.^{17,18} A questo dosaggio, nimesulide si è dimostrata

Figura 1
Rappresentazione schematica della patogenesi dell'artrosi

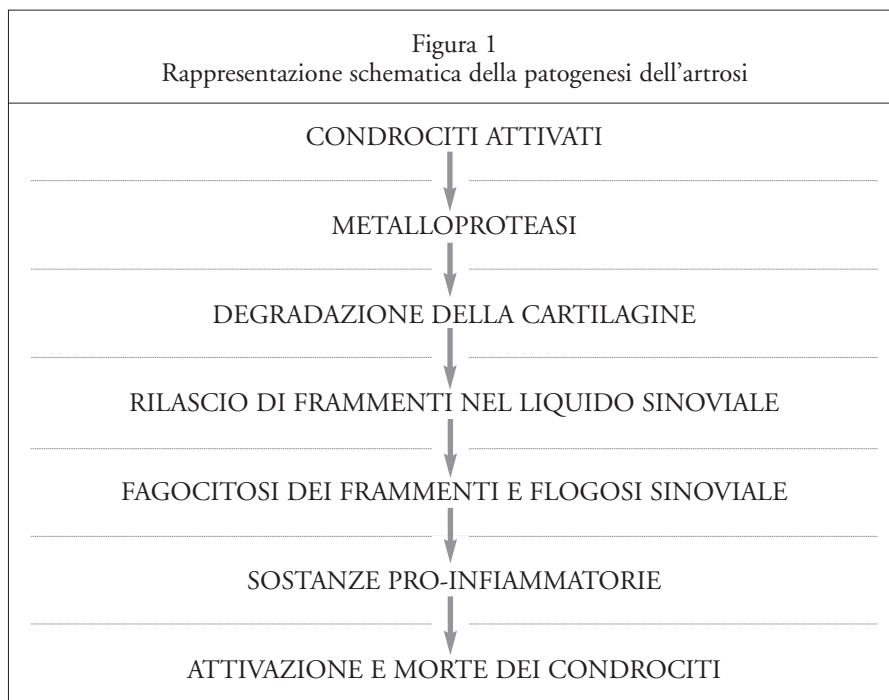


Tabella 2
Fattori meccanici e chimici responsabili del dolore artrosico

<i>Fattori meccanici</i>	<i>Fattori chimici</i>
Compressione da parte di osteofiti	Mediatori liberati dai condrociti e dalla sinovia
Iper tono muscolare	Edema dell'osso subcondrale con ischemia secondaria
Uso improprio dell'articolazione colpita	Cristalli e detriti → Flogosi

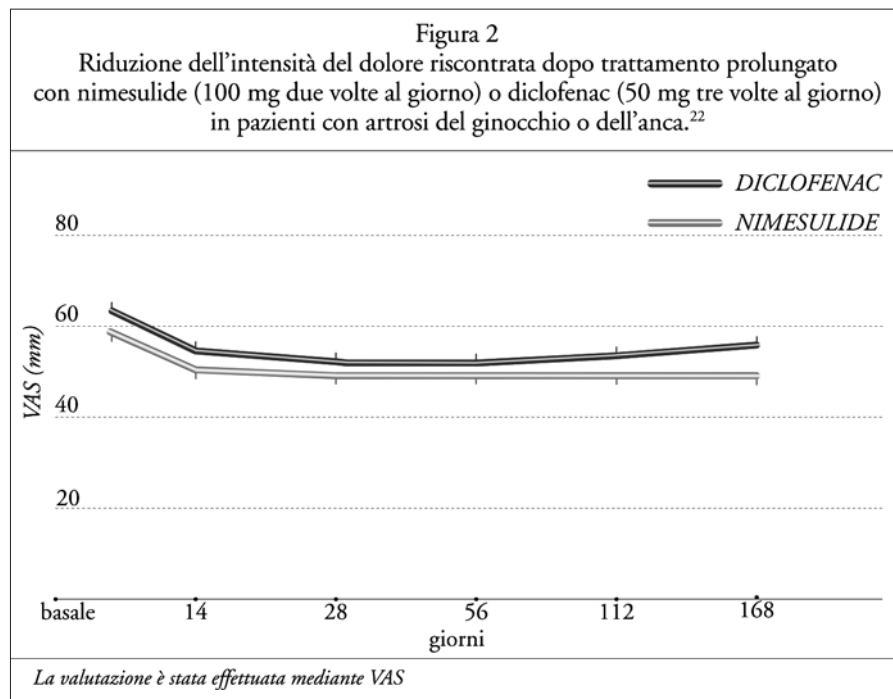
significativamente superiore al placebo nel ridurre il dolore (sia a riposo sia al movimento) e la rigidità mattutina.¹⁹ Per quanto riguarda il confronto con altre molecole della stessa classe, una meta-analisi ha evidenziato che nimesulide (200 mg/die per due settimane) è almeno altrettanto efficace di FANS quali il diclofenac, il naprossene, il ketoprofene e il piroxicam.²⁰ In questa sede è possibile analizzare soltanto alcuni dei molti dati a nostra disposizione. Innanzitutto, vale la pena di ricordare i risultati ottenuti da Gui-Xin in 123 pazienti con artrosi del ginocchio.²¹

Dopo 7 e 21 giorni di trattamento nimesulide (100 mg x 2) è stata giudicata più efficace e meglio tollerata rispetto a diclofenac (50 mg x 3) sia da parte dei medici sia dai pazienti. Huskisson e coll. hanno condotto uno studio multicentrico, in doppio cieco per gruppi paralleli, su 279 pazienti con artrosi del ginocchio o dell'anca.²² L'ipotesi in base alla quale era stato allestito il protocollo sperimentale, e cioè che la somministrazione prolungata di nimesulide (200 mg/die) fosse in grado di garantire un beneficio antalgico sovrapponibile a quello prodotto dal trattamento con diclofenac a pieno dosaggio, ha trovato sicura conferma (Figura 2). Tuttavia, è importante notare che la percentuale di pazienti con effetti collaterali a carico del tratto gastroenterico è risultata significativamente inferiore nel gruppo trattato con nimesulide rispetto a quella riscontrata nel gruppo trattato con il farmaco di riferimento (36,3% e 47,2%, rispettivamente). Questi dati confermano e ampliano quanto riportato l'anno precedente da un gruppo portoghese,

che aveva considerato in modo particolare la presenza di lesioni gastriche dopo un mese di terapia con nimesulide o diclofenac.²³ Kriegel e coll. hanno confrontato l'efficacia e la tollerabilità di nimesulide (100 mg al mattino e alla sera) e di naprossene (250 mg al mattino e 500 mg alla sera) in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, cui hanno preso parte 370 pazienti con artrosi del ginocchio o dell'anca.²⁴ Le valutazioni effettuate mediante VAS, WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) e misurazione dell'indice funzionale di Lequesne a partire da due settimane dall'inizio della terapia e fino alla conclusione dei 12 mesi di trattamento documentano un analogo miglioramento sintomatologico nei due gruppi in esame. In riferi-

mento alla tollerabilità gastroenterica, gli autori hanno segnalato una percentuale sensibilmente inferiore di effetti collaterali in corso di trattamento con nimesulide (77 casi, pari al 47,5%) rispetto al gruppo trattato con il farmaco di confronto (96 casi, pari al 54,5%).

Gli autori di uno studio controllato in doppio cieco su 49 pazienti con artrosi del ginocchio hanno rilevato alcune differenze non trascurabili dopo terapia con nimesulide (200 mg/die) e piroxicam (20 mg/die). Infatti, dopo 8 settimane dall'inizio del trattamento, la capacità funzionale è risultata migliorata nel 72,2% dei pazienti del gruppo nimesulide e nel 44,4% di quelli che avevano ricevuto il FANS di confronto. Dopo 24 settimane le percentuali sono state del 100% e del 66,7%, rispettivamente.



Dolori gastrici si sono manifestati in 4 pazienti trattati con nimesulide e in 12 pazienti trattati con piroxicam.²⁵ Più recentemente, l'efficacia di nimesulide nel trattamento del dolore da artrosi del ginocchio in fase acuta è stata confrontata con quella di celecoxib in uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco.²⁶

L'intensità del dolore è stata misurata mediante scala dell'analogo visivo (VAS) in condizioni basali e dopo 15, 30, 60, 120 e 180 minuti dall'assunzione orale di una compressa di nimesulide o celecoxib.

L'azione analgesica di nimesulide si è rivelata decisamente superiore a quella dell'altro FANS considerato. Inoltre, è opportuno sottolineare che soltanto nei pazienti trattati con nimesulide i valori di VAS sono risultati significativamente inferiori a quelli basali già dopo 15 e 30 minuti dall'assunzione del farmaco (Figura 3). Dopo tre ore, la percentuale di pazienti nei quali è stata riscontrata una riduzione dell'intensità del dolore uguale o superiore al 50% rispetto al basale è risultata del 66,6% per nimesulide e del 16,6% per celecoxib. Questi risultati confermano la notevole rapidità dell'azione analgesica di nimesulide già osservata nel corso degli studi pre-clinici e in altri ambiti terapeutici.²⁷⁻²⁸

Nimesulide e cartilagine articolare

Le nuove scoperte sul ruolo cruciale svolto dagli enzimi prodotti dai condrociti nell'attivazione e nel controllo dei meccanismi che portano alla degradazione della cartilagine hanno indotto molti ricercatori a valutare le modificazioni di queste sostanze proteiche in seguito al trattamento con i

Figura 3
Variazioni della intensità del dolore (misurata mediante VAS) nelle tre ore successive alla somministrazione orale di nimesulide (100 mg) o celecoxib (200 mg) in pazienti con artrosi del ginocchio. Da Bianchi e Brogгинi, mod.²⁶

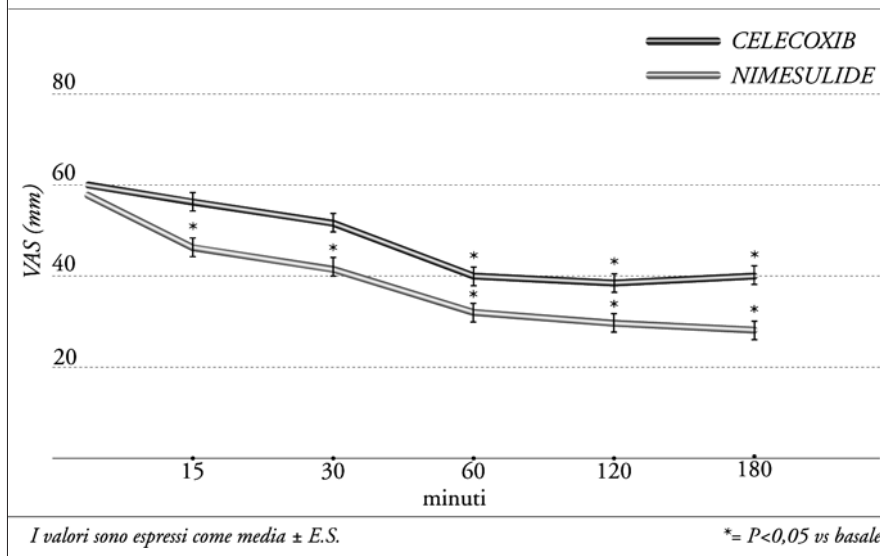


Tabella 3
Percentuale di inibizione dell'attività enzimatica dopo incubazione di collagenasi di tipo XI estratta da Clostridium hystolyticum con la stessa quantità (10 µM) di vari farmaci antinfiammatori e analgesici.³¹

Farmaco	Inibizione (%)
Nimesulide	91,9 ± 2,0
Meloxicam	40,6 ± 0,7
Piroxicam	35,0 ± 3,3
Sulindac	28,7 ± 5,2
Tolmetin	20,2 ± 2,7
Morfina	6,7 ± 6,6
Indometacina	5,6 ± 1,4
Paracetamolo	4,6 ± 5,6

I valori sono espressi come media ± D.S.

farmaci più utilizzati nella terapia dell'artrosi.

Le prime informazioni sugli effetti di nimesulide sono state fornite da Pelletier e coll.²⁹ Essi hanno evidenziato che, a concentrazioni terapeutiche, questo farmaco inibisce in modo significativo la sintesi dell'attivatore urochinasi (uPA) del plasminogeno in fibroblasti prelevati da pazienti con artrosi del ginocchio.

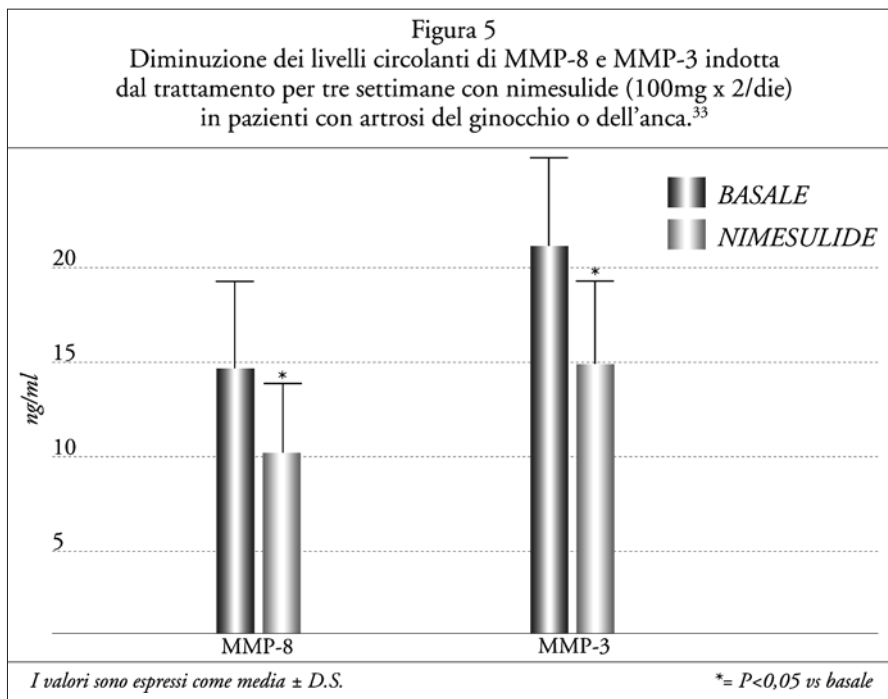
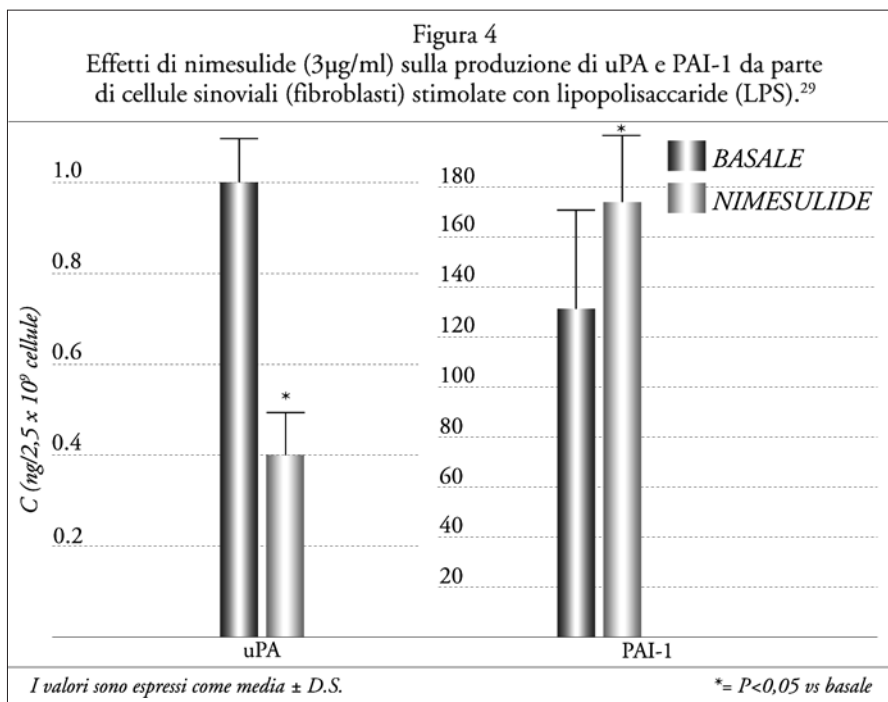
Al tempo stesso, nimesulide si è dimostrata capace di stimolare la produzione di PAI-1, un potente inibitore del sistema del plasminogeno e, quindi, della sintesi di metalloproteasi (Figura 4).

Studiando campioni di cartilagine umana artrosica gli stessi autori hanno osservato che nimesulide riduce la sintesi di stromalisina (MMP-3) e il rilascio di proteoglicani stimolato da interleuchina-1.³⁰

La considerevole efficacia di questo FANS nell'inibire l'azione enzimatica della collagenasi emerge dai dati ottenuti da Barracchini e coll.³¹ Sotto tale profilo, nimesulide si è rivelata chiaramente come il più potente fra tutti gli antinfiammatori e gli analgesici testati durante lo studio (Tabella 3).

A fronte dei risultati assai promettenti ottenuti negli studi in vitro, numerosi clinici hanno ritenuto di grande interesse valutare gli effetti di nimesulide sui livelli di metalloproteasi in soggetti artrosici.

Dopo somministrazione del farmaco per tre settimane a 20 pazienti con artrosi del ginocchio o dell'anca, Kullich e coll. hanno rilevato non solo un evidente miglioramento sintomatologico (variazione da 120 a 45 del punteggio globale del WOMAC), ma anche una diminuzione statistica-



mente significativa della concentrazione plasmatica di MMP-8 e di MMP-3, due tipi di collagenasi che agiscono in maniera sequenziale nel determinare la degradazione della cartilagine articolare (Figura 5).^{32,33} In accordo con questi dati, un recente studio condotto su 60 pazienti con artrosi generalizzata ha documentato un significativo decremento dei livelli plasmatici di MMP-3 dopo somministrazione di nimesulide alla dose di 200 milligrammi al giorno per tre settimane. È interessante notare che il trattamento con ibuprofene (1200 mg/die) è risultato associato a un incremento della concentrazione di questa metalloproteasi (da 29 ± 9 a 32 ± 11 ng/ml, media \pm DS).³⁴

Prima di concludere questo capitolo è opportuno accennare a quanto riportato da un gruppo di ricercatori della Mount Sinai School of Medicine di New York. Usando come modello sperimentale una linea cellulare di condrociti esposti a un agente altamente tossico quale la staurosporina, essi hanno dimostrato che nimesulide può esercitare un'azione protettiva sull'apoptosi delle cellule presenti nella cartilagine articolare.³⁵

CONCLUSIONI

La riduzione del dolore e il conseguente miglioramento della mobilità è senza dubbio il principale obiettivo di ogni terapia dell'artrosi.³⁶⁻³⁸ Nel contempo, però, appare sempre più necessario e possibile rallentare la progressione di questa patologia. Mentre l'attuazione di programmi educazionali e riabilitativi può intervenire sulle cause di natura mecca-

ca, la correzione delle alterazioni biochimiche richiede un approccio farmacologico.^{39,40} Grazie alla sua spiccata attività analgesica, ai suoi effetti favorevoli sul metabolismo della cartilagine articolare e a una larghezza d'impiego del tutto rassicurante (oltre 450 milioni di pazienti trattati nel mondo)⁴¹ nimesulide si presenta come un FANS particolarmente affidabile per il trattamento dell'artrosi.^{42,45}

BIBLIOGRAFIA

- 1) Bagge E et al. Prevalence of radiographic osteoarthritis in two elderly European populations. *Rheumatol Int* 1992; 12: 33-38.
- 2) Oliveria SA et al. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1134-1141.
- 3) Zhang Y et al. Comparison of the prevalence of knee osteoarthritis between the elderly Chinese population in Beijing and whites in the United States: the Beijing osteoarthritis study. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2065-2071.
- 4) D'Ambrosia RD. Epidemiology of osteoarthritis. *Orthopedics* 2005; 28: S201-S205.
- 5) Mannoni A et al. The epidemiologic profile of symptomatic osteoarthritis in older adults: a population based study in Dicomano, Italy. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 576-578.
- 6) Mandelbaum B, Waddell D. Etiology and pathophysiology of osteoarthritis. *Orthopedics* 2005; 28: S207-S214.
- 7) Wieland HA et al. Osteoarthritis – un treatable disease? *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 331-344.
- 8) Ehrlich MG. Collagenase and collagenase inhibitors in osteoarthritic and normal human cartilage. *J Clin Invest* 1977; 59: 226-233.
- 9) Dean DD. Proteinase-mediated cartilage degradation in osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 20: 2-11.
- 10) Pearle AD, Warren RF, Rodeo SA. Basic science of articular cartilage and osteoarthritis. *Clin Sports Med* 2005; 24: 1-12.
- 11) Lapadula G. L'interazione condrocit-matrice extracellulare nella patogenesi dell'osteoartrosi. *Reumatismo* 1995; 47: 232-241.
- 12) Smith MD et al. Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 365-371.
- 13) Amin AR et al. Superinduction of cyclooxygenase-2 activity in human osteoarthritis-affected cartilage. *J Clin Invest* 1997; 99: 1231-1237.
- 14) Jacques C et al. Cyclooxygenase-2 activity in chondrocytes from osteoarthritic and healthy cartilage. *Rev Rheum* 1999; 66: 701-704.
- 15) Miwa M et al. Induction of apoptosis in bovine articular chondrocyte by prostaglandin E2 through camp-dependent pathway. *Osteart Cartil* 2000; 8: 17-24.
- 16) Dieppe PA, Lohmander LS. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet* 2005; 365: 965-973.
- 17) Bourgeois P et al. Multi-centre double-blind study to define the most favourable dose of Nimesulide in terms of efficacy/safety ratio in the treatment of osteoarthritis. *Eur J Rheum Inflamm* 1994; 14: 39-50.
- 18) Davis R, Brogden RN. Nimesulide. Un aggiornamento delle sue proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche e della sua efficacia terapeutica. *Drugs* 48; 431-454, 1994.
- 19) Bardi P, Gatti F, Auteri A, Di Perri T. Effectiveness and tolerability of Nimesulide in the treatment of osteoarthritic elderly patients. *Int J Tissue React* 1992; 14: 263-268.
- 20) Wober W. Comparative efficacy and safety of nimesulide and diclofenac in patients with acute shoulder, and a meta-analysis of controlled studies with nimesulide. *Rheumatology* 1999; 38: 33-38.
- 21) Gui-Xin Q, Macciocchi A. Trial on the efficacy and tolerability of Nimesulide versus Diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee. 1997; Helsinn, Internal Report.
- 22) Huskisson EC et al. Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalence study. *Curr Ther Res* 1999; 60: 253-265.
- 23) Porto A et al. Gastrointestinal tolerability of nimesulide and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Curr Ther Res* 1998; 59: 654-665.
- 24) Kriegel W et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. 2001; 55: 510-514.
- 25) Sharma S, et al. Comparative efficacy and safety of nimesulide versus piroxicam in osteoarthritis with special reference to chondroprotection. *Am J Ther* 6: 191-197, 1999.
- 26) Bianchi M, Brogгинi M. A randomised, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee. *Drugs* 2003; 63 (Suppl.1): 37-46.
- 27) Bianchi M, Brogгинi M. Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: Studies in rats and humans. *Int J Clin Practice* 2002; Suppl. 128: 11-19.

- 28) Pulkkinen MO. Is there a rationale for the use of nimesulide in the treatment of dysmenorrhoea? *Drugs of Today* 2001; 37: 31-38.
- 29) Pelletier JP et al. Two NSAIDs, nimesulide and naproxen, can reduce the synthesis of urokinase and IL-6 while increasing PAI-1, in human OA synovial fibroblasts. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 393-398.
- 30) Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Effects of nimesulide and naproxen on the degradation and metalloprotease synthesis of human osteoarthritic cartilage. *Drugs* 1993; 46 (Suppl.1): 34-39.
- 31) Barracchini A et al. Can non-steroidal anti-inflammatory drugs act as metalloprotease modulators? An in vitro study on inhibition of collagenase activity. *J. Pharm Pharmacol* 1998; 50: 1417-1423.
- 32) Wu JJ, Lark MW, Chun LE, Eyre DR. Sites of stromelysin cleavage in collagen types II, IX, and XI of cartilage. *J Biol Chem* 1991; 266: 5625-5626.
- 33) Kullich WC, Niksic F, Klein G. Effect of nimesulide on metalloproteinases and matrix degradation in osteoarthritis: A pilot clinical study. *Int J Clin Practice* 2002; Suppl. 128: 24-29.
- 34) Bevilacqua M et al. Effect of nimesulide on the serum levels of hyaluronan and stromelysin-1 in patients with osteoarthritis: a pilot study. *Int J Clin Practice* 2004; Suppl. 144: 13-19.
- 35) Mukherjee P, Rachita C, Aisen PS, Pasinetti GM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs protect against chondrocyte apoptotic death. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19 (Suppl. 22): 7-11.
- 36) American College of Rheumatology Subcommittee on osteoarthritis guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1905-1915.
- 37) Schnitzer TJ. Update of ACR guidelines for osteoarthritis: role of the coxibs. *J Pain Symp Manage* 2002; 23: S24-S30.
- 38) Jordan KM et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis : report of a task force of the EULAR Standing Committee for international clinical studies including therapeutic trials (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145-1155.
- 39) Puett DW, Griffin MR. Published trials of non-medicinal and non-invasive therapies for hip and knee osteoarthritis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 133-140.
- 40) Walker-Bone K., Javaid K., Arden N., Cooper C. Medical management of osteoarthritis. *Br Med J* 2000; 321: 936-940.
- 41) Helsinn. Data on file (PSUR, Giugno 2005).
- 42) Rabasseda X. Safety profile of nimesulide: ten years of clinical experience. *Drugs of Today* 1997; 33: 41-50.
- 43) Bennett A. Nimesulide: a well-established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases. In: Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors, J.R. Vane and R. Botting Eds., William Harvey Press, London 2001; 524-40.
- 44) Huskisson E.C. Nimesulide, a balanced drug for the treatment of osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19 (Suppl. 22): S21-5.
- 45) Traversa G. et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2003; 327: 18-22.

APPUNTAMENTI ITALIA

SIARED

Soc. Italiana di Anestesia Rianimazione Emergenza e Dolore
Napoli, 9-11 dicembre 2005
Informazioni: www.siared.it

XV Congresso Nazionale SICD

X Congresso Nazionale Infermieristico
Sestri Levante, Genova, 12-14 Gennaio 2006
Informazioni: www.sicd.net

Rachide & Riabilitazione Multidisciplinare

Secondo Evidence-Based Meeting
organizzato da ISICO con la collaborazione del Gruppo di Studio della Scoliosi e delle patologie vertebrali (GSS)
Assago, Milano (Jolly Hotel), 11 marzo 2006
Informazioni: Isico, Via Crivelli 20, 20122 Milano
isico@isico.it

IV Riunione Dei Centri di Terapia del Dolore del Veneto

Cittadella, Padova. 5-6 maggio 2006
Informazioni: Medik.net- tel 800.904.889

XVII Congresso SMART Simposio Mostra A/R e T. I.

Milano Fiera, 10-12 maggio 2006
Informazioni: www.starpromotion.it

Spine 2006: State of the Art in Spinal Disorders An International Comprehensive Course

Sorrento, 18-20 maggio 2006
Informazioni: www.csrcongressi.com

37° Congresso Nazionale O.T.O.D.I.

Ortopedici Traumatologi Ospedalieri d'Italia
Sorrento, 25-27 maggio 2006
Informazioni: www.csrcongressi.com

29° Congresso Nazionale AISD

Palazzo Gran Guardia, Verona, 8-10 Giugno 2006
Informazioni: Segreteria AISD, Tel +390862433326,
Fax +390862433327, info@aisd.it

XXIX Congresso Nazionale Società Italiana di Chirurgia Vertebrale - G.I.S.

Padova, 9-10 giugno 2006
Informazioni: www.csrcongressi.com

55° Congresso Nazionale SIN

Società Italiana di Neurochirurgia
Sorrento, 24 - 27 settembre 2006
Informazioni: www.csrcongressi.com