

# FANS: L'ULTIMO ESAME DEL PRIMO DELLA CLASSE

*Intervista a Mauro Bianchi*

---

## NSAIDS: THE LAST TEST FOR THE FIRST OF THE CLASS

---

### RIASSUNTO

*Nello scorso mese di settembre, dopo un'approfondita analisi delle molte evidenze scientifiche disponibili, il Committee for Medical Products of Human Use (CHMP) dell'European Medicines Agency (EMA) ha confermato che nimesulide ha un rapporto beneficio-rischio complessivamente positivo nel trattamento del dolore acuto, della dismenorrea primaria e delle manifestazioni dolorose dell'artrosi.*

*La rivalutazione del profilo di questo antinfiammatorio non steroideo è stata condotta in seguito alla segnalazione di reazioni avverse gravi a carico del fegato, avvenute in Irlanda e attribuite a nimesulide.*

*Naturalmente, queste notizie hanno suscitato allarmismo anche in Italia, dove nimesulide è il FANS più utilizzato. Per questo abbiamo ritenuto interessante importante porre qualche domanda a Mauro Bianchi, farmacologo della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Milano, da tempo impegnato nello studio dei FANS e del loro ruolo nella terapia del dolore.*

### **Parole chiave**

*FANS, nimesulide, rapporto beneficio-rischio*

### SUMMARY

*The last September, following a full analysis of all the available scientific data, the Committee for Medical Products of Human Use (CHMP) of the European Medicines Agency (EMA) confirmed that nimesulide has a positive risk-benefit ratio when used for the treatment of acute pain, primary dysmenorrhoea and painful osteoarthritis.*

*The re-assessment of the pharmacological profile of this NSAID has been carried out after the report of serious hepatic adverse events happened in Ireland and attributed to nimesulide.*

*Obviously, these news have provoked some alarmism also in Italy, where nimesulide is the NSAID most commonly used. For this reason, we considered it of interest to ask some question to Mauro Bianchi, pharmacologist of the Faculty of Medicine of the University of Milan involved in the study of NSAIDs with special reference to their role as analgesic drugs.*

### **Key words**

*NSAIDs, nimesulide, risk/benefit ratio*

**Prof. Bianchi, In questi anni si è parlato molto dei FANS e questo argomento ci riguarda da vicino. Può dirci a che punto siamo ?**

E' vero, negli ultimi anni si è tornato a parlare di FANS, ma soprattutto in riferimento agli inibitori selettivi della COX-2 e ad alcuni nuovi problemi di tollerabilità. E' stato certamente importante riaprire il dibattito su farmaci che rischiavano di finire nel dimenticatoio, almeno dal punto di vista della ricerca. Il fatto è che si è finito con il parlare quasi esclusivamente di effetti indesiderati. Per di più, le informazioni fornite alla classe medica e ai pazienti sono risultate talvolta contraddittorie e di non facile comprensione.

**Secondo lei, alcuni problemi di tollerabilità sono stati eccessivamente enfatizzati?**

Voglio dire che sono emersi dei problemi reali, ma che non sempre sono stati gestiti in maniera ineccepibile da parte dei vari soggetti che avrebbero dovuto farlo.

In questo modo, si è favorito un fenomeno tuttora piuttosto diffuso di poca fiducia verso i FANS.

E' stato quindi più difficile non solo fare chiarezza sulla tollerabilità, ma anche ragionare in termini di efficacia e dei benefici che i farmaci di questa classe possono offrire.

Ma perché si sceglie un antinfiammatorio non steroideo piuttosto che un altro?

Innanzitutto, per la sua efficacia.

Sarebbe quindi opportuno considerare con maggiore attenzione questo aspetto, cercando di riconoscere eventuali elementi distintivi fra i diversi principi attivi.

**Allora parliamo di efficacia clinica. C'è qualche differenza tra nimesulide e gli altri FANS ?**

Mi lasci rispondere in modo per così dire didattico. Quando giudichiamo un farmaco di qualsiasi genere e in qualunque contesto terapeutico, dobbiamo delineare quali sono le sue caratteristiche sia dal punto di vista farmacocinetico sia da quello farmacodinamico. Dal punto di vista chimico, la nimesulide è un acido debole e questa caratteristica, rispetto ad altri FANS, predispone a una migliore tollerabilità gastroenterica. D'altra parte, dal punto di vista farmacocinetico, il suo tempo di emivita relativamente breve, direi quasi ottimale per un FANS, rende ragione della sua particolare maneggevolezza.

Sul versante farmacodinamico, nimesulide si distingue per quella che potremmo chiamare la multifattorialità d'azione. E' chiaro che tutti i FANS sono inibitori, in modo più o meno accentuato e prevalente, della ciclossigenasi; ma per un FANS è importante possedere altri meccanismi d'azione, non necessariamente correlati all'inibizione di questo enzima. Per quanto riguarda nimesulide, sono stati progressivamente identificati vari effetti aggiuntivi rispetto alla minore produzione di prostaglandine. Ad esempio, abbiamo recentemente evidenziato che questo farmaco è in grado di ridurre le concentrazioni di sostanza P in pazienti con artrosi del ginocchio. Questa osservazione contribuisce senz'altro a spiegarne l'azione analgesica e anti-infiammatoria. Sul piano clinico, credo di poter dire che nimesulide offre il vantaggio di una manifestazione particolarmente rapida dell'effetto analgesico.

**Torniamo per un momento alla tollerabilità dei FANS.**

**A suo giudizio, quanto c'è di comune a tutti i composti di questa classe e quanto dipende dalle caratteristiche di ogni singolo principio attivo?**

E' difficile rispondere a questa domanda in modo sintetico.

Credo sia meglio cercare di analizzare distintamente i distretti riconosciuti come target delle reazioni avverse più frequenti e gravi dei FANS, cioè il distretto gastrointestinale, il cardiovascolare e l'epatico.

La tollerabilità gastrointestinale non è uguale per tutti. Indiscutibilmente, ci sono dei farmaci, tra i quali nimesulide, che offrono qualche garanzia in più rispetto ad altri.

I problemi principali in termini di sicurezza cardiovascolare sono emersi, invece, principalmente a seguito della somministrazione prolungata di inibitori altamente selettivi della COX-2. In merito alla tollerabilità epatica, infine, fenomeni idiosincratichi sono noti per molti dei FANS più utilizzati, tra cui per esempio nimesulide e diclofenac, oltre che per analgesici, quali il paracetamolo.

E' quindi indispensabile che il medico tenga conto del profilo globale di tollerabilità dell'antinfiammatorio o analgesico che intende prescrivere. La personalizzazione della terapia farmacologica è molto importante anche in questo specifico ambito terapeutico. Deve essere chiaro comunque che non esistono farmaci assolutamente sicuri in qualunque categoria e per qualunque tipologia di pazienti.

**Perché, a suo parere, nimesulide è un farmaco di così largo impiego in Italia e negli altri Paesi in cui è disponibile?**

Come ho già detto, un farmaco viene scelto principalmente per l'efficacia. E' vero che non si può prescindere da una valutazione globale del rapporto beneficio-rischio, ma è del tutto evidente che un farmaco poco efficace tende a non essere utilizzato, anche se ben tollerato. Se analizziamo le tabelle fornite dall'AIFA sul consumo dei FANS in Italia, scopriamo che nimesulide è di gran lunga quello maggiormente impiegato. Anche alla luce del fatto che non si tratta di una molecola nuova nel panorama farmaceutico italiano ci dobbiamo giustamente interrogare sul perché di questa situazione. Io penso che ciò sia difficile da spiegare senza pensare alla spiccata azione analgesica e alla rapidità d'azione di questo FANS. Al tempo stesso, mi sembra che il consumo così diffuso di un farmaco non più nuovo

fornisca una documentazione piuttosto eloquente di un rapporto beneficio-rischio più che soddisfacente.

**E allora, come vede il futuro di questo farmaco?**

Sono sinceramente convinto che si tratti di un farmaco eccellente nell'ambito della sua classe. Naturalmente, a condizione che venga utilizzato in modo corretto. Mi sembra di poter dire che le tre indicazioni terapeutiche autorizzate dall'EMA offrano la possibilità di valorizzare nel migliore dei modi le sue proprietà terapeutiche. Per questi contesti clinici, che richiedono un periodo di trattamento piuttosto breve, possiamo dire di avere a disposizione un farmaco sicuramente utile. Voglio aggiungere che nimesulide deve essere somministrato alla dose appropriata (100 mg due volte al giorno) e per il tempo strettamente necessario a risolvere la sintomatologia dolorosa su base infiammatoria. Altrimenti si corre il rischio di ottenere un equilibrio assai meno

favorevole tra efficacia e tollerabilità.

**In realtà questo vale per tutti i FANS...**

Sono d'accordo. Ed è giusto ribadirlo con decisione. Solo qualche anno fa, infatti, si era ipotizzato o addirittura auspicato da più parti di utilizzare FANS per tempi assai prolungati anche in pazienti affetti da artrosi. Non intendo dubitare che all'origine ci fosse nient'altro che la speranza di riuscire a rallentare la progressione naturale della patologia, ma uno dei grandi insegnamenti che abbiamo ricevuto dagli studi clinici più recenti è che i FANS devono essere utilizzati a dosaggio pieno per tempi relativamente brevi.

Un inutile allungamento del periodo di trattamento, la somministrazione di quantità superiori a quelle consigliate sul foglietto illustrativo o il trattamento di pazienti non idonei a ricevere un FANS, sono fattori che comportano soltanto un aumento dei rischi associati alla terapia con un farmaco di questa classe.

*A cura di MS*

# Il dolore postoperatorio

**Milano, 26 gennaio 2008**

**Ist. Ortopedico G. Pini, Aula Magna, Via Pini, 9**

**Segreteria organizzativa**

**PUBLIEDITING**, via degli Orombelli 7A, 20131 Milano

Tel 02/9388.7520 – fax 178224 5033 [publiediting@tiscali.it](mailto:publiediting@tiscali.it)

**Presidenti, Moderatori e Relatori**

*Massimo Allegri, Giorgio Barzoi, Renato Coluccia, Alfonso D'Aloia, Matteo Luigi Galdi, Luciano Gattinoni, Libero Pacileo, Alberto Panerai, Giovanni Peretti, Paola Pizzino, Alessandro Fabrizio Sabato, Mario Tiengo, Giustino Varrasi, Cesare Verdoia*

**Segreteria scientifica**

Alfonso D'Aloia, Mirella Tarantino  
Servizio di Anestesia,  
Rianimazione e Terapia del Dolore  
Ist. Ortopedico G Pini

EVENTO IN FASE DI ACCREDITAMENTO ECM

**ISCRIZIONE GRATUITA**