

Farmaci antiinfiammatori non-steroidi (FANS): sicurezza nella pratica clinica



FANS

Uso dei FANS nella pratica quotidiana

I farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) sono ampiamente usati per il trattamento del dolore di qualsiasi origine. Secondo il recente rapporto OSMED¹, in termini di farmacoutilizzazione, la dose definita giornaliera (DDD) per 1.000 abitanti dei FANS nel 2015 in Italia è quantizzata in 86,7 DDD/1.000 abitanti/die, di cui 21,1 DDD dispensata dal Sistema Sanitario Nazionale (Tab. I). L'uso non è uniforme sul territorio italiano con un trend

nord-sud con un minor consumo al nord (12,6-15,7 DDD/1.000 ab) e maggiore nel sud e nelle isole (27,0-36,7 DDD/1.000 ab) (Fig. 1). La spesa per i farmaci dell'apparato muscolo-scheletrico si colloca al 9° posto in termini di spesa farmaceutica complessiva (1.257 milioni di euro) e al 6° posto in termini di consumo. L'ampio uso dei FANS è rivolto principalmente al trattamento della malattia osteoartrosica che è la forma più comune di malattia reumatica cronica oltre a essere

la principale causa di dolore nella popolazione anziana², causandone disabilità fisica e motoria. La gestione del dolore osteoarticolare si basa su una scala gerarchica di terapie farmacologiche che prevede anche l'uso dei FANS. Molte sono le molecole a disposizione del medico prescrittore, diversi i dosaggi e la scelta può essere la più varia possibile. Nella maggior parte dei casi un medico di medicina generale (MMG) è confidente nell'uso solo di alcune tra tutte le molecole

FIGURA 1.
Distribuzione geografica (DDD/1000 ab) del consumo dei FANS in Italia.

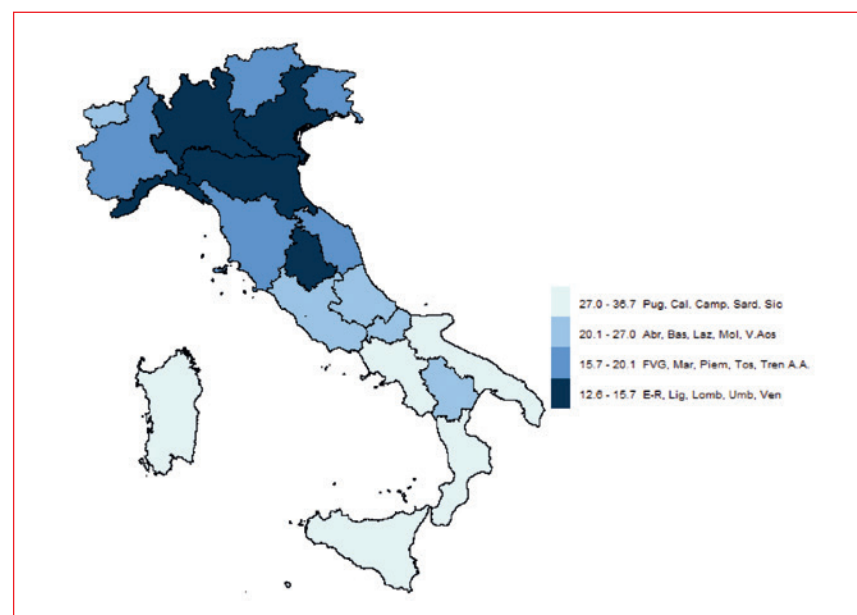


TABELLA I.

Consumo (DDD/1000 ab/die) dei FANS in Italia nel 2015 dispensati dal SSN.

Farmaco	DDD/1000 ab
Diclofenac	4,0
Ketoprofene	3,9
Etoricoxib	3,5
Nimesulide	2,6
Ibuprofene	2,2
Celecoxib	0,9
Naprossene	0,8
Ketorolac	0,6
Piroxicam	0,6
FANS	21,1

presenti nel prontuario. La scelta di queste molecole si basa sull'esperienza che il professionista ha maturato relativamente all'efficacia e alla tollerabilità di questi farmaci. Succede anche che ci sia un cambio di terapia da un FANS a un altro oppure che le terapie siano sospese e riprese in diversi momenti³. L'inadeguato controllo del dolore è probabilmente la ragione per cui viene fatto questo tipo di approccio.

Tra i FANS, naprossene in singola dose (500-550 mg) è in grado di ridurre del 50% il dolore acuto post-operatorio nelle 4-6 ore successive⁴. Un recente studio ha dimostrato l'efficacia di naprossene sodico anche nel trattamento del mal di schiena di pazienti che accedevano al Pronto Soccorso al dosaggio di 1000 mg in due somministrazioni giornaliere per 10 giorni, riducendo il punteggio di un questionario (*Roland-Morris Disability Questionnaire*, RMDQ) che misura la disabilità correlata al mal di schiena. Questo studio ha dimostrato che l'aggiunta di ciclobenzaprina o di ossicodone/paracetamolo al naprossene non aggiunge sollievo al dolore se paragonato al solo naprossene⁵. L'efficacia del naprossene nell'osteoartrosi è stata dimostrata anche a dosaggi più bassi (440-660 mg/die) in studi di confronto con paracetamolo (4000 mg/die)⁶ e ibuprofene (1200 mg/die)⁷. La possibilità di impiegare dosi inferiori è un aspetto importante per permettere il contenimento delle reazioni avverse asso-

ciate alla terapia. Una revisione dei principali dati di letteratura riguardanti l'efficacia del naprossene nel dolore muscolo-scheletrico è stata pubblicata recentemente sulla Rivista della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie⁸.

Sicurezza e reazioni avverse

Le reazioni avverse di FANS sono ben conosciute e delineate da tempo⁹. Quelle di tipo gastrointestinale (probabilmente le più note perché più frequenti) possono andare da una semplice sintomatologia dispeptica fino all'emorragia del tratto gastroenterico superiore o alla perforazione¹⁰. Altre importanti reazioni avverse includono le reazioni cutanee, le complicanze renali, le reazioni allergiche, le alterazioni della funzionalità epatica e le reazioni avverse di tipo cardiovascolare (CV) (queste di più recente identificazione e per questo meno note)¹¹. Nella Tabella II sono riportate le diverse reazioni avverse e il loro rischio (espresso in *odds ratio*) sulla base dei dati di farmacovigilanza francese. Come raccomandato dall'Agencia Europea del Farmaco (*European Medicine Agency*, EMA) i FANS dovrebbero essere prescritti al dosaggio più basso efficace e per il più breve tempo necessario per il controllo dei sintomi anche se fattori intrinseci alla molecola e fattori legati al paziente, possono giocare un differente ruolo sia

nell'esprimere la propria efficacia, sia gli effetti collaterali¹².

Le reazioni avverse gravi o severe sono quelle che comportano un ricovero ospedaliero e sono quantizzate in 0,25-1,58% degli utilizzatori di FANS per anno negli USA¹³ e fino a 1.000 decessi all'anno nel Regno Unito¹⁴.

Secondo il rapporto dell'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei farmaci tra i primi 30 principi attivi per numero di segnalazioni di reazioni avverse da farmaci nel 2015, ci sono 3 FANS (Tab. III)¹.

Nel considerare la sicurezza di un farmaco, specialmente quando si tratta di FANS, è importante analizzare il loro uso nella pratica quotidiana. L'ente regolatorio italiano ha posto una serie di limitazioni affinché l'uso dei FANS sia il più appropriato possibile da parte del medico che li prescrive. Per questo motivo AIFA ha emanato una nota limitativa (nota 66) alla prescrizione limitando l'uso di questi farmaci per alcune indicazioni quali le artropatie su base connettivistica, l'osteoartrosi in fase algica o infiammatoria, nel dolore neoplastico e nell'attacco acuto di gotta. Per queste indicazioni il farmaco viene dispensato da parte del Sistema Sanitario Nazionale.

È noto anche che questi stessi farmaci hanno anche una dispensazione da banco (*over-the-counter*, OTC) solitamente a dosaggi inferiori e a disposizione di tutti per il trattamento del dolore di qualsiasi

TABELLA II.

Analisi delle reazioni avverse severe presenti nel database della farmacovigilanza francese (2002-2006).

FANS	REAZIONI AVVERSE				
	Gastrointestinali	Epatiche	Cutanee	Renali	CV
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Aceclofenac	3,74 (1,10-12,7)	3,67 (1,43-9,41)	1,09 (0,37-3,24)	0,84 (0,11-6,23)	–
Diclofenac	4,55 (3,40-6,08)	1,93 (1,44-2,60)	1,17 (0,88-1,55)	2,86 (2,10-3,90)	0,69 (0,17-2,80)
Ketoprofene	6,87 (5,51-8,57)	1,27 (0,96-1,67)	1,03 (0,81-1,30)	2,85 (2,20-3,70)	0,21 (0,03-1,50)
Meloxicam	2,26 (0,53-9,66)	0,89 (0,21-3,80)	3,15 (1,36-7,31)	1,65 (0,39-7,09)	–
Naprossene	5,07 (3,33-7,73)	0,82 (0,46-1,49)	1,01 (0,66-1,55)	1,34 (0,72-2,48)	0,70 (0,10-5,05)
Nimesulide	2,33 (1,12-4,86)	4,53 (2,83-7,27)	1,69 (1,02-2,81)	1,81 (0,87-3,77)	–
Piroxicam	6,54 (4,84-8,84)	1,54 (1,07-2,20)	2,22 (1,69-2,91)	1,56 (0,99-2,44)	–
Tenoxicam	2,94 (0,87-9,92)	0,86 (0,20-3,68)	2,22 (0,92-5,38)	3,17 (1,08-9,33)	–

TABELLA III.

Reazioni avverse da farmaci nel 2015 secondo il Rapporto Nazionale sull'uso dei farmaci in Italia.

FANS	N° segnalazioni	Incidenza %	Rank 2015	Rank 2014
Ketoprofene	548	1,3	11	4
Ibuprofene	493	1,2	14	12
Diclofenac	375	0,9	26	19

origine. L'uso non appropriato da parte del paziente-utente può esporre questi farmaci a una serie di reazioni avverse legate proprio all'uso prolungato e ricorrente. D'altra parte il profilo di sicurezza gastrointestinale legato all'assunzione occasionale del farmaco, tipico di un uso corretto dei farmaci da banco, è differente rispetto a quello che si osserva in seguito ad assunzioni più prolungate.

Naprossene è un farmaco nato nel 1983 che è stato immesso in commercio negli USA nella sua formulazione OTC nel 1994 con l'indicazione per la cura dei dolori lievi-moderati di qualsiasi origine associati alle più comuni condizioni che si ritrovano nella pratica clinica (sindromi influenzali, mal di testa, mal di denti, dolori muscolari, lombalgia, dolori mestruali) e come antipiretico rivolto agli adulti e ai ragazzi oltre i 12 anni (oltre i 16 anni in Italia).

A partire dal 1994 sono stati condotti 59 trial clinici facenti parte di un programma di sviluppo OTC del naprossene disegnati appunto per valutare l'appropriatezza d'uso, la sicurezza in un *setting* di dispensazione da banco. La farmacoutilizzazione dei FANS da banco si limitava spesso a un uso *spot* in una unica somministrazione (1-2 compres-

se) e, nel caso di multiple somministrazioni, nella maggior parte dei casi era nell'arco di 1-2 giorni¹⁵. Sono stati analizzati complessivamente quasi 8.500 pazienti dei quali oltre 4.000 che hanno assunto da 187,5 a 440 mg di naprossene per somministrazione, oltre 1.500 pazienti che hanno assunto ibuprofene (da 200 a 400 mg), 671 pazienti che hanno assunto paracetamolo da 500 a 1.000 mg e, di confronto oltre 2.400 pazienti che hanno assunto placebo. Sono stati ovviamente esclusi da questi trial pazienti con nota allergia ai FANS e con una storia di ulcera peptica.

L'analisi complessiva ha dimostrato che l'83% degli utilizzatori di naprossene non ha riportato alcun evento avverso (praticamente pari al placebo) e l'incidenza degli eventi avversi era sovrapponibile tra naprossene e placebo e della stessa misura per chi aveva utilizzato ibuprofene o paracetamolo. Gli eventi avversi erano di intensità lieve o moderata; quelli più frequentemente osservati erano nausea, vomito, sonnolenza e cefalea. Questa analisi ha mostrato quindi che il naprossene è un FANS con un buon profilo di sicurezza quando assunto occasionalmente.

Ovviamente la prescrizione di FANS da

parte del medico per patologie a carico del sistema muscolo-scheletrico non si limita all'assunzione occasionale. Una valutazione delle abitudini prescrittive di MMG e specialisti francesi in ambito osteoarticolare ha mostrato che la durata media di una terapia con analgesici prescritta a un paziente varia in relazione alla patologia sottostante, come mostrato nella Tabella IV, ma che nella maggior parte dei casi non si superano i 7-15 giorni di trattamento¹⁶.

Ovviamente, il profilo di rischio associato a questo tipo di trattamento può variare rispetto a quello osservato con l'assunzione occasionale di un FANS, tipico dell'impiego di automedicazione. Nello specifico, l'assunzione di naprossene sodico al dosaggio di 440-660 mg/die continuativamente per sette giorni in pazienti affetti da gonartrosi ha mostrato sì un aumento della frequenza delle reazioni avverse rispetto all'assunzione occasionale, tuttavia, le frequenze erano ancora una volta paragonabili a quelle osservate con paracetamolo (4000 mg/die), anche per quanto riguarda le reazioni che interessavano il tratto gastrointestinale⁶. Questi dati confermano la sicurezza d'impiego del naprossene sodico anche per trattamenti continuativi

TABELLA IV.

Distribuzione della durata del trattamento con FANS nelle diverse patologie.

	< 7 giorni	7-15 giorni	15-30 giorni	30-180 giorni	> 180 giorni	Totale	n
Osteoartrosi	54,5	14,7	4,2	14,7	11,8	100,0	380
Artrite reumatoide	20,2	6,7	5,6	21,3	46,1	100,0	89
Dolore muscolo scheletrico	57,6	18,0	6,0	10,4	8,0	100,0	701
Condizioni multiple	48,1	13,0	7,4	13,0	18,5	100,0	54
Totali	53,5	15,9	5,5	12,7	12,4	100,0	
n	655	195	67	155	152		1224

di diversi giorni, compatibili ad esempio con la gestione del dolore muscolo-scheletrico acuto o con le fasi di riabilitazione di patologie su base cronica, come nel caso di fenomeni osteoartrosici.

Va comunque tenuto presente che, in caso siano necessari trattamenti più lunghi o in soggetti a rischio di complicanze gastrointestinali (ad esempio soggetti anziani o con storia di pregressa ulcera o perforazione), l'associazione di un inibitore di pompa protonica è considerata la strategia migliore per minimizzare tale rischio.

FANS ed eventi avversi CV

Le prime evidenze di dubbi sulla sicurezza CV dei FANS sono emerse dalle analisi del profilo di sicurezza effettuate su dati provenienti da ampi trial clinici¹⁷ e sono state confermate anche analizzando dati provenienti da database clinico-amministrativi¹⁸. L'analisi del trial clinico VIGOR (*Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research*) se da un lato confermava una minor incidenza di eventi avversi del tratto superiore gastrico, dall'altro aveva dimostrato che gli utilizzatori di rofecoxib avevano avuto un *outcome* combinato di eventi CV trombotici 2,4 volte superiori a quelli di naprossene¹⁹.

Rispetto alle complicanze gastrointestinali dove il rischio relativo (RR) è stimato intorno a 4, il rischio per gli eventi CV varia da 1 a 2²⁰.

I meccanismi che stanno alla base delle reazioni avverse di tipo CV si riconducono sempre all'inibizione delle cicloossigenasi (COX), enzimi che entrano in gioco nella sintesi delle prostaglandine. Entrambe le isoforme delle COX, la COX-1 e la COX-2 sono espresse in molti tessuti (miocardio, piastrine, endotelio, rene). L'inibizione indifferenziata delle COX comporta a una soppressione delle prostaciline (PGI₂) che proteggono l'endotelio dalle stress tissutale, che favoriscono la vasodilatazione e inibiscono la proliferazione della muscolatura liscia oltre a ridurre l'aggregazione piastrinica²¹.

La prima grande metanalisi condotta su 138 trial clinici randomizzati (oltre 145.000 pazienti), che avevano messo a confronto l'impatto dell'utilizzo dei coxib e FANS tradizionali sul rischio di eventi vascolari, ha

messo in evidenza che i coxib (RR 1,42) così come diclofenac ad alte dosi (RR 1,63) e ibuprofene (RR 1,51) erano associati ad un rischio maggiore di eventi CV, principalmente infarto del miocardio (RR 1,86) mentre non c'era associazione per naprossene ad alte dosi (RR 0,92)²². Risultati simili si sono ottenuti in un'altra metanalisi di 31 studi (oltre 116.000 pazienti) dove i profili di sicurezza variavano a seconda degli *outcome* considerati ma naprossene risultava meno dannoso dal punto di vista CV e non associato a infarto del miocardio (RR 0,82) o a morte CV (RR 0,98)²³. Infine la più grande metanalisi fino a oggi condotta (*Coxib and traditional NSAID Trialist Collaboration*) raccogliendo dati da 280 trial clinici controllati con placebo (oltre 124.500 pazienti) e da 474 trial con controllo attivo (circa 230.000 pazienti) indica che i rischi vascolari di diclofenac (RR 1,41) e probabilmente di ibuprofene ad alte dosi (RR 1,44) erano paragonabili ai rischi dei coxib (RR 1,37)²⁴. L'aumento del rischio vascolare era dovuto principalmente a un aumentato tasso di eventi coronarici maggiori ed era indipendente dalle caratteristiche basali, tra cui il rischio CV. Al contrario, naprossene non aumentava il rischio di eventi vascolari maggiori (RR 0,93). Infine tutti i FANS diversi da aspirina raddoppiavano il rischio di insufficienza cardiaca.

Anche numerosi studi osservazionali hanno indagato le reazioni avverse CV delle terapie con i FANS. Purtroppo i dati provenienti da questo tipo di studi hanno un punto debole che è l'*indication bias*, nel momento in cui l'evento avverso può essere difficile da distinguere da quelli associati alla malattia sottostante per cui il farmaco è stato prescritto ma il valore aggiunto di questi studi è che l'utilizzo dei FANS viene esaminato nel *setting* reale della pratica quotidiana rispetto al *setting* particolare di una sperimentazione clinica.

La più grande metanalisi di studi osservazionali ha analizzato i dati provenienti da 21 studi di coorte per un totale di oltre 2,7 milioni di pazienti esposti ai FANS e 30 studi caso-controllo per un totale di circa 185.000 eventi CV²⁰. Tra i farmaci più ampiamente studiati, il più alto rischio CV è stato osservato per rofecoxib (RR 1,45) e diclofenac (RR 1,40), mentre il più basso per ibupro-

fene (RR 1,18) e naprossene (RR 1,09). Il rischio risultava essere elevato anche con basse dosi di rofecoxib (RR 1,37), celecoxib (RR 1,26) e diclofenac (RR 1,22) e in ogni caso l'aumento del rischio era dose-dipendente. Per ibuprofene il rischio CV veniva osservato solo con l'uso di dosi più elevate (> 1,200 mg/die). Naprossene a qualsiasi dosaggio mostrava un comportamento neutrale nei confronti del rischio CV; addirittura un rischio più basso se confrontato direttamente con ibuprofene (RR 0,92).

Una *review* degli studi effettuati paragonando i diversi FANS ha evidenziato che naprossene è tra i FANS a minor rischio per lo sviluppo di eventi CV (Tab. V).

Va sottolineato anche il fatto che il rischio varia dal tipo di farmaco, dalla dose e dalla durata della terapia, dalle caratteristiche del paziente e dal sottostante rischio CV.

Conclusioni

La prevalenza di utilizzo dei FANS nel mondo occidentale è elevato²⁵. In Danimarca il 15% della popolazione riceve almeno una prescrizione di FANS ogni anno²⁶ che aumenta al 60% se si considera un arco di 10 anni²⁷. L'ampio utilizzo di questi farmaci riveste anche un aspetto di salute pubblica nel momento in cui vi è una relazione a eventi CV anche nella popolazione sana²⁸. Succede anche che nonostante le linee guida lo sconsigliano²⁹, il 35% circa dei pazienti con infarto del miocardio o con insufficienza cardiaca ricevano al momento della dimissione dall'ospedale una prescrizione dei FANS^{30 31}. Nonostante le evidenze che i rischi CV associati all'utilizzo di diclofenac siano paragonabili a quella dei coxib, il farmaco rimane tra quelli più consumati nel mondo²⁵. Anche se i rischi assoluti possono essere relativamente bassi, l'alta prevalenza di uso dei FANS suscita una grande preoccupazione in termini di impatto sulle malattie CV.

EMA sostiene che sebbene i benefici dei FANS per il trattamento dell'osteoartrite e del dolore superino di gran lunga i rischi, questi farmaci debbano essere usati alla dose più bassa e per il minor tempo possibile sottolineando il fatto che l'aumentato rischio trombotico diventa significativo

TABELLA V.

Rischio relativo cumulativo di eventi avversi CV dei differenti FANS¹⁶.

Farmaco	N° di studi	RR (95%CI) dato cumulativo
Naprossene	41	1,09 (1,02-1,16)
Ibuprofene	38	1,18 (1,11-1,25)
Celecoxib	35	1,17 (1,08-1,27)
Rofecoxib	34	1,45 (1,33-1,59)
Diclofenac	29	1,40 (1,27-1,55)
Indometacina	14	1,30 (1,19-1,41)
Piroxicam	8	1,08 (0,91-1,30)
Meloxicam	7	1,20 (1,07-1,33)
Etodolac	5	1,55 (1,28-1,87)
Etoricoxib	4	2,05 (1,45-2,88)
Valdecoxib	5	1,05 (0,81-1,36)

quando l'uso comporta dosaggi elevati e tempi prolungati di terapia³².

Il trattamento del dolore e dell'infiammazione può essere utile nonostante il rischio legato al farmaco. È opportuno rendere edotto il paziente sul fatto di accettare un aumento del rischio assoluto di eventi CV al fine di migliorare la loro qualità di vita. Questi bilanciamenti non sono facili da misurare nella scelta dei diversi FANS che il medico dispone di prescrivere se consideriamo sia le reazioni avverse di tipo gastrointestinale che quelle CV³³.

Da un lato se scegliamo un farmaco altamente COX-1 selettivo aumentiamo il rischio di reazioni avverse gastrointestinali, d'altro canto se scegliamo un farmaco maggiormente COX-2 selettivo aumentiamo il rischio di eventi avversi CV.

Ogni volta che prescriviamo un FANS dobbiamo considerare alcuni aspetti:

1. la prescrizione di un FANS richiede un'attenta valutazione caso per caso, del rischio delle complicanze a carico del tubo gastroenterico e dell'apparato CV;
2. nella valutazione del rischio gastrointe-

stinale, si deve tener conto della necessità di utilizzare nel contempo un inibitore di pompa protonica per impedire il sanguinamento gastrointestinale;

3. i FANS diversi da ASA (acido acetilsalicilico) dovrebbero non essere utilizzati nei pazienti ad alto o accertato rischio di malattie CV;
4. quando si prescrive un FANS tradizionale, non c'è evidenza che diclofenac sia superiore, in termini di efficacia, o inferiore, in termini di reazioni avverse, rispetto agli altri FANS;
5. c'è un livello di Evidenza 1A che il rischio di eventi CV di diclofenac sia comparabile a quelli dei coxib;
6. c'è un livello di Evidenza 1A che naprossene al dosaggio ≤ 500 mg/die è il FANS con minor rischio CV;
7. c'è un livello di evidenza 2A che ibuprofene al dosaggio ≤ 1200 mg/die può essere un'alternativa.

Diverse linee guida raccomandano il paracetamolo come trattamento di prima linea nella gestione del dolore muscolo-scheletrico in virtù di un migliore profilo di sicurezza. Nella Tabella VI, ad esempio, sono riassunte le raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia (ESC) riguardo il trattamento del dolore in pazienti cardiopatici e a rischio CV. Recentemente, tuttavia, l'uso di paracetamolo alle dosi terapeutiche è stato associato all'aumento del rischio di sviluppare eventi avversi di tipo CV, gastrointestinale e renale. Il rischio era presente soprattutto

TABELLA VI.

Approccio a gradini della terapia farmacologica e non farmacologica del dolore su base osteoarticolare nei pazienti con rischio cardiovascolare³⁰.

Gradini	Trattamento		Osservazioni
1.	Ottimizzare il trattamento della malattia di base	Terapia riabilitativa, chirurgia, farmaci specifici	
2.	Paracetamolo + terapia non farmacologica	Controllo del peso, fisiochinesiterapia ed esercizio fisico	
3.	Paracetamolo + oppioidi	In aggiunta tramadolo o codeina	Possibile consulenza da parte del reumatologo o del terapeuta del dolore in caso di terapia cronica
4.	FANS non selettivi	Naprossene ≤ 500 mg/die o Ibuprofene ≤ 1200 mg/die	Se necessario associare oppioidi per poter ridurre il dosaggio dei FANS. Possibile associazione inibitori di pompa protonica per prevenire sanguinamento gastrointestinale
5.	FANS COX-2 selettivi	Diclofenac o coxib	Evitare l'uso nei pazienti con rischio cardiovascolare

quando il farmaco era impiegato per periodi prolungati³⁴⁻³⁶, potenzialmente limitandone l'impiego nel trattamento del dolore cronico. Alla luce di queste ultime evidenze, diventa quindi fondamentale per il medico scegliere un FANS, per il trattamento del dolore, che sia in grado di garantire un buon livello di efficacia analgesica, bilanciando al tempo stesso il rischio di eventi avversi, sia di natura gastrointestinale che CV. Anche il dosaggio può, in questo senso, diventare uno strumento importante per contenere il rischio di reazioni avverse. Le linee guida dell'ESC, non a caso, raccomandano come FANS naprossene e ibuprofene in prima battuta, a dosaggi fondamentalmente compatibili con l'automedicazione (Tab. V)³⁰. Il naprossene si rivela quindi una molecola interessante per il trattamento del dolore muscolo-scheletrico: se da un lato, infatti, bassi dosaggi hanno mostrato efficacia nel trattamento dell'osteoartrosi^{6,7} e di altri stati dolorosi⁸, questi medesimi dosaggi si sono caratterizzati per un buon profilo di sicurezza gastrointestinale sia in caso di assunzione occasionale¹⁵ che continuativa per brevi periodi⁶, mentre per trattamenti più prolungati il rischio può essere contenuto con l'associazione di un inibitore di pompa protonica, coerentemente con le indicazioni dell'ESC. Al tempo stesso, ampie valutazioni epidemiologiche hanno confermato che il naprossene è uno dei FANS a minor rischio CV, in questo caso con un rischio addirittura inferiore a quello osservato per l'ibuprofene^{20,24}.

Bibliografia

- Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali. *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco 2016.
- Rosemann T, Wensing M, Joest K, et al. *Problems and needs for improving primary care of osteoarthritis patients: the views of patients, general practitioners and practice nurses*. BMC Musculoskelet Disord 2006;7:48.
- Gore M, Sadosky A, Leslie D, et al. *Patterns of therapy switching, augmentation, and discontinuation after initiation of treatment with select medications in patients with osteoarthritis*. Clin Ther 2011;33:1914-31.
- 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;21(1):CD004234.
- Friedman BW, Dym AA, Davitt M, et al. *Naproxen with cyclobenzaprine, oxycodone/acetaminophen, or placebo for treating acute low back pain*. JAMA 2015;314:1672-580.
- 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.
- 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.
- Gandolini G, Longhi M. *I FANS nel trattamento del dolore muscolo-scheletrico acuto e cronico: qualcosa sta cambiando*. Rivista SIMG 2016;(4):1-6.
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Slingh G. *Gastrointestinal toxicity of non-steroidal antiinflammatory drugs*. N Engl J Med 1999;340:1888-99.
- Helin-Salmivaara A, Saarelainen S, Grönroos JM, et al. *Risk of upper gastrointestinal events with use of various NSAIDs: a case-control study in a general population*. Scand J Gastroenterol 2007;42:923-32.
- Lapyere-Mestre M, Grolleau S, Montastruc JL, et al. *Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from French pharmacovigilance database 2002-2006*. Fundam Clin Pharmacol 2011;27:223-30.
- European Medicine Agency EMA Press Release EMEA/247323/2005 "General recommendation about NSAIDs". www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500014477.pdf
- Laine L. *Approaches to nonsteroidal antiinflammatory drug use in high-risk patient*. Gastroenterology 2001;120:594-606.
- Hawkey CJ, Langman MJ. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs: overall risk and management – complementary roles for COX-2 inhibitors and proton pump inhibitors*. Gut 2001;52:600-8.
- De Armond B, Francisco CA, Lin JS, et al. *Safety profile of over-the-counter naproxen sodium*. Clin Ther 1995;17:587-601.
- Moor N. *Place of OTC analgesic and NSAIDs in osteoarthritis*. Inflammopharmacology 2003;11:355-62.
- 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.
- Garcia Rodriguez LA, Varas-Lorenzo C, Maguire A, et al. *Non-steroidal antiinflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population*. Circulation 2004;109:3000-6.
- Mukherjee D. *Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors*. JAMA 2001;286:954-9.
- McGettigan P, Henry D. *Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies*. PLOS Med 2011;8:e1001098.
- Fitzgerald GA, Patrono C. *The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2*. N Engl J Med 2001;345:433-42.
- Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. *Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomized trials*. BMJ 2006;332:1302-8.
- Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. *Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis*. BMJ 2011;342:c7086.
- Coxib and traditional NSAIDs Trialists (CNT) Collaboration. *Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomized trials*. Lancet 2013;382:769-79.
- McGettigan P, Henry D. *Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle- and high-income countries*. PLoS Med 2013;10:e1001388.
- Schmidt M, Hallas J, Friis S. *Potential of prescription registries to capture individual-level use of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in Denmark: trend in utilization 1999-2012*. Clin Epidemiol 2014;6:155-68.
- Fosbøl EL, Gislason GH, Jacobsen S, et al. *The pattern of use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) from 1997 to 2005: a nationwide study on 4.6 million people*. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008;17:822-33.
- Fosbøl EL, Gislason GH, Jacobsen S, et al. *Risk of myocardial infarction and death associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: a nationwide cohort study*. Clin Pharmacol Ther 2008;85:190-7.
- Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al. *Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians. A scientific statement from the American Heart Association*. Circulation 2007;115:1634-42.
- Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, et al. *Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal*

- anti-inflammatory drugs in chronic heart failure.* Arch Intern Med 2009;169:141-9.
- ³¹ Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, et al. *Risk of death or reinfarction associated with use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction.* Circulation 2006;113:2906-13.
- ³² European Medicine Agency. *Public CHMP assessment report for medical products containing non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).* 2006. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf.
- ³³ Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications.* Am J Gastroenterol 2009;104:728-38.
- ³⁴ Schmidt M, Lamberts M, Olsen AM, et al. *Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology.* Eur Heart J 2016;37:1015-23.
- ³⁵ 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.
- ³⁶ González-Pérez A, Rodríguez LA. *Upper gastrointestinal complications among users of paracetamol.* Basic Clin Pharmacol Toxicol 2006;98:297-303.