

video-abstract

scarica il PDF

<https://goo.gl/uADHTR>

## I FANS nel trattamento del dolore muscolo-scheletrico acuto e cronico: qualcosa sta cambiando

### Dolore e FANS

La classe medica prescrive abitualmente farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) per la gestione del dolore, particolarmente nelle patologie caratterizzate dalla presenza di dolore da lieve a moderato. I FANS sono i farmaci analgesici più comunemente prescritti al mondo e la loro efficacia nel trattamento del dolore acuto è stata ripetutamente dimostrata<sup>1</sup>.

Il dolore acuto può essere determinato da un danno tissutale accidentale, da un trauma o può rappresentare l'effetto di un intervento chirurgico. Il dolore acuto postoperatorio è una manifestazione infiammatoria determinata dalle lesioni dei tessuti interessati dall'intervento chirurgico. La gestione del dolore postoperatorio e l'infiammazione rappresentano quindi un componente fondamentale della cura del paziente.

L'azione dei FANS si basa sull'inibizione reversibile della cicloossigenasi, l'enzima che media la produzione di prostaglandine e trombano A2<sup>2</sup>. Le prostaglandine intervengono in numerose funzioni fisiologiche, quali il mantenimento della integrità della mucosa gastrica, la regolazione del flusso ematico renale e la regolazione del tono endoteliale; inoltre svolgono un ruolo fondamentale nei processi infiammatori e nocicettivi.

### Il naprossene

Naprossene è un FANS commercializzato in tutto il mondo per le sue proprietà analgesi-

che e antipiretiche; tali effetti sono ottenuti attraverso l'inibizione reversibile degli isoenzimi 1 e 2 della cicloossigenasi, riducendo in tal modo la biosintesi di trombano, prostaciclina e prostaglandine. Quando somministrato per via orale, naprossene viene assorbito in misura paragonabile a quella osservata dopo somministrazione endovenosa<sup>3</sup>. La forma di sale sodico del naprossene aumenta la solubilità del farmaco migliorandone la velocità di assorbimento<sup>4</sup>. Tale aspetto ha portato nel tempo a una maggiore prescrizione della forma salificata nelle formulazioni per somministrazione orale. A questa caratteristica si associa il fatto che, tra i FANS, naprossene si caratterizza per avere un'emivita alta, di circa 12-15 ore, favorendo una lunga durata dell'analgesia<sup>3</sup>. Un buon assorbimento e una lunga durata d'azione hanno reso il naprossene uno dei FANS più prescritti e usati in tutto il mondo, arrivando addirittura a essere l'analgesico da banco maggiormente venduto negli Stati Uniti.

### Efficacia di naprossene nel dolore

Naprossene sodico 550 mg, equivalente a 500 mg di naprossene<sup>5</sup>, è considerata una dose efficace per il trattamento del dolore postoperatorio<sup>6</sup>. Dati specifici relativi alla frequenza di somministrazione di naprossene nel trattamento del dolore postoperatorio non sono disponibili. Tuttavia, nel

Regno Unito nel 2007 ci sono state oltre 1.300.000 prescrizioni di naprossene e naprossene sodico per via orale nell'ambito delle cure primarie. Una delle principali preoccupazioni riguardanti l'uso di FANS nel trattamento del dolore postoperatorio è la possibilità di sanguinamento dal distretto in cui è stato eseguito l'intervento chirurgico, a causa dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica, e dal tratto gastrointestinale superiore, specialmente nei pazienti che sono stati sottoposti a interventi chirurgici importanti, negli anziani, nei pazienti fragili o in quelli che sono andati incontro a marcata disidratazione. A tal proposito esiste una recente revisione Cochrane che ha considerato 15 studi randomizzati e in doppio cieco. Nei 15 studi valutati in tale revisione, un totale di 836 soggetti sono stati trattati con farmaco attivo (626 con naprossene sodico; 210 con naprossene) e a 673 è stato somministrato placebo. Naprossene 200 mg o naprossene sodico 220 mg sono stati utilizzati in due studi, 400 mg o 440 mg in tre studi e 500 mg o 550 mg in dieci studi. Il tempo di osservazione era di 6 ore in uno studio, 8 ore in due studi, 12 ore in sette studi, e 24 ore in cinque studi. L'endpoint primario di efficacia considerato era il numero di soggetti che sperimentavano una riduzione del dolore di almeno il 50%. Il 45% (54/120) dei soggetti trattati con naprossene 200 mg o naprossene sodico 220 mg ha raggiunto l'endpoint da 4 a 6 ore dall'assunzione a fronte del 16%

dei soggetti trattati con placebo (13/82) con un NNT (*Number Needed to Treat*) di 3,4. La proporzione di soggetti in trattamento con naprossene 400 mg o naprossene sodico 440 mg che hanno raggiunto l'endpoint da 4 a 6 ore è stata pari al 49% a fronte dell'11% dei soggetti trattati con il placebo con un NNT di 2,7. La percentuale di soggetti in trattamento con naprossene 500 mg o naprossene sodico 550 mg che hanno raggiunto l'endpoint da 4 a 6 ore è stata del 52%, mentre l'efficacia nei soggetti trattati con placebo è stata del 15% con un NNT di 2,7. Da tali dati si può evincere che naprossene e naprossene sodico alla dose di 500 mg/550 mg, che corrisponde alla dose più comunemente utilizzata, è un analgesico efficace, fornendo almeno il 50% di sollievo dal dolore a circa la metà dei pazienti trattati per dolore acuto postoperatorio di intensità da moderata a grave. Il NNT di 2,7 e la durata media di azione di circa 9 ore permettono a naprossene e a naprossene sodico di reggere bene il confronto con altri analgesici comunemente usati per il dolore postoperatorio, inoltre in dose singola, è associato a un basso tasso di eventi avversi, paragonabile a quello del placebo. Riguardo alla durata d'azione, tuttavia, è bene sottolineare come questo non sia l'endpoint più adeguato per valutarla in quanto l'efficacia analgesica di un farmaco non si esaurisce nella capacità di ridurre di almeno il 50% il dolore, come risulta anche da studi di seguito citati.

La rimozione chirurgica dei terzi molari è una delle procedure più frequentemente eseguite in chirurgia orale; tale intervento è associato a complicanze quali: dolore postoperatorio, gonfiore e, spesso, trisma<sup>7</sup>. L'efficacia sul dolore a seguito di estrazione molare rappresenta un modello ben caratterizzato di dolore che viene universalmente utilizzato negli studi volti a dimostrare l'efficacia dei farmaci sul dolore. A tal proposito è stato condotto uno studio con lo scopo di confrontare l'efficacia sul dolore, gonfiore e trisma determinato dalla rimozione chirurgica del terzo molare, di tre specifici FANS: diclofenac, etodolac e naprossene sodico. Tale studio, randomizzato e in doppio cieco, ha coinvolto 42 giovani soggetti sani con terzi molari inclusi. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale a 3 gruppi

di trattamento, ciascuno costituito da 14 soggetti, ai quali è stato somministrato per via orale un'ora prima del trattamento chirurgico odontoiatrico: 50 mg di diclofenac, 275 mg di naprossene sodico o 200 mg di etodolac. Il dolore è stato misurato dopo 6 e 12 ore, e dopo 1, 2, 3, 5 e 7 giorni dall'intervento utilizzando la scala analogica visiva (VAS); il gonfiore è stato valutato con una ecografia (US) e l'apertura della bocca (trisma) è stata misurata con un apposito strumento graduato rispettivamente al 2° e 7° giorno dopo l'intervento. Relativamente all'efficacia antalgica, si è osservato un trend secondo il quale la riduzione del dolore era maggiore per diclofenac e più contenuta con etodolac. Tuttavia, le differenze tra i tre farmaci non erano statisticamente significative. Il gonfiore postoperatorio al 2° giorno è stato significativamente più ridotto nel gruppo trattato con diclofenac rispetto agli altri gruppi ( $p = 0,027$ ), mentre naprossene sodico ed etodolac hanno mostrato medesima efficacia ( $p = 0,747$ ); non è stata osservata nessuna differenza di efficacia sul trisma in nessuno dei tre gruppi. I risultati ottenuti hanno quindi dimostrato un effetto antalgico di naprossene sodico sul dolore da estrazione dentale simile a quello ottenuto dagli altri due FANS di confronto: diclofenac ed etodolac<sup>8</sup>. L'efficacia antalgica di naprossene sodico sul dolore da estrazione del terzo molare è confermata anche da un altro studio di confronto in doppio cieco con placebo che ha coinvolto 203 soggetti ai quali sono stati somministrati, in modo randomizzato e in singola dose, 220 mg di naprossene sodico, 200 mg di ibuprofene o placebo dopo l'intervento chirurgico odontoiatrico. Una a scala VAS dolore è stata somministrata subito dopo la somministrazione del farmaco, dopo 20, 30, 40, 60 minuti e dopo le successive 12 ore. Naprossene sodico e ibuprofene hanno dimostrato un'efficacia antalgica decisamente superiore rispetto al placebo, tuttavia, nelle 12 ore successive alla somministrazione del farmaco, naprossene sodico ha dimostrato un effetto antalgico superiore rispetto a ibuprofene raggiungendo una differenza statisticamente significativa alla dodicesima ora<sup>9</sup>. Uno studio analogo ha comparato l'efficacia antalgica di naprossene sodico 440 mg e

paracetamolo 1000 mg sempre nel dolore da estrazione del terzo molare. Sebbene entrambi i trattamenti si siano rivelati superiori al placebo, l'efficacia antalgica di naprossene sodico aveva una durata nettamente maggiore, essendo significativamente superiore al placebo ancora a 12 ore dall'inizio del trattamento (ultimo punto temporale di rilevazione del dolore), mentre paracetamolo era in grado di differenziarsi dal placebo solo fino all'ottava ora. Inoltre, fin da subito naprossene sodico si era dimostrato anche significativamente superiore a paracetamolo nell'indurre sollievo dal dolore<sup>10</sup>. Questi risultati mostrano come naprossene e naprossene sodico, in virtù della sua emivita maggiore rispetto a quella della maggioranza dei FANS, sia associato a una durata d'azione di almeno 12 ore, più lunga rispetto a quella che si può ottenere con altre molecole dotate di emivita più breve. Questa caratteristica riveste particolare importanza nel trattamento di stati dolorosi di lunga durata, come quelli associati a patologie a carico dell'apparato muscolo scheletrico, dove un'analgesia prolungata permette un miglior controllo del dolore.

### **Efficacia di naprossene nel dolore muscolo-scheletrico da osteoartrosi**

Se il dolore da estrazione dentale costituisce un buon modello di dolore acuto, internazionalmente riconosciuto per dimostrare l'efficacia di molecole ad azione antalgica, l'effetto analgesico dei FANS e in particolare di naprossene sodico è stato ampiamente valutato in numerose altre patologie osteoarticolari e in particolare nell'osteoartrosi (OA), una delle principali cause di morbidità e disabilità in tutto il mondo<sup>11</sup>. I principali obiettivi del trattamento OA sono rappresentati dal controllo del dolore, dal migliorare della funzione articolare e dalla riduzione della disabilità. Le strategie di trattamento includono entrambe le terapie non farmacologiche e farmacologiche<sup>12</sup>. I FANS orali sono universalmente raccomandati dalle linee guida internazionali e nazionali in pazienti osteoartrosici (Tab. I) con sintomi persistenti che non hanno risposto adeguatamente al trattamento con paracetamolo, con o senza FANS a uso topico<sup>12-15</sup>,

## TABELLA 1.

Raccomandazioni per l'uso per via orale dei FANS in osteoartrite.

Linea guida	Localizzazione dell'OA	Raccomandazioni per l'uso per via orale dei FANS
European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO)	Ginocchio	Raccomandato quando paracetamolo o SYSADOA (farmaci sintomatici ad azione lenta) e/o FANS a uso topico non sono adeguatamente efficaci
European League Against Rheumatism (EULAR)	Ginocchio	Da considerare nei pazienti che non rispondono al trattamento con paracetamolo
American College of Rheumatology (ACR)	Mano, ginocchio, anca	Raccomandato in modo condizionato nella terapia iniziale; fortemente raccomandato nei pazienti con osteoartrite del ginocchio che non rispondono al trattamento con paracetamolo
Osteoarthritis Research Society International (OARSI)	Ginocchio	Adatto ai pazienti senza comorbidità rilevanti; dubbio in quelli con moderato rischio di comorbidità
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Mano, ginocchio, anca	Usare quando paracetamolo e/o FANS a uso topico sono inefficaci o anche con paracetamolo e/o FANS a uso topico quando non è raggiunto un sufficiente sollievo dal dolore

anche se è bene ricordare che negli ultimi anni una serie di meta-analisi ha posto seri dubbi sull'effettiva utilità del paracetamolo nell'OA<sup>14</sup>, derivanti sia da un'efficacia considerata clinicamente trascurabile<sup>16-18</sup>, sia alla comparsa di reazioni avverse associate all'impiego prolungato<sup>19</sup>.

L'osteoartrosi del ginocchio o gonartrosi è una patologia articolare ad andamento progressivamente invalidante e molto comune nella popolazione: colpisce più di 250 milioni persone in tutto il mondo<sup>20</sup>. Determina un'importante compromissione della funzione articolare<sup>21</sup> e notevoli costi sociali in termini di perdita di lavoro, prepensionamento e interventi protesici.

Una recente review che aveva come scopo quello di confrontare l'efficacia di due o più dei seguenti trattamenti: paracetamolo, diclofenac, ibuprofene, naprossene, celecoxib, corticosteroidi intrarticolari (IA), acido ialuronico IA, placebo per via orale, e placebo IA nella gonartrosi, ha preso in considerazione 129 studi clinici che hanno coinvolto 32.129 soggetti affetti da osteoartrite primaria di ginocchio. Tutti i trattamenti farmacologici considerati si sono dimostrati significativamente migliori rispetto al placebo per via orale nel trattamento del dolore, con efficacia differente fra loro, da quello meno efficace, il paracetamolo, a quello più efficace: l'acido ialuronico per via intrarticolare. Naprossene,

ibuprofene, diclofenac, acido ialuronico e i corticosteroidi intrarticolari hanno dimostrato di essere significativamente più efficaci di paracetamolo. Nella stessa review sono stati analizzati settantasei studi che hanno coinvolto ben 24.059 soggetti che hanno permesso di ottenere risultati riguardanti l'efficacia dei trattamenti farmacologici presi in considerazione sulla funzionalità articolare. Tutti gli interventi farmacologici, a eccezione dei corticosteroidi intrarticolari, sono risultati significativamente superiori da un punto di vista statistico rispetto al placebo per via orale in termini di efficacia sul miglioramento della funzionalità articolare. Naprossene, ibuprofene, diclofenac, e celecoxib si sono dimostrati significativamente migliori rispetto al paracetamolo. Infine, sono stati analizzati cinquantacinque studi che hanno coinvolto 18.267 pazienti che avevano come endpoint l'efficacia del trattamento farmacologico sul miglioramento della rigidità articolare del ginocchio in corso di osteoartrite primaria. Naprossene, ibuprofene, diclofenac e celecoxib hanno dimostrato una maggior efficacia, statisticamente significativa, rispetto al placebo per via orale e a paracetamolo nel migliorare la rigidità articolare<sup>22</sup>.

L'efficacia di naprossene sodico ai dosaggi normalmente prescrivibili nell'osteoartrosi è stata ulteriormente dimostrata in numerosi studi clinici; fra questi citiamo quello

condotto da Blechman<sup>23</sup>, multicentrico in doppio cieco per valutare l'efficacia di naprossene verso placebo in soggetti affetti da osteoartrite dell'anca e del ginocchio. Cinquantavove donne e 30 maschi con età media di 66 anni sono stati trattati in maniera casuale con naprossene, 750 mg/die (bid 375 mg), o con placebo in doppio cieco. Dopo 4 settimane di trattamento i soggetti sono passati al trattamento alternativo per un secondo periodo di altre 4 settimane. Sono stati valutati differenti segni correlati alla malattia e sintomi (per esempio il dolore al movimento passivo o il dolore alla digitopressione); inoltre, sono state misurate alcune variabili relative alla disabilità del soggetto (ad esempio il *25-foot walking time*); il range di articularità del ginocchio (*range of motion*, ROM) è stato valutato utilizzando una scala goniometrica con il paziente in posizione prona. L'analisi delle variabili misurate ha dimostrato l'efficacia di naprossene nell'alleviare i sintomi dell'osteoartrosi, differenziandolo rispetto al placebo in maniera statisticamente significativa ( $p =$  da 0,0001 a 0,004). Il dolore al movimento e alla digitopressione è risultato ridotto, le attività di vita quotidiana sono migliorate, la gravità complessiva dei sintomi come la durata della rigidità mattutina sono risultate ridotte e il tempo di percorrenza, misurato con il *25-foot walking time* è migliorato; i valori di ROM al ginocchio

sono risultati significativamente migliorati. Uno studio di confronto fra naprossene, celecoxib e diclofenac pubblicato nel 2006<sup>24</sup> denominato SUCCESS I (*Successive Celecoxib Efficacy and Safety Study I*), della durata di 12 settimane, che ha coinvolto più di 13.000 soggetti con osteoartrite, ha dimostrato che non esiste alcuna differenza significativa nell'efficacia di celecoxib, diclofenac e naprossene.

L'efficacia di naprossene sodico è stata valutata anche a dosaggi inferiori, per un massimo di 440-660 mg/die. Due studi hanno infatti comparato l'efficacia di naprossene sodico a ibuprofene (1200 mg/die) e a paracetamolo (4000 mg/die) in soggetti affetti da gonartrosi. Il primo studio, che ha coinvolto 461 pazienti trattati consecutivamente per sette giorni, ha mostrato un'efficacia sostanzialmente paragonabile tra naprossene sodico e ibuprofene nel ridurre il dolore totale, anche se naprossene sodico ha mostrato un controllo migliore del dolore a riposo e del dolore notturno rispetto a ibuprofene<sup>25</sup>. Nello studio di comparazione con paracetamolo, dove 465 pazienti sono stati inclusi nell'analisi, naprossene sodico ha mostrato un controllo del dolore nettamente superiore, con differenze statisticamente significative dal placebo a partire dal primo e per tutti i sette giorni di trattamento, al contrario di paracetamolo che mostrava punteggi diversi dal placebo solo in quattro giorni su sette. Inoltre, naprossene sodico ha mostrato efficacia in una serie di endpoint secondari quali il dolore a riposo, il dolore al movimento passivo, il dolore al caricamento, la rigidità mattutina, il dolore diurno e il dolore notturno, mentre il paracetamolo si è mostrato superiore al placebo solo per il sollievo nel dolore diurno<sup>26</sup>. Questi risultati indicano che l'efficacia di naprossene è mantenuta anche quando il dosaggio viene ridotto, una caratteristica importante perché la riduzione del dosaggio dei FANS permette di contenere l'incidenza delle reazioni avverse.

### Efficacia di naprossene nella lombalgia

Studi epidemiologici hanno dimostrato che circa il 60-80% della popolazione mondiale soffrirà almeno una volta nella vita di lom-

balgia; e che circa il 90% dei casi di mal di schiena sono di natura idiopatica, senza una apparente causa. Il dolore da lombalgia può determinare una importante compromissione delle normali attività quotidiane e costituisce una delle più frequenti cause di assenza dal lavoro<sup>27</sup>.

In letteratura non esistono molti studi clinici recenti specificamente rivolti a dimostrare l'efficacia di naprossene nel trattamento della lombalgia. Uno studio dei primi anni ottanta, randomizzato, a 3 bracci, in doppio cieco, cross-over nel quale sono stati coinvolti trentasette pazienti con mal di schiena cronico, ha messo a confronto naprossene sodico 550 mg 2/die, diflunisal 500 mg 2/die e placebo. Ogni trattamento è stato somministrato per 14 giorni dopo una settimana di wash-out in cui è stato consentito solo paracetamolo. I pazienti sono stati valutati al tempo basale e al termine di ogni trattamento rispetto al dolore globale, dolore notturno, dolore al movimento, e dolore in posizione eretta. Entrambe le scale analogiche visive e semplici scale descrittive sono state usate per misurare il dolore. Entrambi i metodi di misurazione del dolore hanno dato risultati simili con un'alta correlazione. Naprossene sodico si è dimostrato superiore al placebo nell'alleviare il dolore globale e, a seconda del metodo di misura, nell'alleviare il dolore notturno e il dolore al movimento. Diflunisal non ha mostrato differenze significative rispetto al placebo. Gli effetti collaterali sono stati simili in tutti i 3 gruppi di trattamento<sup>28</sup>. Un secondo studio ha confrontato naprossene 250 2/die e diclofenac 25 mg 3/die nel trattamento di diversi tipi di dolori di origine muscolo-scheletrica. Nella sottopopolazione con spasmi dolorosi della muscolatura lombare (58 pazienti) i due trattamenti hanno mostrato efficacia paragonabile nel ridurre la sintomatologia algica, confermando ancora una volta che anche a bassi dosaggi naprossene è risultato essere un analgesico efficace<sup>29</sup>.

### Efficacia di naprossene nelle spondiloartriti

Tra le cause di lombalgia maggiormente sotto diagnosticate vi sono le spondiloartriti, categoria di cui la spondilite anchilosante è la capostipite. Il dolore lombare in queste

forme è subdolo, spesso notturno, migliora con il movimento ed è associato a una rigidità mattutina che diviene più prolungata e invalidante. I FANS sono stati e sono tuttora una classe importante di farmaci in queste forme infiammatorie assiali tanto da essere ancora la prima scelta terapeutica raccomandata dalle principali linee guida e solo in caso di intolleranza o fallimento viene indicato l'inserimento di un farmaco biotecnologico anti-TNF $\alpha$ <sup>30 31</sup>. Un recentissimo editoriale ha messo a fuoco l'uso dei FANS nella spondilite anchilosante evidenziandone luci e ombre<sup>32</sup>, come ad esempio quale sia il migliore antinfiammatorio (molto pochi gli studi testa a testa). In una "meta-analisi network" pubblicata nel 2016<sup>33 34</sup> 24 trial sono stati valutati per il dolore in cui 15 FANS si sono dimostrati superiori al placebo. Nessuna differenza di efficacia sulla rigidità mattutina (15 trial comprendenti 13 farmaci) e sul rischio di eventi avversi (25 trial con 19 farmaci). Altri punti non ancora chiari riguardo all'uso degli antinfiammatori sono il miglior schema di utilizzo del farmaco, se continuo oppure "on demand", e anche il reale impatto dei FANS sulla progressione di malattia e in particolare sull'ossificazione eterotopica. Nuovi orizzonti in cui naprossene è stato testato sono sia quello del potenziamento dell'azione degli anti-TNF $\alpha$  sia quello del mantenimento della remissione clinica dopo l'uso di un anti-TNF $\alpha$ . A tale riguardo nello studio INFAST 1<sup>34</sup> 158 pazienti con spondiloartrite assiale attiva sono stati randomizzati a ricevere infliximab e.v. + naprossene 1000 mg per os al dì (106 pazienti), vs naprossene placebo e.v. + naprossene 1000 mg al dì (52 pazienti) per una durata di 28 settimane. Il gruppo trattato ha raggiunto una remissione parziale ASAS (raggiungimento di un valore  $\leq 20$  mm su una scala 100 mm di tutti e 4 i domini dei criteri ASAS) nel 61,9% dei casi contro il 35,3% del gruppo con solo naprossene, dimostrando ovviamente la superiorità della associazione anti-TNF $\alpha$  + FANS, ma confermando una volta di più che una risposta clinica significativa si ottiene anche nel gruppo trattato con solo naprossene. Nello studio INFAST 2 il follow-up dei pazienti che avevano raggiunto la remissione parziale alla settimana 28 è stato continuato fino alla settimana 52<sup>35</sup>,

e gli 82 pazienti sono stati randomizzati a ricevere naprossene 1000 (o 500 mg se non tollerato il dosaggio maggiore) oppure placebo. Nel gruppo trattato con naprossene la remissione è stata mantenuta nel 47% dei casi, anche se il gruppo placebo ha mostrato una risposta comunque buona (circa 40%).

### Efficacia di naprossene nell'artrite reumatoide

Anche nella artrite reumatoide i FANS hanno rappresentato un supporto essenziale nel controllo del dolore e della malattia anche se il loro ruolo ha perso relativamente importanza con il miglioramento della capacità delle nuove terapie di fondo nel controllare l'attività di malattia. Le più recenti metanalisi che hanno preso in considerazione studi anche molto datati non hanno mostrato significative differenze sia in termini di rischio-beneficio<sup>36</sup>, sia in termini di controllo della flogosi bioumorale e il rischio cardiovascolare (CV) a essa connesso<sup>37</sup>. Il naprossene in particolare è stato impiegato come farmaco di confronto per valutare l'efficacia e la sicurezza del rofecoxib nello studio VIGOR, che ha coinvolto oltre 8000 pazienti, mostrando un'efficacia essenzialmente paragonabile<sup>38</sup>. Uno studio precedente aveva comparato bassi dosaggi di naprossene (250 mg 2/die) con diclofenac (50 mg 2/die) mostrando anche in questo caso efficacia paragonabile nella riduzione della rigidità mattutina, nel dolore a riposo e in movimento, e nella forza della presa<sup>39</sup>.

### Efficacia di naprossene: la novità

Recentemente, è stata sviluppata una nuova formulazione di naprossene a rilascio modificato che permette di ottenere un effetto analgesico per 24 ore con una sola somministrazione, al dosaggio di 660 mg. Questa nuova formulazione è stata studiata in due studi randomizzati, separati, entrambi creati per valutare il sollievo dal dolore a seguito di estrazione molare, un modello ben caratterizzato di dolore, in più di 600 pazienti randomizzati. In uno studio l'efficacia della nuova formulazione è stata confrontata al placebo, nel secondo studio è stata invece

confrontata con naprossene sodico 220 mg a rilascio immediato assunto tre volte al giorno, così da ottenere lo stesso dosaggio giornaliero, e con placebo. In entrambi gli studi l'efficacia sul sollievo dal dolore della nuova formulazione si è dimostrata statisticamente superiore al placebo per tutti gli endpoint considerati e in particolare per la somma delle differenze di intensità del dolore (SPID) durante le prime 24 ore e tra 16 e 24 ore dall'assunzione, confermando la capacità di questa formulazione di fornire sollievo dal dolore con un'unica somministrazione. Lo studio di confronto con naprossene sodico a rilascio immediato, in particolare, ha mostrato una sostanziale equivalenza in termini di effetto antalgico tra le due formulazioni nelle 24 ore dall'assunzione. Inoltre, la formulazione a rilascio modificato era in grado di indurre sollievo dal dolore a partire da 15 minuti, mostrando quindi anche una certa rapidità d'azione<sup>40</sup>. Il vantaggio di una singola somministrazione giornaliera è da ricercarsi in un più prolungato effetto antalgico, con minori occasioni di ricomparsa di dolore, che si traduce in una maggiore aderenza terapeutica del paziente. Va ricordato inoltre che il paziente con patologie a carico del sistema muscoloscheletrico spesso è un paziente anziano e politrattato, nel quale una formulazione come quella appena descritta che permette la monosomministrazione costituisce sicuramente un vantaggio in termini di semplificazione della terapia.

Come accennato brevemente in precedenza, occorre infine sottolineare che negli ultimi anni l'uso diffuso di FANS per via orale è stato messo in discussione a causa della comparsa di complicanze a carico del tratto gastrointestinale superiore (GI) e di eventi CV. È importante precisare che la classe dei FANS non è costituita da farmaci tutti uguali fra loro ma da molecole differenti anche per quanto riguarda gli effetti collaterali. Ciò a sottolineare che se il FANS orale viene adeguatamente prescritto è in grado di fornire un trattamento efficace e sicuro. Sicuramente è importante identificare i pazienti a elevato rischio di eventi avversi CV e/o a rischio di complicanze al tratto GI. Tra i FANS non selettivi, ibuprofene e naprossene sembrano preferibili a diclofenac, quest'ultimo associato a un maggior

rischio CV. Alcuni autori raccomandano naprossene come FANS da preferire in pazienti ad alto rischio CV a causa del suo basso rischio di eventi CV<sup>41</sup>. Questa raccomandazione è supportata anche da enti internazionali, come l'*American College of Gastroenterology*<sup>42</sup>, il *National Institute of Health and Care Excellence*<sup>43</sup> e l'*American College of Rheumatology*<sup>12</sup>. Naprossene può costituire quindi una valida scelta nel trattamento del dolore a carico del sistema muscolo-scheletrico, con un approccio graduale che parta da dosaggi contenuti (fino a un massimo di 660 mg/die), che si sono dimostrati efficaci nel trattare diverse condizioni algiche<sup>25 26 29 39</sup> e che permettono di contenere l'incidenza di eventi avversi, per poi eventualmente salire a dosaggi più elevati qualora il controllo del dolore non sia ritenuto ottimale.

### Bibliografia

- 1 Moore A, Edwards J, Barden J, et al. *Bandolier's little book of pain*. Oxford: Oxford University Press 2003.
- 2 FitzGerald GA, Patrono C. *The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2*. N Eng J Med 2001;345:433-42.
- 3 Davies NM, Anderson KE. *Clinical pharmacokinetics of naproxen*. Clin Pharmacokinet 1997;32:268-293.
- 4 Derry C, Derry S, Moore RA, et al. *Single dose oral naproxen and naproxen sodium for acute postoperative pain in adults*. Cochrane Database Syst Rev 2009;(1):CD004234.
- 5 Parfitt K, editor. *Analgesics anti-inflammatory drugs and antipyretics*. In: *Martindale - The Complete Drug Reference*. 32<sup>nd</sup> edn. London: Pharmaceutical Press 1999, p. 612.
- 6 Rasmussen S, Thomsen S, Madsen SN, et al. *The clinical effect of naproxen sodium after arthroscopy of the knee: a randomized, double-blind, prospective study*. Arthroscopy 1993;9:375-80.
- 7 Blondeau F, Daniel NG. *Extraction of impacted mandibular third molars: postoperative complications and their risk factors*. J Can Dent Assoc 2007;73:325.
- 8 Akbulut N, Üstüner E, Atakan C, et al. *Comparison of the effect of naproxen, etodolac and diclofenac on postoperative sequelae following third molar surgery: a randomised, double-blind, crossover study*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2014;19:e149-56.
- 9 Kiersch TA, Halladay SC, Koschik M. *A double-blind, randomized study of naproxen sodium, ibuprofen, and placebo in postoperative dental pain*. Clin Ther 1993;15:845-54.

- <sup>10</sup> Kiersch TA, Halladay SC, Hormel PC. A single-dose, double-blind comparison of naproxen sodium, acetaminophen, and placebo in postoperative dental pain. *Clin Ther* 1994;16:394-404.
- <sup>11</sup> Dieppe PA, Lohmander LS. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet* 2005;365:965-73.
- <sup>12</sup> Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. *American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee.* *Arthritis Care Res* 2012;64:465-74.
- <sup>13</sup> Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:253-63.
- <sup>14</sup> Mc Alindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. *OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis.* *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22:363-88.
- <sup>15</sup> National Clinical Guideline Centre. *Osteoarthritis: care and management in adults: methods, evidence and recommendations.* Report No. CG177. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence February 2014.
- <sup>16</sup> Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet* 2016 pii: S0140-6736(16)30002-2.
- <sup>17</sup> Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, et al. *Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis.* *Ann Intern Med* 2015;162:46-54.
- <sup>18</sup> Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. *Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized placebo controlled trials.* *BMJ* 2015;350:h1225.
- <sup>19</sup> Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, et al. *Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies.* *Ann Rheum Dis* 2016;75:552-9.
- <sup>20</sup> Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. *Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010.* *Lancet* 2012;380:2163-96.
- <sup>21</sup> Guccione AA, Felson DT, Anderson JJ, et al. *The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study.* *Am J Public Health* 1994;84:351-8.
- <sup>22</sup> Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, et al. *Comparative Effectiveness of Pharmacologic Interventions for Knee Osteoarthritis – A Systematic Review and Network Meta-analysis.* *Annals of Internal Medicine* 2015;162:46-55.
- <sup>23</sup> Blechman W, Willkens R, Boncaldo GL, et al. *Naproxen in osteoarthritis. double-blind crossover trial.* *Ann Rheum Dis* 1978;37:80-4.
- <sup>24</sup> Singh G, Fort JG, Goldstein JL, et al. *Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I study.* *Am J Med* 2006;119:255-66.
- <sup>25</sup> Schiff M, Minic M. *Comparison of the analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium and ibuprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee.* *J Rheumatol* 2004;31:1373-83.
- <sup>26</sup> Golden HE, Moskowitz RW, Minic M. *Analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium compared with acetaminophen in the treatment of osteoarthritis of the knee.* *Am J Ther* 2004;11:85-94.
- <sup>27</sup> *Acute and chronic low back pain.* *Effective Health Care* November 2000;6(5):1-8. <https://www.york.ac.uk/media/crd/ehc65.pdf>.
- <sup>28</sup> H. Berry, Bloom B, Hamilton EBD, et al. *Naproxen sodium, diflunisal, and placebo in the treatment of chronic back pain.* *Ann Rheum Dis* 1982;41:129-32.
- <sup>29</sup> Valtonen EJ. *A comparative short-term trial with Voltaren (diclofenac sodium) and naproxen in soft-tissue rheumatism.* *Scand J Rheumatol* 1978;22:69-73.
- <sup>30</sup> Ward MM, Deodhar A, Akl EA, et al. *American College of Rheumatology association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015. Recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis.* *Arthritis Rheum* 2016;68:282-98.
- <sup>31</sup> Van der Heijde D, Sieper J, Maksymowich WT, et al. *The assessment of spondyloarthritis International Society. 2010 Update on the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis.* *Ann Rheum Dis* 2011;70:905-8.
- <sup>32</sup> Varkas G, Van der Bosch F. *NSAIDs in axial spondyloarthritis: to be continued...?* *Ann Rheum Dis* 2016;published online first in February 2016.
- <sup>33</sup> Wang R, Dasgupta A, Ward MM. *Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials.* *Ann Rheum Dis* 2016;75:1152-60.
- <sup>34</sup> Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, et al. *Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind placebo controlled INFAST study, Part 1.* *Ann Rheum Dis* 2014;73:101-7.
- <sup>35</sup> Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, et al. *Maintenance of biologic-free remission with naproxen or no treatment in patients with early active axial spondyloarthritis: results from a 6-month randomised open-label follow-up study, INFAST Part 2.* *Ann Rheum Dis* 2014;73:108-13.
- <sup>36</sup> Van Walsem A, Pandhi S, Nixon RM, et al. *Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis.* *Arthritis Res Ther* 2015;17:66-84.
- <sup>37</sup> Tarp S, Bartels EM, Bliddal H, et al. *Effect on nonsteroidal antiinflammatory drugs on C-reactive protein level in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of randomized controlled trials.* *Arthritis Rheum* 2012;64:3511-21.
- <sup>38</sup> Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. *Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group.* *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
- <sup>39</sup> Kajander A, Martio J. *Diclofenac sodium (Voltaren) and naproxen in the treatment of rheumatoid arthritis: a comparative double-blind study.* *Scand J Rheumatol* 1978;22:57-62.
- <sup>40</sup> Laurora I, An R. *Efficacy of single-dose, extended-release naproxen sodium 660 mg in postsurgical dental pain: two double-blind, randomized, placebo-controlled trials.* *Curr Med Res Opin* 2016;32:331-42.
- <sup>41</sup> Pelletier JP, Martel Pelletier J, François Rannou, Cyrus Cooper. *Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys.* *Semin Arthritis Rheum* 2016;45:S22-S27.
- <sup>42</sup> Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications.* *Am J Gastroenterol* 2009;104:728-38.
- <sup>43</sup> *NICE advice (KTT 13): Non-steroidal anti-inflammatory drugs.* Available at: [www.nice.org.uk/advice/ktt13](http://www.nice.org.uk/advice/ktt13).