

Estratto a cura del CeDIS Innovet

RESEARCH

Open Access

Palmitoil-glucosamina co-micronizzata con curcumina mantiene l'effetto antalgico del meloxicam in cani con dolore da osteoartrite.

Titolo originale

Palmitoil-glucosamine co-micronized with curcumin for maintenance of meloxicam-induced pain relief in dogs with osteoarthritis pain

Giorgia della Rocca^{1*}, Carlo Schievano², Alessandra Di Salvo¹, Maria Beatrice Conti¹ e Maria Federica della Valle³

¹ Dipartimento di Medicina Veterinaria, Centro Di Ricerca Sul Dolore Animale (CeRiDA), Università Degli Studi Di Perugia, 06123 Perugia, Italia;

² Innovative Statistical Research Srl, Prato della Valle 24, 35123 Padova, Italia;

³ CeDIS (Centro di Documentazione e Informazione Scientifica), Innovet Italia Srl, Via Leonardo da Vinci 3, 35030 Saccolongo, Italia;

Riassunto

Premesse Il dolore da osteoartrite (OA) è la causa principale di dolore cronico nei cani. Il trattamento multimodale, che comprende tra l'altro combinazioni sicure ed efficaci di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) insieme a interventi nutrizionali, è attualmente considerato la scelta più adatta per la gestione del dolore da osteoartrite.

La palmitoil-glucosamina è una materia prima per mangimi della famiglia delle ALIAmidi, la cui molecola capostipite è la N-palmitoil-etanolamina, amide lipidica pro-omeostatica. La curcumina è un promettente antiossidante di origine vegetale. Il presente studio ha valutato se l'integrazione della dieta per 18 settimane con palmitoil-glucosamina co-micronizzata con curcumina fosse in grado di mantenere l'effetto antalgico del meloxicam (sospensione orale 1,5 mg/ml) utilizzato a dosi scalari (25% in meno ogni 2 settimane a partire da 0,1 mg/kg/giorno) per le prime 8 settimane di trattamento.

Il dolore è stato valutato sia dai proprietari che dai veterinari; i primi hanno utilizzato sia una valutazione soggettiva che strumenti di misura validati - ovvero, l'Helsinki Chronic Pain Index (HCPI) e il Canine Brief Pain Inventory (CBPI) - mentre i secondi hanno valutato la gravità della zoppia e del dolore alla palpazione sulla base di scale a 5 punti precedentemente utilizzate.

Risultati In questo studio non controllato sono stati inclusi in totale 58 cani. A inizio studio, i cani soffrivano di dolore grave (punteggio HCPI compreso tra 18 e 39). In base alle valutazioni dei proprietari, il 90% dei cani che rispondeva al meloxicam alla dose piena ha potuto ridurre la dose fino al 25% di quella iniziale, senza sperimentare alcun peggioramento del dolore. Inoltre, il 75% dei cani non ha mostrato riacutizzazione del dolore dopo 10 settimane dalla sospensione del meloxicam. Dopo 2 e 10 settimane dalla sospensione del meloxicam, è stata osservata una riduzione statisticamente significativa della gravità del dolore, valutato secondo l'HCPI ($P < 0,0001$), rispetto all'inizio dello studio ($17,0 \pm 1,05$ e $15,1 \pm 1,02$, rispettivamente, contro $29,0 \pm 0,74$, media $\pm$ ES). Dopo la sospensione del meloxicam, non è stato registrato nessun cambiamento statisticamente significativo nel punteggio del CBPI. Nel corso dello studio, la distribuzione dei punteggi rilevati per il dolore alla palpazione e la zoppia si è modificata significativamente verso quadri meno gravi ($P < 0,0001$).

Conclusioni I risultati sembrano suggerire che l'integrazione della dieta con palmitoil-glucosamina co-micronizzata con curcumina sia in grado di mantenere l'effetto antalgico del meloxicam in cani con dolore grave da osteoartrite.

Keywords Osteoartrite, cani, dolore cronico, ALIAmide, palmitoil-glucosamina, curcumina, meloxicam, farmaci anti-infiammatori non steroidei, analgesia multimodale

* Autore corrispondente:
Giorgia della Rocca
giorgia.dellarocca@unipg.it



Metodi

Obiettivo dello studio

Lo scopo del presente studio era indagare se la somministrazione dietetica di PGA-cur* per 18 settimane a cani con dolore cronico associato ad OA fosse in grado di mantenere l’effetto antalgico di un FANS di riferimento, somministrato a dosi scalari durante le prime 8 settimane e in seguito sospeso.

Disegno dello studio

Lo studio (in aperto, multicentrico a lungo termine) prevedeva tre visite (V1, V2 e V3) eseguite dal veterinario, rispettivamente all’inclusione, a due e dieci settimane dopo la sospensione del meloxicam. Un esperto algologo veterinario del Servizio di Terapia del Dolore (G.d.R., Dipartimento di Medicina Veterinaria, Università di Perugia) somministrava un’intervista telefonica ogni due settimane (T1-T7), come schematizzato in figura 1.

Protocollo di trattamento

Lo studio prevedeva di somministrare PGA-cur insieme a dosi scalari di meloxicam (a partire da 0,1 mg/kg/giorno) durante le prime 8 settimane, e solo PGA-cur per le restanti 10 settimane (Figura 1).
I cani che, dopo le prime due settimane di trattamento a dose piena, raggiungevano il valore prefissato come soglia nel miglioramento del dolore (es., riduzione minima del 30% dell’indice HCPI) proseguivano lo studio.

Caratteristiche del campione

Cinquantotto cani venivano inclusi nello studio. Di questi, il 22,4% non rispondeva al trattamento con FANS a dose piena, cioè non otteneva una riduzione di almeno il 30% del punteggio HCPI nelle prime due settimane. Per questo, tali soggetti venivano considerati non responsivi al trattamento e, in accordo con l’obiettivo dello studio, esclusi dall’analisi.

Dei 42 cani oggetto di studio, 23 erano maschi, i restanti femmine. L’età media era di 9 ± 3,2 anni e il peso medio era di 31 ± 10,5 kg.
Le razze più rappresentate erano meticci e Labrador Retriever (8 cani ciascuna), seguiti da Pastore Tedesco (7), Cane Corso e Golden Retriever (3 cani per razza); tutte le altre razze erano rappresentate da 1 o 2 soggetti ciascuna.

Il dolore, valutato all’HCPI, veniva giudicato grave in tutti i cani; valutato alla palpazione, risultava da moderato a grave nell’84% dei cani. Analogamente, la zoppia veniva valutata grave nella maggior parte dei cani.

Risultati

Tasso di successo

Il tasso di successo veniva qui inteso come percentuale di cani in cui l’effetto antalgico ottenuto con due settimane di trattamento con FANS a dose piena veniva mantenuto durante la riduzione scalare del dosaggio o addirittura dopo che il FANS veniva sospeso. Nel 90% dei cani in studio, si è riusciti ad abbassare la dose di FANS fino al 25% rispetto all’iniziale, senza che il dolore peggiorasse; inoltre, il dolore è stato considerato sotto controllo (ovvero, diminuito o invariato rispetto alla visita precedente) nel 77% e 75% dei casi, rispettivamente 2 e 10 settimane dopo aver sospeso il meloxicam (Tabella 1).

Tabella 1. Tasso di successo della somministrazione alimentare di PGA-cur in relazione alla riduzione della dose di FANS.

Percentuale della dose iniziale di FANS	75	50	25	0	0
Tempo dalla sospensione di FANS (settimane)	-	-	-	2	10
Tasso di successo (stima di Kaplan-Meier)	95%	93%	90%	77%	75%

La percentuale di cani in cui il dolore era considerato sotto controllo durante la fase di riduzione del dosaggio del FANS e dopo la sua sospensione era l’obiettivo primario dello studio ed è qui indicato (ultima linea) in rapporto alla percentuale della dose iniziale.

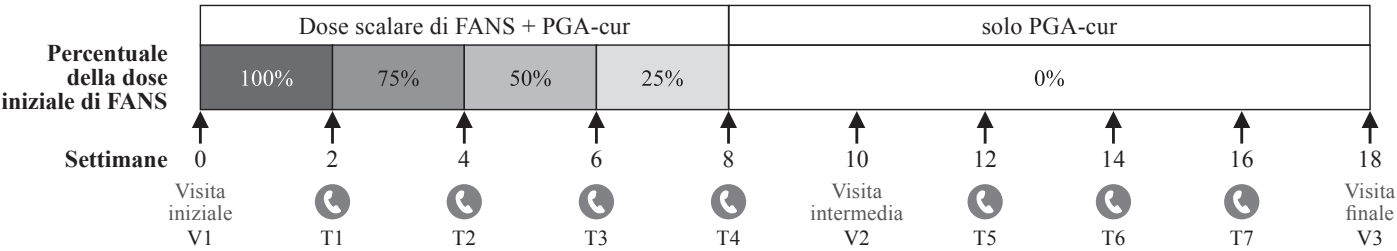


Figura 1. Cronologia dello studio.

* “PGA-cur”: palmitoil-glucosamina co-micronizzata con curcumina, N.d.T.

Variazione del dolore (HCPI)

In base alle valutazioni dei proprietari, il protocollo multimodale in indagine ha ridotto significativamente il dolore ($P < 0,0001$), come registrato all’HCPI (un questionario validato per misurare il dolore cronico, articolato in 11 domande, a ciascuna delle quali assegnare un punteggio compreso tra 0 e 4, per un punteggio complessivo che va da 0 a 44) [55].

Il punteggio medio diminuiva del 45% durante le prime due settimane (cioè durante il trattamento con FANS a dose piena). La riduzione media dell’intero periodo di studio era del 48% (Figura 2). Inoltre, durante lo studio, la percentuale di soggetti con HCPI ≥ 17 [corrispondente a dolore grave, N.d.T.] scendeva dal 100 al 41%.

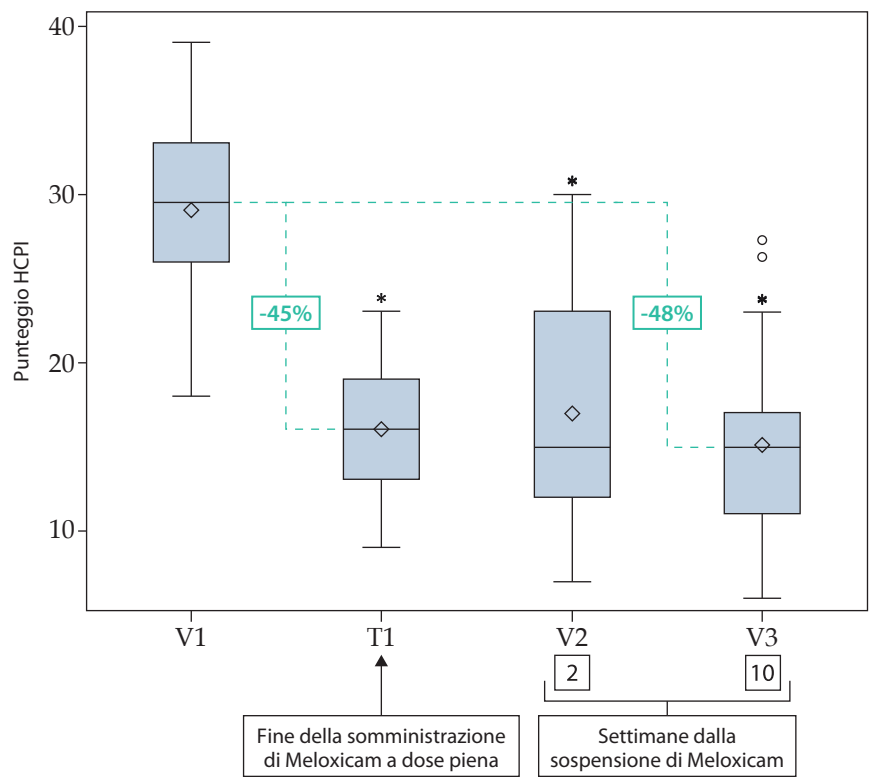


Figura 2. Box plot relativo alla gravità del dolore in base al punteggio HCPI ai diversi timepoint dello studio. I rombi rappresentano la media; le linee nei box la mediana; i cerchi rappresentano valori anomali fuori dal range. * $P < 0,0001$ vs V1. Abbreviazioni: V1: visita iniziale; T1: prima intervista telefonica; V2: visita intermedia; V3: visita finale.

Variazione dei punteggi clinici

Sia la zoppia che il dolore alla palpazione (valutati con specifiche scale a 5 punti [39, 60, 61]), mostravano una significativa modifica nella distribuzione dei valori, verso punteggi minori (quindi gravità più bassa) rispetto a quelli registrati a inizio studio. La distribuzione dei punteggi di gravità della zoppia è mostrata in Tabella 2.

Tabella 2. Distribuzione nel tempo della gravità della zoppia.

	n (%)		
	V1	V2	V3
Zoppia			
0 – normale	0 (0.0%)	9 (25.7%)	10 (34.5%)
1 – lieve/inconsistente	6 (14.3%)	18 (51.4%)	16 (55.2%)
2 – moderata	16 (38.1%)	7 (20.0%)	2 (6.9%)
3 – grave	20 (47.6%)	1 (2.9%)	1 (3.4%)
Confronto con V1		$P < 0,0001$	$P < 0,0001$

La gravità della zoppia è stata misurata dai veterinari con una scala a 5 punti, ad ogni visita. Nessun cane aveva registrato il punteggio di 4 (gravissima zoppia), a nessuna visita. Il numero e la percentuale di cani per ogni classe di gravità sono qui dettagliati.

Abbreviazioni: V1 visita iniziale, V2 visita intermedia, V3 visita finale.

Valutazione globale dell'efficacia

La gestione del paziente è stata giudicata dal veterinario come “buona” per quasi la metà dei pazienti, “eccellente” per il 29% e “sufficiente” per il 22%.

Il controllo del dolore è stato giudicato come “buono” o “molto buono” da circa l'80% dei proprietari.

Tollerabilità e sicurezza

Solo 8 cani manifestavano effetti avversi (di natura gastrointestinale), nessuno dei quali veniva giudicato serio.

Nel periodo di studio in cui i cani ricevevano solo PGA-cur non si è manifestato alcun evento avverso.

Conclusioni

I risultati del presente studio hanno mostrato che l'integrazione a lungo termine della dieta con PGA-cur in cani con grave dolore cronico da osteoartrite contribuisce a mantenere l'effetto antalgico del meloxicam somministrato a dosi scalari.

Queste evidenze sono interessanti per due ragioni.

Primo, l'utilizzo a lungo termine dei FANS lascia ancora qualche riserva, a causa del rischio di sviluppare effetti collaterali, soprattutto in animali fragili (ad es. con patologie concomitanti o con più di 8 anni di età) [51-53]. Secondo, è noto come l'effetto positivo del meloxicam scompaia in breve tempo dopo la sospensione del trattamento [47].

Da un punto di vista clinico, mantenere l'effetto positivo dei FANS riducendone l'assunzione è particolarmente auspicabile in cani affetti da dolore da OA. Il potenziale “effetto risparmio” del FANS esercitato dal PGA-cur richiede comunque ulteriori indagini.

Ringraziamenti

Gli autori desiderano ringraziare i seguenti veterinari che hanno partecipato allo studio (in ordine alfabetico): Pierpaolo Angelici, Fabio Bani, Mario Bartoloni, Sara Bazzo, Daniela Colaiacomo, Alfredo Coni, Marco Currenti, Valentina Dal Magro, Valentino Galatà, Arianna Gandolfo, Andrea Grisoni, Paola Martano, Gaudenzio Massa, Gianluca Nocco, Carlo Pezzuto, Andrea Pighetti, Roberto Pizzoli, Fabio Sangion, Alessandro Testa.

Referenze [limitatamente a quelle citate nel presente estratto]

[39] Heikkilä HM, Hielm-Björkman AK, Morelius M, Larsen S, Honkavaara J, Innes JF, et al. Intra-articular botulinum toxin A for the treatment of osteoarthritic joint pain in dogs: a randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial. *Vet J*. 2014; 200:162–9.

[47] Alves JC, Santos A, Jorge P, Carreira LM. A randomized double-blinded controlled trial on the effects of photobiomodulation therapy in dogs with osteoarthritis. *Am J Vet Res*. 2022;83: ajvr22.03.0036.

[51] Lomas AL, Grauer GF. The renal effects of NSAIDs in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2015; 51:197–203.

[52] Belshaw Z, Asher L, Dean RS. The attitudes of owners and veterinary professionals in the United Kingdom to the risk of adverse events associated with using non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) to treat dogs with osteoarthritis. *Prev Vet Med*. 2016; 131:121–6.

[53] Center for Veterinary Medicine. Veterinary Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). FDA. 2021. <https://www.fda.gov/animal-veterinary/product-safety-information/veterinary-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids>. Accessed 13 Jan 2022.

[55] Hielm-Björkman AK, Rita H, Tulamo R-M. Psychometric testing of the Helsinki chronic pain index by completion of a questionnaire in Finnish by owners of dogs with chronic signs of pain caused by osteoarthritis. *Am J Vet Res*. 2009; 70:727–34.

[60] Harman R, Carlson K, Gaynor J, Gustafson S, Dhupa S, Clement K, et al. A Prospective, Randomized, Masked, and Placebo-Controlled Efficacy Study of Intraarticular Allogeneic Adipose Stem Cells for the Treatment of Osteoarthritis in Dogs. *Front Vet Sci*. 2016; 3:81.

[61] Lascelles BDX, Knazovicky D, Case B, Freire M, Innes JF, Drew AC, et al. A canine-specific anti-nerve growth factor antibody alleviates pain and improves mobility and function in dogs with degenerative joint disease associated pain. *BMC Vet Res*. 2015; 11:101.

