

N O T A

La Nimesulide: un insolito profilo farmacologico per un farmaco antinfiammatorio non-steroido

F. Berti, A. Buschi, A. Beretta

Dipartimento di Farmacologia, Chemioterapia e Tossicologia Medica, Università degli Studi di Milano.

RIASSUNTO. In questo lavoro sono riportate le proprietà antistaminiche ed antiallergiche della Nimesulide, un farmaco antinfiammatorio non-steroido. I risultati di questa sperimentazione sono in linea con alcune osservazioni cliniche nelle quali la nimesulide non ha indotto broncocostrizione in pazienti asmatici intolleranti a farmaci aspirino-simili.

SUMMARY. The paper reports some pharmacological aspects of nimesulide, a non-steroidal anti-inflammatory agent, in particular its anti-histaminic and anti-allergic properties. These data are in line with clinical observations where nimesulide does not induce bronchoconstriction in asthmatic patients who were intolerant to non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Corrispondenza: Prof. Ferruccio Berti, Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Farmacologia, Chemioterapia e Tossicologia Medica "Emilio Trabucchi", Via Vanvitelli 32, 20129 Milano.

Parole chiave: Nimesulide, FANS, antistaminici, asma. Ricevuto il 25 Novembre 1991; accettato il 22 Gennaio 1992.

È da tempo riconosciuto che l'efficacia terapeutica e gli effetti indesiderati dei farmaci antinfiammatori non-steroidi (FANS), al di là delle differenze di potenza, di specificità dei meccanismi e di biodisponibilità, risiedono primariamente nella loro capacità di inibire l'enzima cicloossigenasi e di ridurre la formazione di prostaglandine biologicamente attive. Tuttavia una serie di osservazioni sperimentali e cliniche suggeriscono che l'inattivazione più o meno reversibile della cicloossigenasi non è sufficiente a spiegare l'attività antinfiammatoria di questi farmaci. Infatti alcuni di essi sono clinicamente attivi per dosi di gran lunga superiori a quelle necessarie per ridurre la biosintesi prostaglandinica mentre altri, come il Salicilato di Sodio, attaccano l'enzima cicloossigenasi solo debolmente e svolgono una valida azione antireattiva antiflogistica. Inoltre è significativo il fatto che alcune prostaglandine della serie E e la stessa prostaciclina svolgono un ruolo modulatore nel processo infiammatorio. Tali eicosanoidi infatti, agendo come messaggeri extracellulari inibiscono l'attivazione dei leucociti e di altre cellule pro-infiammatorie ed esercitano nell'animale da esperimento una vera e propria azione anti-edema. A questo riguardo la possibilità che i FANS intervengano

nel processo infiammatorio attraverso meccanismi alternativi, sia inibendo sistemi enzimatici diversi dalle cicloossigenasi, sia alterando la funzione leucocitaria (liberazione di enzimi lisosomiali, eicosanoidi, PAF e "burst" metabolici), ha stimolato la ricerca sperimentale di questi ultimi anni. In questo momento di rinnovato interesse, rivisitando l'attività antinfiammatoria della Nimesulide è stato possibile mettere in luce alcune proprietà farmacologiche, insolite per un FANS, come quella antistaminica e antiallergica intesa quest'ultima come controllo della secrezione immunologica di istamina e di trombossano (TXA_2). Ricordiamo che questo farmaco, messo a punto negli anni '70 presso i laboratori della Riker, è emerso per la sua spiccata attività antinfiammatoria e analgesica da una serie di composti metan-sulfonanilidici (1,2). La presenza nella sua struttura chimica di un gruppo funzionale sulfonanilidico, invece di gruppi ossidrilici e carbossilici più acidi, riveste particolare importanza nel conferire al farmaco un meccanismo d'azione che non è esclusivamente rivolto al blocco delle cicloossigenasi (effetto peraltro modesto e inferiore a quello dell'Indometacina) ma anche ad un'inibizione del metabolismo ossidativo leucocitario. A questo riguardo è stato riportato che la Nimesulide e il suo 4-idrossimetabolita, inibiscono la generazione di chemiluminescenza e di anioni superossidi (promotori tonici dell'infiammazione) in leucociti polimorfonucleati variamente stimolati "in vitro" (zimosan - peptide sintetico FMLP) senza interferire con la loro attività fagocitaria e chemotattica (3). Il controllo farmacologico del flusso extracellulare di radicali liberi infatti, limita l'evoluzione del processo infiammatorio riducendo il danno tissutale.

La validità terapeutica della Nimesulide è già stata verificata nelle malattie reumatiche e risultati incoraggianti sono stati ottenuti in pazienti affetti da forme infiammatorie del tratto respiratorio comprendenti pleuriti e broncopneumopatie croniche ostruttive. Quest'ultima osservazione clinica, e soprattutto il fatto che i

FANS sono scarsamente tollerati da pazienti asmatici (potenziamento della reazione anafilattica) ha promosso una serie di prove farmacologiche volte a chiarire un'eventuale differenza tra la Nimesulide e l'Indometacina nei confronti di risposte broncopulmonari soprattutto di tipo immunologico. I dati più significativi emersi da queste prove possono essere riassunti nei seguenti punti:

- a) la Nimesulide è provvista di attività antagonista di tipo non competitivo specifica per i recettori H_1 dell'istamina. Tale antagonismo, dalla potenza 20 volte inferiore a quella della Pirilamina, è stata verificata "in vitro" sulla trachea e sull'atrio di cavia. Inoltre le modificazioni di meccanica polmonare indotte dall'istamina (ma non quelle da acetilcolina e da altri agonisti) nella cavia in anestesia sono antagonizzate dalla Nimesulide in un range di dose pienamente antinfiammatorie. In questa serie di esperimenti l'Indometacina è risultata priva "in vitro" e "in vivo" di attività antistaminica;
- b) la Nimesulide esercita una significativa azione protettiva nell'anafilassi sistemica della cavia. Tale effetto sembra essere in parte legato alla capacità del farmaco di moderare la liberazione d'istamina dai mastociti polmonari;
- c) infatti, nei polmoni di cavia sensibilizzati e perfusi, alla somministrazione dell'antigene specifico si assiste in presenza di Nimesulide ad una riduzione significativa del rilascio d'istamina nel perfusato polmonare, mentre l'Indometacina determina un potenziamento marcato della secrezione di questo autacoide (Tabella 1). Questi dati inoltre confermano la maggior potenza dell'Indometacina nel ridurre la generazione di TXB_2 , metabolita stabile del TXA_2 , e quindi una maggior incidenza del farmaco sull'attività dell'enzima cicloossigenasi (Figura 1).

L'effetto potenziante la liberazione immunologica di istamina da parte dei FANS non è un risultato inatteso, ed è già stato verificato su tessuto bronchiale umano (4). Esso rappresen-

Tabella 1 - Effetto della Nimesulide (NIM) e dell'Indometacina (INDO) sulla liberazione di istamina, TXB_2 e sulla pressione di perfusione (PP) durante la reazione anafilattica nel polmone isolato di cavia attivamente sensibilizzato all'ovalbumina.

Trattamento ($\mu\text{mol/l}$)	Istamina ($\mu\text{g/5 min}$)	%	TXB_2 (ng/5 min)	%	PP (mmHg)	%
Controllo	n.d.		n.d.		46 ± 3.2	
Ovalbumina (0)	25.0 ± 1.3	—	2691 ± 99	—	165 ± 4.9	—
NIM 1 + 0	19.1 ± 1.1	-24	2094 ± 65	-23	144 ± 4.8	-18
NIM 3 + 0	12.8 ± 1.7	-49	1441 ± 89	-47	108 ± 3.4	-48
NIM 10 + 0	5.3 ± 0.4	-79	654 ± 61	-76	67 ± 2.8	-82
INDO 0.3 + 0	30.5 ± 1.5	+22	1811 ± 101	-33	132 ± 5.4	-28
INDO 1 + 0	38.4 ± 0.8	+53	973 ± 57	-64	95 ± 3.8	-59
INDO 3 + 0	45.3 ± 2.3	+81	452 ± 23	-83	66 ± 2.7	-83

I dati sono valori medi $\pm$ ESM relativi a 10 polmoni ciascuno. La perfusione con Nimesulide e Indometacina è iniziata 15 min prima della somministrazione dell'antigene (Ovalbumina, 1 mg) ed è continuata per 10 min. L'istamina e il TXB_2 presenti nei perfusati polmonari sono stati determinati quantitativamente con metodo biologico e radioimmunologico rispettivamente. La Nimesulide inibisce in misura dose dipendente la secrezione polmonare di istamina in corso di anafilassi ($EC_{50} = 3.1$; lim. fid. 2.6-3.6 $\mu\text{mol/l}$) mentre l'Indometacina potenzia la liberazione di questo mediatore ($EC_{50} = 0.89$; lim. fid. 0.67-1.17 $\mu\text{mol/l}$).

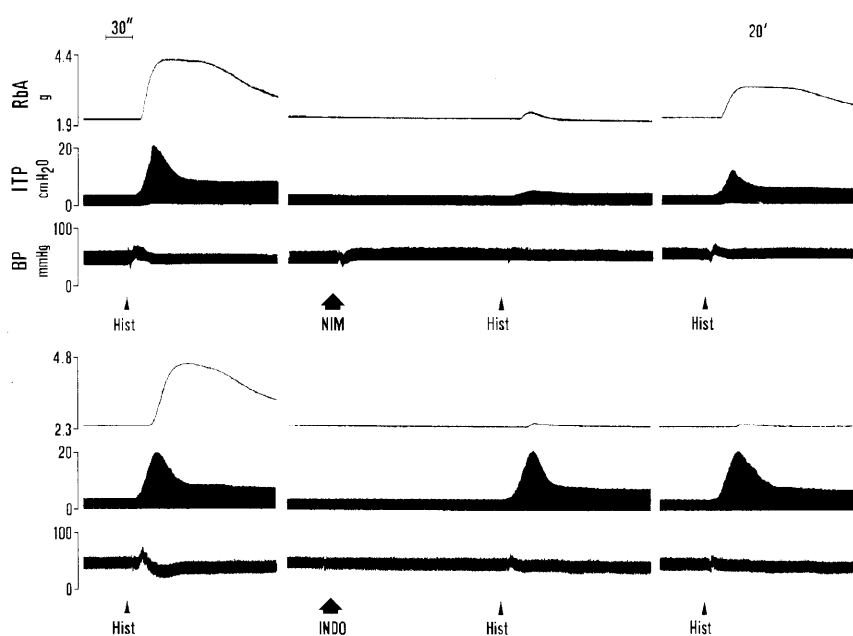


Figura 1 - Effetto della Nimesulide (NIM) e dell'Indometacina (INDO) alla dose 1.6 $\mu\text{mol/kg}$ i.v. sulle modificazioni indotte dall'istamina sulla pressione intratracheale (ITP), sulla pressione sistemica (BP) e sul tono di un segmento di aorta di coniglio (RbA) superfuso con sangue della stessa cavia in anestesia e in circolazione extracorporea. La contrattura della RbA indica in modo selettivo la comparsa nel sangue circolante di sostanze ad attività TXA_2 -mimetica. Mentre la Nimesulide previene il broncospasmo da istamina, l'Indometacina non modifica la broncocostrizione indotta dall'autacoide nonostante il blocco delle cicloossigenasi e la mancata comparsa nel sangue di attività TXA_2 -mimetica (la RbA non si contrae).

ta un aspetto importante correlato all'intolleranza di questa classe di farmaci nei pazienti asmatici. L'analisi del meccanismo potenziante la liberazione anafilattica di istamina da blocco delle cicloossigenasi ha messo in evidenza un aumentato metabolismo dell'acido arachidonico attraverso la via lipossigenasi risultante in una maggior formazione di leucotrieni e di composti idroperossieicosatetraenoici (HPETE) che facilitano il rilascio dei mediatori. Infatti alcuni di questi composti come il 5-idrossieicosatetraenoico (5-HETE) e il 12-HETE potenziano la liberazione di istamina indotta da anti-IgE nei mastociti di ratto e nei basofili umani. Un altro aspetto assai critico, conseguenza diretta del blocco delle cicloossigenasi, è la diminuita biosintesi di prostaglandina E₂ (PGE₂), un metabolita dell'acido arachidonico che si forma in notevole misura nei bronchi umani a moderarne il tono e l'intensità dei vari stimoli contratturanti. La PGE₂, inoltre, lo confermano i dati ottenuti "in vitro" su leucociti e mastociti parzialmente purificati e su frammenti polmonari umani, inibirebbe con meccanismo AMP-ciclico dipendente la liberazione anafilattica di istamina. D'altro canto, l'effetto inibitorio della Nimesulide sulla liberazione immunologica di istamina sembra attuarsi attraverso meccanismi più complessi e difficili da comprendere alla luce dei dati ottenuti. Infatti, l'effetto inibitorio causato dalla Nimesulide si verifica anche in presenza di un marcato blocco dell'attività cicloossigenasica (TXB₂ ridotto del 76%) e di una probabile maggior formazione di metaboliti della via lipossigenasi (leucotrieni, 5-HETE, 12-HETE). In attesa di una conferma sperimentale più rigorosa e mirata, risulta pertanto più agile interpretare questo fenomeno come una vera e propria attività "antiallergica" della Nimesulide. Tuttavia al di là dei meccanismi in

gioco, il fatto che la Nimesulide possa controllare la liberazione di istamina in corso di anafilassi e possa avvalersi allo stesso tempo d'effetto antiistaminico conferisce al farmaco un profilo originale e ben differenziato da quello degli altri FANS. L'importanza di queste osservazioni farmacologiche sulla Nimesulide attende il vaglio clinico e a questo riguardo, su piano di una migliore tollerabilità, sono già disponibili reperti molto incoraggianti. Bianco (5) infatti ha dimostrato che la Nimesulide non induce reazione avversa in pazienti asmatici che regolarmente vanno incontro a severi attacchi broncoostruttivi quando assumono farmaci antinfiammatori aspirino-simili.

BIBLIOGRAFIA

1. Swingle K.F., Moore G.G.I., Grant T.J.
4-nitrophenoxy-methanesulfonanilide (R-805): a chemically novel antiinflammatory agent.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 222: 132, 1976.
2. Vigdahl R.L., Tukey R.H.
Mechanism of action of novel antiinflammatory drugs diflumidone and R-805.
Biochem. Pharmacol. 26: 307, 1977.
3. Capsoni F., Venegoni E., Minonzio F., Ongari A.M., Maresca V., Zanussi C.
Inhibition of neutrophil oxydative metabolism by nimesulide.
Agents Actions 21: 121, 1987.
4. Adams III K.G., Lichtenstein L.M.
Indomethacin enhances response of human bronchus to antigen.
Am. Rev. Respir. Dis. 131: 8, 1985.
5. Bianco S.
La Nimesulide non induce asma in pazienti asmatici FANS intolleranti.
Workshop: Il controllo farmacologico dei mediatori dell'infiammazione: prospettive per gli anni 2000.
Pomerio d'Erba, 11-12 Ottobre 1991.