

# EFFETTI DI NIMESULIDE SUL DOLORE E SULLE CONCENTRAZIONI DI SOSTANZA P, IL-6 E IL-8 NEL LIQUIDO SINOVIALE DI PAZIENTI CON ARTROSI DEL GINOCCHIO: CONFRONTO CON CELECOXIB

EFFECTS OF NIMESULIDE ON PAIN AND ON SYNOVIAL FLUID  
CONCENTRATIONS OF SP, IL-6, AND IL-8 IN PATIENTS WITH  
KNEE OSTEOARTHRITIS: COMPARISON WITH CELECOXIB

**Mauro Bianchi, Paola Sacerdote, Silvia Franchi, Paolo Ferrario**

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

**Patrizia Balzarini, Marco Brogginì**

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

## RIASSUNTO

*In uno studio controllato, in doppio cieco, per gruppi paralleli abbiamo confrontato gli effetti di nimesulide (100 mg bid) e celecoxib (200 mg/die), sull'intensità del dolore e sulle concentrazioni di mediatori del dolore infiammatorio in 20 pazienti con artrosi del ginocchio e versamento articolare. Inoltre, abbiamo misurato le concentrazioni plasmatiche e sinoviali di nimesulide dopo somministrazione singola e ripetuta (14 giorni). L'efficacia analgesica di nimesulide è risultata significativamente superiore rispetto a celecoxib. La percentuale dei pazienti che hanno espresso un giudizio di efficacia buona o ottima è stata pari al 70% nel gruppo nimesulide e al 40% in quello di confronto. Nimesulide ha indotto una significativa riduzione delle concentrazioni di SP e di IL-6 nel liquido sinoviale e ha raggiunto rapidamente concentrazioni efficaci nel plasma e nel liquido sinoviale. Questi risultati confermano l'efficacia di nimesulide nella terapia sintomatica dell'artrosi e contribuiscono a spiegare la rapida comparsa dell'azione analgesica di questo FANS in pazienti con dolore articolare.*

## **Parole chiave**

*Artrosi del ginocchio, Dolore, Interleuchina-6, Nimesulide, Sostanza P*

## SUMMARY

*We compared the effects of two NSAIDs, nimesulide (100 mg twice a day) and celecoxib (200 mg once a day), on pain and synovial fluid concentrations of inflammatory pain mediators in twenty patients with knee OA with joint effusion in a controlled, double-blind, parallel group study. Plasma and synovial fluid concentrations of nimesulide, after a single and a repeated (14 days) dose, were also measured. The analgesic effect of nimesulide was more marked than for celecoxib. The percentage of patients who reported good or very good analgesic efficacy was 70% in the nimesulide group and 40% in the celecoxib group. After treatment with nimesulide the synovial fluid concentrations of SP and IL-6 were significantly lower than those measured at baseline. Nimesulide was shown to rapidly reach effective concentrations both in plasma and synovial fluid. The present results provide a new evidence that nimesulide is an effective agent for the treatment of painful OA, and may help explain the rapid onset of the analgesic action of this NSAID in patients with joint pain.*

## **Key words**

*Knee osteoarthritis, Interleukin-6, Nimesulide, Pain, Substance P*

## INTRODUZIONE

L'artrosi è una delle affezioni muscolo-scheletriche più diffuse, che interessa milioni di persone in tutto il mondo. Nella popolazione adulta, l'articolazione del ginocchio è quella più frequentemente colpita da questa patologia. Nei pazienti con artrosi, il dolore rappresenta senza dubbio il sintomo più importante e la causa principale di una limitazione funzionale di gravità variabile.<sup>1,2</sup>

In questo contesto clinico, i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) rappresentano un'opzione terapeutica di grande importanza.<sup>3</sup> Nimesulide è un FANS che a concentrazioni terapeutiche inibisce la cicloossigenasi di tipo 2 (COX-2) da 5 a 50 volte di più rispetto alla COX-1.<sup>4,5</sup> Negli ultimi anni, l'efficacia di nimesulide e celecoxib nel trattamento sintomatico dell'artrosi è stata ampiamente documentata.<sup>6-9</sup> E' importante sottolineare, tuttavia, che nimesulide è in grado di esercitare una serie di azioni farmacologiche indipendenti dall'inibizione della COX che risultano fondamentali nel mediare gli effetti di questo farmaco contro l'infiammazione e il dolore.<sup>10</sup>

Dal punto di vista patogenetico, il dolore artrosico è un fenomeno particolarmente complesso. Molte strutture che formano l'articolazione sono riccamente innervate e numerose fibre degli afferenti primari contengono sostanza P (SP). L'attivazione di tali nocicettori da parte di stimoli meccanici o chimici provoca la liberazione antidromica di questo neuropeptide e la conseguente amplificazione del processo infiammatorio a livello locale.<sup>11-13</sup> Inoltre, è sta-

to dimostrato che i condrociti, gli osteoblasti e i sinoviociti attivati producono una serie di mediatori del dolore infiammatorio, comprese numerose citochine. Fra queste ultime, l'interleuchina-6 (IL-6) e l'interleuchina-8 (IL-8) svolgono un ruolo rilevante nello sviluppo dei due processi che caratterizzano l'artrosi: l'infiammazione sinoviale e la degradazione della cartilagine articolare.<sup>14-17</sup>

Per le ragioni qui sopra brevemente accennate, abbiamo ritenuto interessante valutare la riduzione del dolore e la modificazione delle concentrazioni di SP, IL-6 e IL-8 nel liquido sinoviale di pazienti con artrosi del ginocchio trattati con nimesulide o celecoxib. Inoltre, abbiamo misurato le concentrazioni plasmatiche e sinoviali di nimesulide dopo somministrazione singola o ripetuta per due settimane.

Alla luce di precedenti dati sulla proprietà di questo farmaco di esercitare rapidamente la propria azione analgesica<sup>6,18</sup>, abbiamo deciso di focalizzare la nostra attenzione sugli effetti osservabili dopo trenta minuti dalla sua somministrazione per via orale.

## PAZIENTI E METODI

Hanno preso parte allo studio pazienti ambulatoriali di sesso maschile e femminile, di età superiore o uguale a 18 anni, con dolore da artrosi del ginocchio<sup>19</sup> di intensità moderata o grave. Tutti i pazienti hanno firmato un modulo per il consenso informato alla sperimentazione clinica. Il protocollo di studio è stato approvato dal comitato etico dell'Azienda Ospedaliera Ospedale di Circolo e Fondazione

Macchi di Varese. Nei 3 giorni precedenti l'inizio dello studio ogni paziente ha assunto esclusivamente una compressa da 500 mg di paracetamolo ogni 12 ore.

L'intensità del dolore articolare è stata misurata mediante scala dell'analogo visivo (VAS, 0-100 mm) in condizioni basali e poi dopo 30 minuti dalla assunzione dei farmaci in esame. Tali valutazioni sono state effettuate al primo e all'ultimo giorno di trattamento. Al termine delle due settimane di trattamento con ciascuno dei due farmaci in esame ad ogni paziente è stato chiesto di esprimere un giudizio di efficacia analgesica, utilizzando una scala a 5 punti: nulla (0), lieve (1), moderata (2), buona (3), eccellente (4). Ogni effetto collaterale comparso durante lo studio è stato registrato nella scheda di raccolta dei dati. Sono stati effettuati tre prelievi di sangue e di liquido sinoviale (3 ml) ai tempi seguenti:

- a) in condizioni basali, appena prima dell'inizio del trattamento;
- b) dopo trenta minuti dall'assunzione della prima dose di farmaco;
- c) dopo trenta minuti dall'assunzione dell'ultima dose di farmaco, al quattordicesimo giorno di trattamento.

La SP nel liquido sinoviale è stata misurata con un metodo radioimmunologico, mentre per dosare l'IL-6 e l'IL-8 è stato impiegato un metodo immunoenzimatico.<sup>20,21</sup>

Le concentrazioni di nimesulide nel plasma e nel liquido sinoviale sono state misurate utilizzando un sistema di cromatografia liquida ad alta prestazione collegato a un rivelatore UV.<sup>22</sup>

Il confronto statistico fra i dati relativi all'intensità del dolore valutata mediante VAS e alle concentrazioni di SP, IL-6 e IL-8 nel liquido sinoviale in

condizioni basali e dopo la somministrazione dei farmaci è stato effettuato utilizzando il test dell'analisi della varianza (ANOVA) per misure ripetute seguito dal test di Tukey. La valutazione statistica successiva al calcolo dei valori di PID (Pain Intensity Difference) dopo somministrazione di nimesulide o celecoxib è stata effettuata utilizzando il test dell'analisi della varianza (ANOVA). Un farmaco è stato considerato più efficace in presenza di una differenza statisticamente significativa ( $P < 0.05$ ) rispetto agli effetti indotti dall'altro farmaco in esame.

## RISULTATI

Le caratteristiche dei pazienti che hanno preso parte allo studio sono riportate in *Tabella 1*. Non sono state riscontrate differenze significative fra i due gruppi di trattamento in termini di età, sesso e condizione clinica. Le valutazioni effettuate al primo e al quattordicesimo giorno, dopo trenta minuti dall'assunzione orale di ciascun farmaco, indicano che l'effetto analgesico di nimesulide è più rapido rispetto a quello di celecoxib. Soltanto nei pazienti trattati con nimesulide, infatti, è stato possibile riscontrare un'intensità del dolore significativamente inferiore rispetto ai valori basali (*Figura 1*). In accordo con tale osservazione, sia in seguito a somministrazione singola sia ripetuta, il beneficio antalgico indotto dalla somministrazione di nimesulide è risultato significativamente superiore a quello del farmaco di confronto (*Figura 2*). Per quanto riguarda la valutazione soggettiva espressa dai pazienti al termine dello studio, l'efficacia analge-

Tabella 1  
Caratteristiche dei pazienti assegnati ai due gruppi di trattamento

	<i>Nimesulide</i>	<i>Celecoxib</i>
Età (anni)	72.3 ± 2.9	72.2 ± 1.6
Femmine	9	8
Maschi	1	2
Intensità del dolore (VAS basale)	63 ± 4.3	71 ± 3.4

*I valori sono espressi come media ± ES*

Figura 1  
Intensità del dolore misurata in condizioni basali e dopo 30 minuti dall'assunzione del farmaco al primo e al quattordicesimo giorno di trattamento con nimesulide o celecoxib

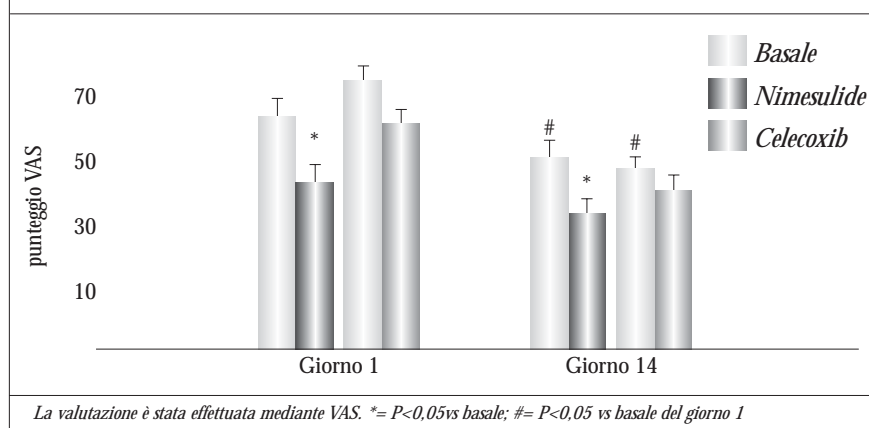


Tabella 2  
Giudizio di efficacia analgesica espresso dai pazienti in trattamento con nimesulide (100mg bid) o celecoxib (200mg/die)

	<i>Lieve</i>	<i>Moderata</i>	<i>Buona</i>	<i>Eccellente</i>
<i>Nimesulide (N=10)</i>	1	2	5	2
<i>Celecoxib (N=10)</i>	2	4	4	-

sica di nimesulide è stata giudicata buona o eccellente dal 70% dei soggetti trattati con nimesulide e dal 40% di quelli trattati con il FANS di confronto (Tabella 2).

Le concentrazioni di SP nel liquido sinoviale sono state ridotte dal trattamento con nimesulide ma non da quello con celecoxib (Figura 3). È interessante notare che una diminuzione statisticamente significativa dei livelli sinoviali di questo neuropeptide è stata osservata già trenta minuti dopo la prima assunzione del farmaco.

Sia dopo somministrazione singola sia ripetuta, nimesulide ha indotto una significativa diminuzione delle concentrazioni di IL-6. Nel gruppo di pazienti in terapia con celecoxib una significativa riduzione di questa citochina è stata osservata soltanto al quattordicesimo giorno di trattamento (Figura 4).

Nessuno dei due farmaci in esame ha modificato le concentrazioni di IL-8 all'interno del liquido sinoviale (dati non illustrati).

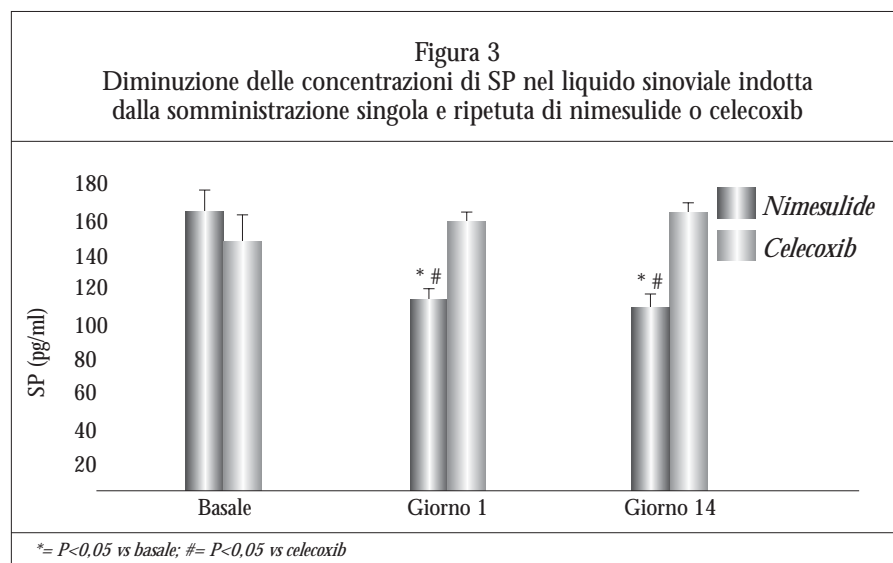
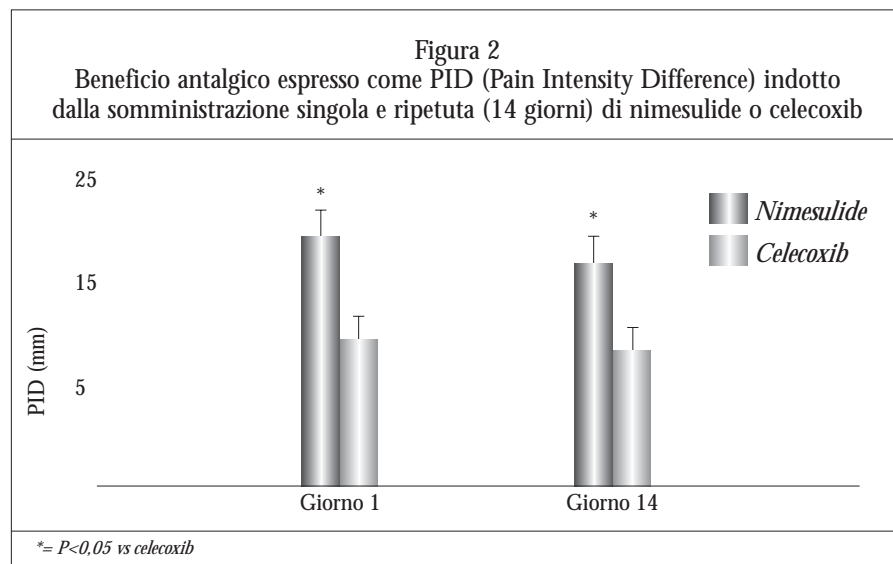
I valori relativi alle concentrazioni di nimesulide nel plasma e nel liquido sinoviale sono illustrati in Figura 5. Nel plasma abbiamo misurato una concentrazione media pari a 6,5 micromoli/l al giorno 1 e pari a 8,1 micromoli/l al giorno 14. Nel liquido sinoviale abbiamo riscontrato una concentrazione di 1,1 micromoli/l al giorno 1 e di 3,8 micromoli/l al giorno 14. Ciò documenta che il farmaco viene rapidamente assorbito e distribuito nel liquido sinoviale, senza accumularsi nel plasma anche dopo somministrazione ripetuta per due settimane.

Entrambi i farmaci sono apparsi ben tollerati e nessun paziente ha sospeso il trattamento per la comparsa di gravi effetti indesiderati.

## DISCUSSIONE

Il principale obiettivo del trattamento farmacologico dell'artrosi consiste nel controllo del dolore e dell'infiammazione per favorire il mantenimento del-

la migliore attività funzionale possibile.<sup>23</sup> A questo proposito, i FANS si configurano senza dubbio come un'opzione terapeutica di grande valore.<sup>24,25</sup> Tuttavia, non bisogna dimenticare che molecole con caratteristiche farmacodinamiche apparentemente simili pos-



sono manifestare proprietà analgesiche differenti.<sup>26,27</sup>

In questo studio sono stati confrontati gli effetti di due FANS largamente utilizzati in pazienti con artrosi sull'intensità del dolore e sulle concentrazioni di alcuni mediatori del dolore infiammatorio all'interno del liquido sinoviale. Un'analisi complessiva delle informazioni raccolte suggerisce che nimesulide è dotata di un'efficacia analgesica più spiccata rispetto al farmaco di confronto. I dati sul beneficio antalgico trovano un'interessante conferma in quelli relativi alla diminuzione della quantità di SP all'interno del liquido sinoviale. Questo peptide, infatti, viene liberato in seguito all'attivazione delle fibre che innervano l'articolazione e stimola la produzione di una serie di sostanze pro-infiammatorie da parte dei sinoviociti e di altre cellule di origine immunitaria.<sup>28-30</sup> Pertanto, la netta riduzione di SP indotta dal trattamento con nimesulide è certamente coerente e, al tempo stesso, potrebbe contribuire a spiegare la marcata azione analgesica di questo farmaco.

L'IL-6 è una citochina fortemente coinvolta nell'infiammazione sinoviale, nel dolore e nel danno articolare.<sup>17,31,32</sup>

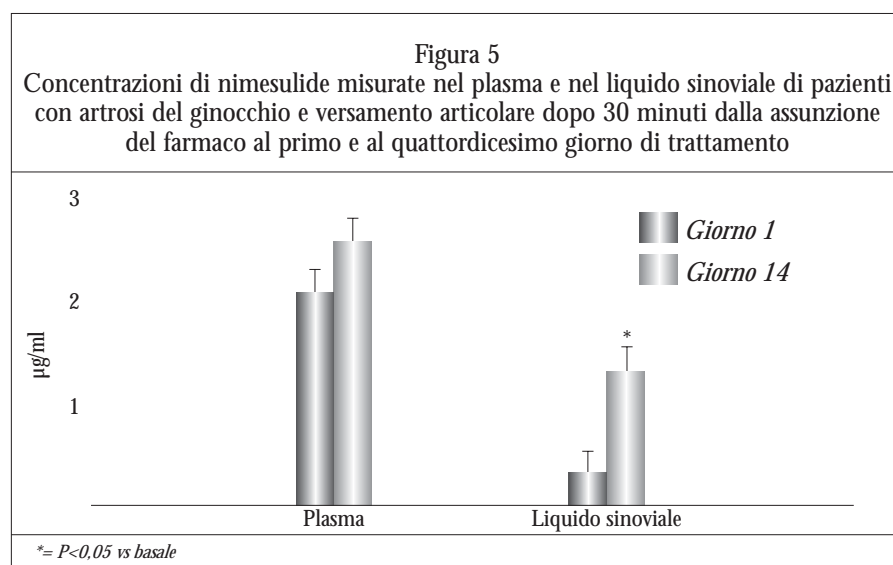
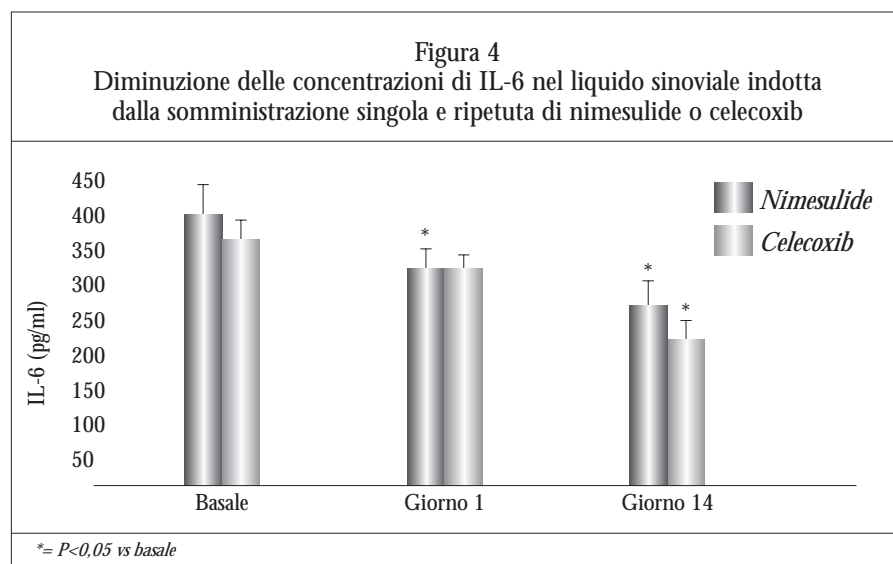
In accordo con quanto riportato in altri studi<sup>21,33,34</sup>, i nostri risultati dimostrano una modulazione di questa citochina da parte di farmaci in grado di ridurre il dolore artrosico. Anche rispetto alla capacità di modificare questo parametro biochimico, nimesulide è risultata agire più rapidamente rispetto a celecoxib.

In coerenza con le caratteristiche farmacocinetiche di nimesulide, i nostri dati mettono in evidenza che questo farmaco non tende ad accumularsi nel plasma anche dopo somministrazione

ripetuta.<sup>35</sup> Al contrario, è interessante notare che il trattamento cronico determina un sensibile incremento dei livelli di nimesulide all'interno del liquido sinoviale.

E' noto che l'attività analgesica dei FANS dipende in larga misura dall'ini-

bizione dell'attività enzimatica della COX-2.<sup>36</sup> Pertanto, è importante valutare se le concentrazioni di nimesulide da noi rilevate sono in grado di inibire in modo significativo l'attività di questa isoforma della COX. Facendo riferimento ai dati di Warner e coll.<sup>37,38</sup> sul-





la potenza di una lunga serie di FANS nell'inibire la COX-2 rispetto alla COX-1, possiamo dedurre che già 30 minuti dopo l'assunzione orale di una compressa da 100 mg vengono raggiunti livelli plasmatici di nimesulide sufficienti a inibire di oltre 80% l'attività enzimatica della COX-2. Le concentrazioni da noi misurate nel liquido sinoviale risultano invece associate a un'inibizione dell'attività di questo enzima superiore al 50 per cento. Pertanto, è ragionevole ritenere che l'azione analgesica di nimesulide sia in parte legata a un effetto locale a livello dell'articolazione infiammata.

Alla luce di quanto sin qui analizzato e discusso, è possibile concludere che questo studio fornisce un'ulteriore dimostrazione dell'efficacia e della rapidità d'azione di nimesulide nel trattamento sintomatico dell'artrosi del ginocchio.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Wieland HA, Michaelis M, Kirschbaum BJ, Rudolphi KA. Osteoarthritis – an untreatable disease? *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4:331-44.
- 2) Felson DT. Osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2006; 354:841-848.
- 3) Dieppe PA, Lohmander LS. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet* 2005; 365: 965-973.
- 4) Flower RJ. The development of COX2 inhibitors. *Nat Rev Drug Discover* 2003; 2:179-191.
- 5) Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J* 2004; 18:790-804.
- 6) Bianchi M, Brogginini 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.
- 7) Bianchi M, Ehrlich GE, Facchinetti F, Huskisson EC, Jenoure P, La Marca A, Rainsford KD. Clinical application of nimesulide in pain, arthritic conditions and fever. Rainsford KD Ed. *Nimesulide, Actions and Uses*. Basel, Birkhäuser Verlag, 2005, 245-313.
- 8) Clemett D, Goa KL. Celecoxib: a review of its use in osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and acute pain. *Drugs* 2000; 59:957-980.
- 9) McKenna F, Borenstein D, Wendt H, Wallemark C, Lefkowitz JB, Geiss GS. Celecoxib versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol* 2001; 30:11-18.
- 10) Bennett A. Nimesulide: a well-established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases. Vane JR and Botting R. Eds. *Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors*. London, William Harvey Press, 2001, 524-540.
- 11) Sanchis-Alfonso V, Rosello-Sastre E. Anterior knee pain in the young patient: what causes pain? *Neural model. Acta Orthop Scand* 2003; 74:697-703.
- 12) Brenner SS, Klotz U, Alscher DM, Mais A, Lauer G, Schweer H, Seyberth HW, Fritz P, Bierbach U. Osteoarthritis of the knee-clinical assessments and inflammatory mediators. *Osteoarthritis Cart* 2004; 12:469-475.
- 13) Felson DT. The sources of pain in knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17:624-628.
- 14) Kaneko S, Satoh T, Chiba J, Ju C, Inoue K, Kagawa J. Interleukin-6 and interleukin-8 levels in serum and synovial fluid of patients with osteoarthritis. *Cell Mol Ther* 2000; 6:71-79.
- 15) Kaneyama K, Segami N, Nishimura M, Suzuki T, Sato J. Importance of proinflammatory cytokines in synovial fluid from 121 joints with temporomandibular disorders. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002; 40 :418-423.
- 16) Kean WF, Kean, R, Buchanan WW. Osteoarthritis: symptoms, signs and source of pain. *Inflammopharmacology* 2004; 12:3-31.
- 17) Pola E, Papaleo P, Pola R, Gaetani E, Tamburelli FC, Aulisa L, Logroscino CA. Interleukin-6 gene polymorphism and risk of osteoarthritis of the hip: a case-control study. *Osteoarthritis Cartilage* 2005; 13:1025-1028.
- 18) Pulkkinen MO. Is there a rationale for the use of nimesulide in the treatment of dysmenorrhoea? *Drugs of Today* 2001; 37:31-38.
- 19) Altman RD. Criteria for the classification of osteoarthritis of the knee and hip. *Scand J Rheumatol Suppl* 1987;65:31-39.
- 20) Sacerdote P, Carrabba M, Galante A, Pisati R, Manfredi B, Panerai AE. Plasma and synovial fluid interleukin-1, interleukin-6 and substance P concentrations in rheumatoid arthritis patients: effects of the non-steroidal anti inflammatory drug indomethacin, diclofenac and naproxen. *Inflamm Res* 1995;44: 486-490.
- 21) Bianchi M, Brogginini M, Balzarini P, Baratelli E, Ferrario P, Panerai AE, Sacerdote P. Effects of tramadol on synovial fluid concentrations of substance P and interleukin 6 in patients with knee osteoarthritis: comparison with paracetamol. *Int Immunopharmacol* 2003; 3:1901-1908.
- 22) Ferrario P, Bianchi M. Simultaneous determination of nimesulide and hydroxynimesulide in rat plasma, cerebrospinal fluid and brain by liquid chromatography using solid-phase extraction. *J Chromatogr B* 2003; 785: 227-236.
- 23) Felson DT et al. Osteoarthritis: new insights. Part 2: treatment approaches. *Ann Intern Med* 2000; 133:726-737.
- 24) Jordan KM et al. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutic trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1145-1155.
- 25) Kean WF, Kean R, Buchanan WW. The use of NSAIDs in rheumatic disorders 2005: a global perspective. *Inflammopharmacology* 2005; 13:343-370.
- 26) Steinmeyer J. Pharmacological basis for the therapy of pain and inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Res* 2000; 2:379-385.
- 27) Laine L. The gastrointestinal effects of nonselective NSAIDs and COX-2-selective inhibitors. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32(Suppl.1):25-32.
- 28) Vilensky JA, Cook JA. Neurogenic acceleration of osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10:251-5.29) Saito T, Koshino T. Distribution of neuropeptides in synovium of the knee with osteoarthritis. *Clin Orthop* 2000;376:172-182.
- 30) Kean WF, Kean, R, Buchanan WW. Osteoarthritis: symptoms, signs and source of pain. *Inflammopharmacology* 2004;12:3-31.
- 31) Henrotin YE et al. Effects of nimesulide and sodium diclofenac on interleukin-6, interleukin-8, proteoglycans and prostaglandin E2 production by human articular chondrocytes in vitro. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17:151-160.
- 32) Von Banchet GS, Kiehl M, Schaible HG. Acute and long-term effects of IL-6 on cultured dorsal root ganglion neurons from adult rat. *J Neurochem* 2005; 94:238-248.
- 33) Schumacher HR et al. The association between synovial fluid and treatment response in osteoarthritis. *Intern Med* 1996; 4:25-34.
- 34) 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.
- 35) Bernareggi A. Clinical pharmacokinetics of nimesulide. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 247-274.
- 36) Hinz B, Brune K. Cyclooxygenase-2-10 years later. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 367-375.
- 37) Warner T.D. et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96: 7563-7568.
- 38) Giuliano F, Ferraz JG, Pereira R, de Nucci G, Warner TD. Cyclooxygenase selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs in humans: ex vivo evaluation. *Eur J Pharmacol* 2001; 426: 95-103.