

Trattamento delle patologie osteoarticolari: penetrazione sinoviale del dexibuprofene e attività sulle metalloproteinasi

Treatment of osteoarticular disorders: synovial penetration of dexibuprofene and activity on metalloproteinase

F. Curti

RIASSUNTO

L'artrosi è la malattia reumatica più diffusa in Italia e ne soffrono oltre 4 milioni di persone con una sintomatologia prevalentemente dolorosa.

Nel processo artrosico, assume grande importanza la conservazione sia della cartilagine articolare, che funziona da ammortizzatore, sia della membrana sinoviale e della sinovia che ne permettono il nutrimento.

I FANS sono i principali farmaci utilizzati per controllare il dolore in caso di artrosi e per contrastare il processo infiammatorio che, in alcuni casi, si instaura.

Diversi studi hanno analizzato il meccanismo d'azione dei FANS nella sede articolare, mettendo a fuoco il trasporto attraverso la membrana sinoviale e le interazioni con le metalloproteinasi (MMP), enzimi coinvolti nel metabolismo della cartilagine articolare.

Dexibuprofene (S(+)-ibuprofene), un FANS appartenente alla famiglia degli acidi aril-propionici, è l'isomero attivo dell'ibuprofene e si differenzia sia dall'altro isomero (R(-)-ibuprofene) sia dalla miscela dei due che costituisce l'ibuprofene, per la distribuzione spaziale dei vari gruppi chimici. È stato dimostrato, in pazienti artrosici, che la concentrazione sinoviale di dexibuprofene è da 1,3 a 3,5 volte superiore rispetto a quella dell'altro isomero; che le fluttuazioni nel liquido sinoviale sono ridotte e che, allo stato stazionario, permane a lungo fungendo da serbatoio quando diminuisce la concentrazione plasmatica. Questo spiega perché, nonostante l'emivita breve della molecola, siano sufficienti, mediamente, due somministrazioni giornaliere.

Inoltre, è stato rilevato che, durante il trattamento con dexibuprofene, la concentrazione delle MMP rimane praticamente invariata, mentre la sintomatologia dolorosa e la funzionalità fisica migliorano, indicando un beneficio clinico senza interferenze con il metabolismo della cartilagine MMP-dipendente.

Rispetto a ibuprofene, dopo una settimana di trattamento, dexibuprofene riduce significativamente il gonfiore articolare e modifica solo leggermente la produzione della PGE₂ gastrica, segno della ridotta azione gastrolesiva.

Dexibuprofene, compresse e bustine, è efficace nel controllare il dolore e la rigidità articolare, mantenendo una tollerabilità oggettiva superiore all'ibuprofene da cui deriva.

Parole chiave: artrosi, membrane sinoviale, trasporto, metalloproteinasi (MMP), cartilagine articolare, isomero attivo, ibuprofene, dexibuprofene

O.R.C. Ortopedia Ricostruttiva
Correttiva, Istituto Ortopedico
Gaetano Pini, Milano

Indirizzo per la corrispondenza:
O.R.C. Ortopedia Ricostruttiva
Correttiva, Istituto Ortopedico
Gaetano Pini, Milano
Tel. 02 58296282
Fax 02 58296542

Ricevuto il 30-09-2009
Accettato il 13-10-2009

SUMMARY

Osteoarthritis is the most common rheumatic disease in Italy and affects more than 4 million people who mainly show painful symptoms.

In osteoarthritis, it is extremely important the preservation of articular cartilage, acting as a shock absorber, and of the synovial membrane which allows its nutrition.

In cases of arthritis, NSAIDs are the main drugs used for pain control and to counteract the inflammatory process that rises in some cases.

Several studies analyzed the mechanism of action of NSAIDs in joints, focusing on transportation through the synovial membrane and on interactions with metalloproteinases (MMP), enzymes involved in the metabolism of articular cartilage.

Dexibuprofene (S(+)-ibuprofen), a NSAID belonging to the family of aryl propionic acids, is the active isomer of ibuprofen and it differs both from the other isomer, R-ibuprofen, and from the mixture of the two, which is ibuprofen, for the spatial orientation of the chemical groups.

In patients with osteoarthritis, it has been shown, that the concentration of synovial dexibuprofene is 1.3 to 3.5 times higher than that of the other enantiomer; that fluctuations in the synovial fluid decreases and that the concentration of synovial dexibuprofene, at steady state, remains for a long time as a reserve when plasma concentration decreases.

In this way, despite the short half-life, a twice-a-day administration is normally sufficient.

Moreover, during the period of treatment with dexibuprofene, the concentration of MMP remains virtually unchanged, while pain and physical functionality improve showing a clinical benefit without interference with the MMP-dependent metabolism of cartilage.

Compared with ibuprofen, after a week of treatment, dexibuprofene significantly reduces the joint swelling and slightly changes the gastric production of PGE₂. It means that dexibuprofene causes a lower gastric damage.

Dexibuprofene, tablets and sachets, is effective in controlling pain and stiffness and is more tolerated than ibuprofen from which it is derived.

Key words: arthritis, synovial membrane, transport, metalloproteinase (MMP), articular cartilage, active isomer, ibuprofen, dexibuprofene

L'artrosi è una malattia articolare degenerativa, cronica e progressiva.

È la malattia reumatica più diffusa e colpisce entrambi i sessi: in Italia ne soffrono oltre 4 milioni di persone. L'artrosi colpisce la maggior parte delle persone anziane, ma non ne sono risparmiati i soggetti più giovani, tanto che questa malattia rappresenta la principale causa della perdita di giornate lavorative.

Le articolazioni più frequentemente interessate sono: la colonna vertebrale, l'anca, il ginocchio, le dita delle mani e dei piedi.

Il sintomo più frequente lamentato dal malato con artrosi è il dolore. Questo si accentua con il movimento e si riduce con il riposo. Raramente insorge durante il sonno, a meno che non sia concomitante un processo infiammatorio. Con il progredire della malattia può essere presente anche a riposo e accompagnarsi alla sensazione di rigidità mattutina, generalmente di breve durata. Quando la degenerazione dell'articolazione è in fase avanzata, il malato presenta una limitazione funzionale, più o meno invalidante a seconda delle sedi articolari coinvolte e un quadro sintomatologico caratteristico.

Le indicazioni terapeutiche tendono ad essere comuni in tutte le localizzazioni artrosiche e comprendono: terapie fisiche e riabilitative (anche in ambiente termale), farmaci antinfiammatori non steroidei ad azione analgesica, condroprotettori allo scopo di rallentare i processi degenerativi e di stimolare i processi riparativi cartilaginei, trattamento infiltrativo intraarticolare con sostanze atte a migliorarne la lubrificazione.

In alcuni casi, come nel ginocchio, la chirurgia protesica può offrire dei vantaggi e migliorare la qualità di vita.

All'interno del processo artrosico, assume grande importanza la conservazione della cartilagine articolare, con importanti funzioni di ammortizzatore e il mantenimento delle strutture che ne permettono il nutrimento, in primis la membrana e il liquido sinoviale (Fig. 1). La membrana sinoviale riveste all'interno tutta la cavità articolare e si arresta solo lungo i contorni delle cartilagini articolari. Essa produce il liquido sinoviale (sinovia) che è viscoso, filante, giallastro e ha funzione di lubrificante per le articolazioni, facilitando lo scorrimento dei due capi articolari e di nutrimento per la cartilagine. Ha tre funzioni:

- fagocitarie perché depura il cavo articolare da cataboliti e materiale estraneo;
- di filtro perché è in grado di filtrare sostanze disciolte nel sangue per il loro passaggio nel liquido sinoviale;

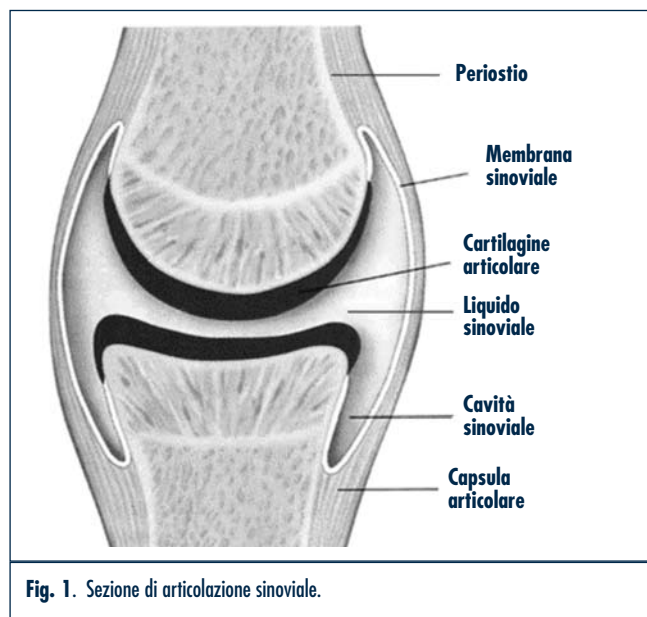


Fig. 1. Sezione di articolazione sinoviale.

- di secrezione perché secerne acido ialuronico per mantenere la viscosità del liquido sinoviale.

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono i principali farmaci utilizzati per contenere la sintomatologia dolorosa in caso di artrosi e per contrastare il processo infiammatorio che, in alcuni casi, si instaura. Molto è stato fatto negli ultimi anni per comprendere a fondo il loro meccanismo d'azione specifico nella sede articolare.

In particolare, si è notato che, nonostante tutti i FANS siano soggetti ad assorbimento sistemico nel flusso sanguigno, alcune loro azioni si esplicano nell'articolazione e una valutazione del tempo di permanenza e della concentrazione del FANS nel liquido sinoviale può assumere molta importanza da un punto di vista terapeutico.

Il trasporto trans-sinoviale dei FANS è una forma di diffusione governata in parte dalle caratteristiche farmacologiche del FANS e in parte dalle proprietà dell'arti-

colazione. In base al comportamento farmacocinetico, si possono distinguere due classi di FANS:

- FANS con un'emivita di eliminazione plasmatica medio-breve. Questi raggiungono rapidamente l'equilibrio plasmatico rispetto alla loro eliminazione e, di conseguenza, il picco plasmatico verrà raggiunto in un tempo inferiore rispetto al picco di concentrazione sinoviale e con valori assoluti più alti. Parecchie ore dopo la somministrazione, si assiste ad una inversione: la concentrazione massima nel fluido sinoviale supera quella plasmatica perché quest'ultima ha già subito gran parte del processo di eliminazione. In virtù di questo andamento, in caso di trattamento prolungato, la concentrazione sinoviale del FANS fluttua meno rispetto a quella plasmatica;
- FANS con un'emivita di eliminazione plasmatica lunga. Come nel caso precedente, il picco plasmatico è più immediato e con valori più alti rispetto a quelli sinoviali, ma, diversamente dal caso precedente, dopo parecchie ore la concentrazione sinoviale non supera quella plasmatica¹.

Una volta stabilito se il FANS passa attraverso la membrana sinoviale e si accumula nel fluido sinoviale, è utile verificare come si comporta nei confronti delle altre strutture articolari coinvolte nella degenerazione artrosica, come, per esempio, la cartilagine articolare (Fig. 2).

La distruzione della cartilagine è un evento comune in molte patologie osteoarticolari e nell'artrite reumatoide ed è una delle cause di disfunzione articolare.

Le proteine coinvolte più strettamente in questo tipo di attività sono le metalloproteinasi (MMP): si tratta di enzimi zinco dipendenti che degradano la matrice extracellulare della cartilagine agendo sulle diverse molecole che la compongono.

Sono state identificate circa 20 MMP che si differenziano in base alla specificità del substrato su cui agiscono.

È stato dimostrato che un loro disequilibrio è, in parte, responsabile del processo di erosione della cartilagine articolare in corso di osteoartrosi (OA) e di artrite reumatoide. Infatti, è stata rilevata una concentrazione di MMP più alta nei pazienti osteoartrosici, segno di uno sbilanciamento a favore dei processi distruttivi della cartilagine.

In particolare, la MMP-1 (collagenasi I) e la MMP-8 (collagenasi II) rivestono un ruolo importante nella

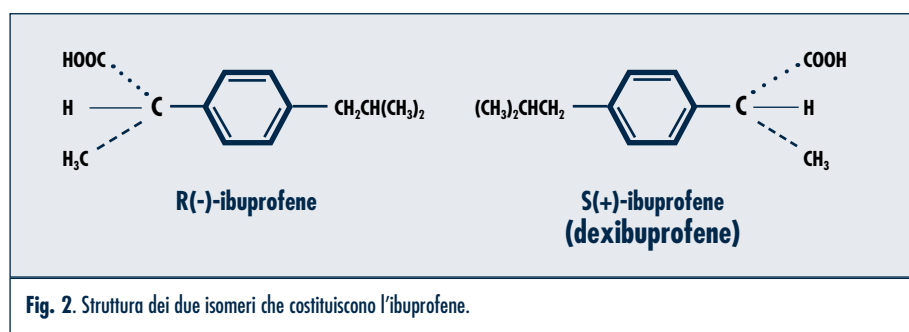


Fig. 2. Struttura dei due isomeri che costituiscono l'ibuprofene.

degenerazione della cartilagine nei pazienti con OA perché inducono una collagenolisi irreversibile² e sono presenti, in questi pazienti, in elevata quantità sia nel fluido sinoviale che nel plasma. La MMP-3 (stromelisin I) e la MMP-9 (gelatinasi B), prodotte dal tessuto sinoviale, sono molto elevate nei pazienti con una forma di coxartrosi molto aggressiva (Tab. I). Per questo motivo, i loro livelli possono avere valore diagnostico nell'evoluzione dell'OA³.

Nonostante gli effetti dei FANS sul metabolismo della cartilagine, in vivo, siano ancora controversi, l'attività delle MMP può essere influenzata dalla presenza di un FANS nel liquido sinoviale.

I FANS si possono dividere in tre categorie in base alla loro azione, in vitro, sulla matrice extracellulare della cartilagine prelevata da pazienti osteoartrosici:

- FANS che stimolano la sintesi della matrice;
- FANS che inibiscono la sintesi della matrice, come l'ibuprofene⁴;
- FANS che non hanno nessun effetto sulla matrice.

Tab. I. MMP di matrice, loro substrati, attivatori esogeni e capacità attivante.

Enzima	Substrato
Collagenases	
Collagenase-1 (MMP-1)	Collagen I, II, II (III > I), VII, VIII, X, gelatin, L-selectin, tenascin, serpins, α 2 macroglobulin, TNF precursor
Collagenase-2 (MMP-8)	Collagen I, II, III, (I > III), VII, VIII, X, gelatin, fibronectin, serpins, α 2-macroglobulin
Collagenase-3 (MMP-13)	Collagen I, II, III (II > I o III), IV, IX, X, XIV, gelatin, fibronectin, laminin, serpins, PAI
Gelatinases	
Gelatinase A (MMP-2)	Gelatin, collagen, I, IV, V, VII, X, XI, XIV, fibronectin, laminin, tenascin, vitronectin, α 2-macroglobulin, TNF precursor, angiostatin
Gelatinase B (MMP-9)	Gelatin, collagen, IV, V, VII, X, XIV, elastin, vitronectin, α 1-antitrypsin, α 2-macroglobulin, TNF precursor, angiostatin
Stromelysins	
Stromelysin-1 (MMP-3)	Collagen III, IV, V, IX, X, gelatin, fibronectin, laminin, tenascin
Stromelysin-2 (MMP-10)	Collagen III, IV, V, gelatin, fibronectin, elastin
Stromelysin-3 (MMP-11)	α 1-proteinase inhibitor, fibronectin, laminin
Matrilysin (MMP-7)	Collagen IV, gelatin, fibronectin, laminin, tenascin, elastina, vitronectin, angiostatin
Metalloelastase (MMP-12)	Collagen IV, gelatin, fibronectin, laminin, elastin, vitronectin, α 1-antitrypsin, TNF precursor, angiostatin

Sulla base di quanto esposto in precedenza, un FANS specifico per il trattamento dell'artrosi deve riuscire a passare attraverso la membrana sinoviale e non deve interferire con i processi di nutrimento e rigenerazione della cartilagine che in sede articolare hanno luogo.

Recentemente è stato immesso in commercio dexibuprofene, un FANS appartenente alla famiglia degli acidi arilpropionici (Fig. 2).

Dexibuprofene, che è l'isomero attivo dell'ibuprofene, in seguito a somministrazione orale, è assorbito principalmente nell'intestino tenue e, una volta giunto nel fegato attraverso il circolo portale, non subisce alcun metabolismo di primo passaggio.

L'escrezione è prevalentemente renale (90%), ma anche biliare⁵.

Dexibuprofene si somministra come sostanza pura e questo comporta una serie di vantaggi rispetto alla miscela racemica che, in letteratura, sono così riassunti:

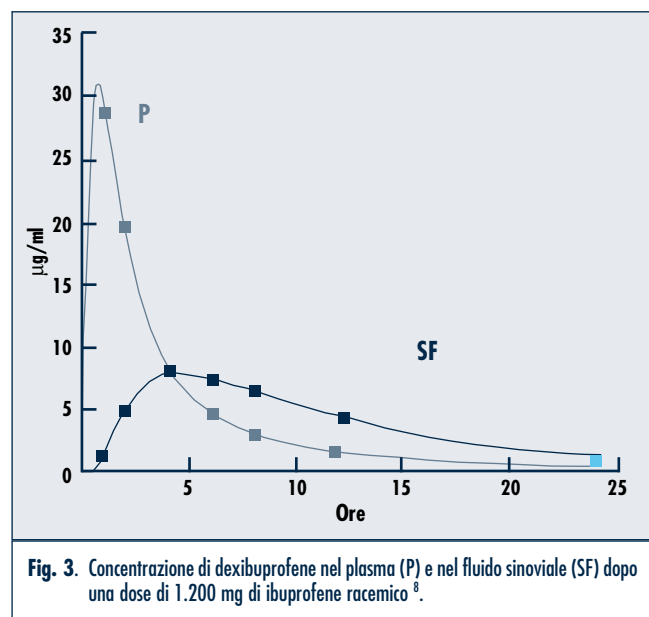
- minor quantità di farmaco assunto;
- riduzione del carico metabolico e renale;
- diminuzione di eventuali effetti collaterali mediati dall'isomero inattivo;
- riduzione dei legami con le macromolecole endogene, come per esempio gli acidi grassi, che possono dar origine a fenomeni di accumulo nel tessuto adiposo;
- diminuzione del rischio di interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche con altri farmaci;
- minor variabilità interindividuale perché non c'è conversione dall'isomero inattivo a quello attivo⁶.

La distribuzione spaziale dei vari gruppi chimici che costituiscono la molecola (chiralità) differenzia chimicamente il dexibuprofene (S(+)-ibuprofene) sia dall'altro isomero (R(-)-ibuprofene) sia dalla miscela dei due che costituisce l'ibuprofene. Per questo motivo, sono stati condotti numerosi studi al fine di valutare il grado di penetrazione di ciascuna sostanza attraverso la membrana sinoviale.

Evans riporta che in pazienti con artrosi in terapia con ibuprofene, nel liquido sinoviale sono stati ritrovati entrambi gli isomeri, ma la concentrazione del dexibuprofene è da 1,3 a 3,5 volte superiore rispetto a quella dell'altro isomero. Nel plasma, lo stesso rapporto è inferiore (0,8-1,7)⁷.

L'elemento discriminante è la capacità di legame alle proteine plasmatiche: dexibuprofene si lega meno alle proteine plasmatiche e, nella forma libera, attraversa maggiormente la membrana sinoviale concentrandosi in uno dei siti preferenziali d'azione dei FANS.

Inoltre, nel caso di dexibuprofene, è stato dimostrato che le fluttuazioni nel liquido sinoviale sono ridotte e che, allo stato stazionario, dexibuprofene permane a lungo fungendo da serbatoio d'azione quando diminuisce la concentrazione plasmatica. Questo spiega perché, nonostante l'emivita breve, siano sufficienti, mediamente, due somministrazioni giornaliere (Fig. 3) ⁷.



In corso di artrosi, la cartilagine articolare va incontro a degenerazione che, in parte, può essere influenzata dal tipo di FANS utilizzato. È stato realizzato uno studio con dexibuprofene in cui sono stati parallelamente valutati sia il comportamento del farmaco verso la matrice extracellulare della cartilagine articolare, attraverso una misurazione delle MMP, sia la sua efficacia clinica.

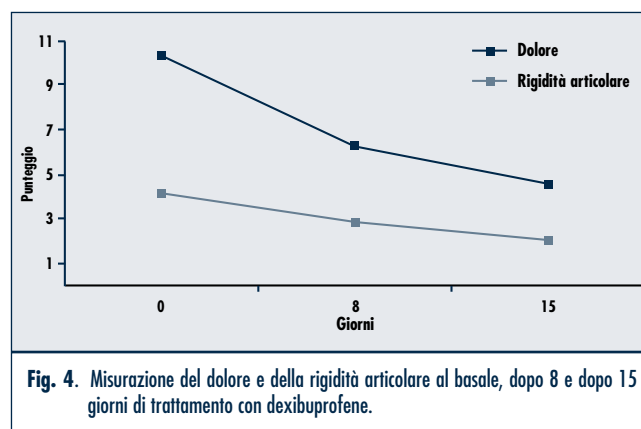
40 pazienti con OA dell'anca o del ginocchio sono stati trattati per 17,5 giorni con dexibuprofene alla dose di 400 mg tid. All'inizio e alla fine del trattamento viene misurata sia la concentrazione serica di MMP, in particolare MMP-1, MMP-3, MMP-8 e MMP-9, con un test ELISA, sia la sintomatologia dolorosa con una sottoscala verbale a 4 punti del WOMAC OA INDEX.

Nel periodo di trattamento, la concentrazione delle MMP è rimasta praticamente invariata, mentre c'è stato un miglioramento della sintomatologia dolorosa e della funzionalità fisica, indicando che dexibuprofene dà benefici clinici sull'osteartrosi senza interferire nel metabolismo della cartilagine dipendente dalle MMP ⁹.

I dati farmacocinetici fino ad ora esposti trovano conferma in diversi studi di efficacia clinica riportati in letteratura e condotti con dexibuprofene.

In uno studio ¹⁰ condotto in 4 centri di riabilitazione, 148 pazienti con OA sono stati trattati con 400 mg di dexibuprofene bid per 15 giorni. All'arruolamento, al giorno 8 e al giorno 15, i pazienti sono stati sottoposti a questionario per rilevare WOMAC OA INDEX e alla registrazione dell'intensità del dolore di notte, del dolore a riposo, del dolore al movimento, dell'handicap, della restrizione al movimento e della variazione di qualità di vita con una scala a categorie a 5 punti (0 = nessun dolore; 1 = lieve; 2 = moderato; 3 = grave; 4 = estremo).

Dexibuprofene ha dimostrato un significativo miglioramento dei valori del WOMAC OA INDEX, in particolare per quanto riguarda il dolore e la rigidità (Fig. 4).



Infine, è stato chiesto a medici e pazienti di valutare, sempre alla fine del trattamento, la tollerabilità e l'efficacia di dexibuprofene: quasi il 90% di medici e pazienti ha ritenuto l'efficacia e la tollerabilità di dexibuprofene buona-eccellente.

In un altro studio ¹¹ condotto su 50 pazienti con artrite reumatoide, l'efficacia e la tollerabilità di dexibuprofene sono state confrontate con quelle dell'ibuprofene.

Dopo una settimana di trattamento a 1.200 mg die di dexibuprofene o a 1.800 mg die di ibuprofene, il gonfiore articolare (valutato con una scala a categorie in cui 0 = nessuno; 1 = poco; 2 = moderato; 3 = severo) si è significativamente ridotto nel gruppo dexibuprofene rispetto al gruppo ibuprofene (Fig. 5).

Per la valutazione della tollerabilità è stata effettuata una gastrobulboscopia con prelievo di mucosa e misurazione

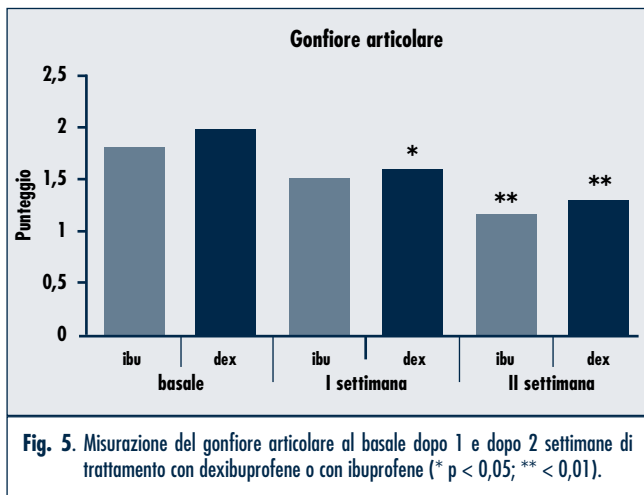


Fig. 5. Misurazione del gonfiore articolare al basale dopo 1 e dopo 2 settimane di trattamento con dexibuprofene o con ibuprofene (* p < 0,05; ** < 0,01).

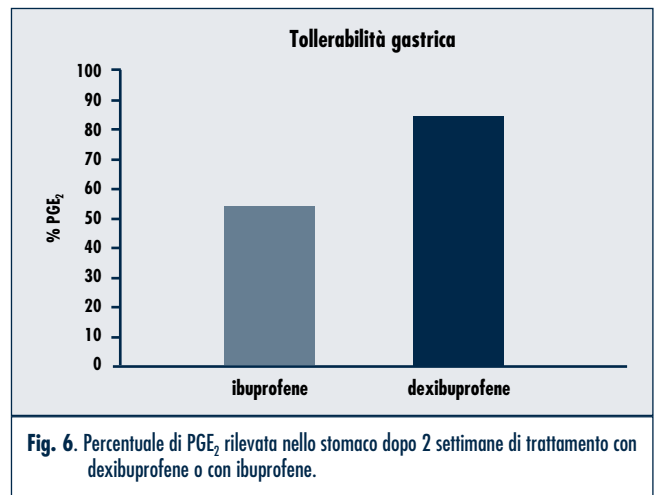


Fig. 6. Percentuale di PGE₂ rilevata nello stomaco dopo 2 settimane di trattamento con dexibuprofene o con ibuprofene.

della concentrazione di PGE₂ (ng per grammo di peso umido della mucosa).

La PGE₂ viene fisiologicamente prodotta nello stomaco per proteggere la mucosa gastrica dall'azione di sostanze gastrolesive. È stato dimostrato in letteratura che la PGE₂ diminuisce in caso di trattamento con FANS a causa della loro azione gastrolesiva. Pertanto, quanta più PGE₂ viene rilevata nello stomaco alla fine di un trattamento con un FANS, tanto più il FANS stesso risulta ben tollerato.

Dexibuprofene ha modificato solo leggermente la produzione della PGE₂ gastrica, molto meno rispetto a ibuprofene, segno della ridotta azione gastrolesiva (Fig. 6).

CONCLUSIONI

Dalle evidenze presenti in letteratura, è emerso che il liquido sinoviale rappresenta uno dei siti d'azione dei FANS e, di conseguenza, assume importanza capire se il FANS riesce a raggiungere questo sito e come si comporta sulle strutture qui presenti.

Dexibuprofene, diversamente dall'ibuprofene, si accumula preferenzialmente nel liquido sinoviale e permane a lungo, senza interferire nei processi di anabolismo e catabolismo della cartilagine articolare.

Dexibuprofene, in compresse e in bustine, si è rivelato efficace nel controllare il dolore e la rigidità articolare, mantenendo una tollerabilità, dimostrata oggettivamente, superiore all'ibuprofene da cui deriva.

BIBLIOGRAFIA

- Netter R, Bannworth B, Royer-Marrot MJ. *Recent findings on the pharmacokinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs in synovial fluid*. Clin Pharmacokinet 1989;17:145-62.
- Vincenti MP, Brinckerhoff CE. *Transcriptional regulation of collagenase (MMP-1, MMP-13) genes in arthritis: integration of complex signalling pathways for the recruitment of gene-specific transcription factors*. Arthritis Res 2002;4:157-64.
- Kalela A, Koivu TA, Sisto T, Kanervisto J, Höyhty M, Sillanauke P, et al. *Serum matrix metalloproteinase-9 concentration in angiographically assessed coronary artery disease*. Scand J Clin Lab Invest 2002;62:337-42.
- Dingle JT. *The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages*. Z Rheumatol 1999;58:125-9.
- RCP dexibuprofene.
- Evans AM. *Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the profens: enantioselectivity, clinical implications, and special reference to S(+)-ibuprofen*. J Clin Pharmacol 1996;36:7-15.
- Evans AM. *Enantioselective pharmacodynamics and pharmacokinetics of chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs*. Eur J Clin Pharmacol 1992;42:237-56.
- Seideman P, Lohrer F, Graham GG, Duncan MW, Williams KM, Day RO. *The stereoselective disposition of the enantiomers of ibuprofen in blood, blister and synovial fluid*. Br J Clin Pharmacol 1994;38:221-7.
- Kullich W. *Effect of dexibuprofen on the expression of cartilage destructing metalloproteinases: an in vivo pilot trial*. Acta Medica Austriaca 2004;31.
- Hawel R, Klein G, Singer F, Mayrhofer F, Kähler ST. *Comparison of the efficacy and tolerability of dexibuprofen and celecoxib in the treatment of osteoarthritis of the hip*. Int J Clin Pharmacol Ther 2003;41:153-64.
- Stock KP, Geisslinger G, Loew D, Beck WS, Bach GL, Brune K. *S-ibuprofen versus ibuprofen-racemate. A randomized double-blind study in patients with rheumatoid arthritis*. Rheumatol Int 1991;11:199-202.