

Il dolore di natura infiammatoria: quale trattamento per coniugare efficacia e sicurezza?

Inflammatory pain: which treatment to combine efficacy and safety?

Summary

Pain is a common complaint in general practice. About seventy-five percent of patients suffers from nociceptive pain, more frequently of inflammatory type; for this reason non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are considered to be in the first choice in pain treatment. Particular attention should be taken in account when choosing a NSAID in order to achieve the best risk/benefit ratio according to patient characteristics. The excellent efficacy profile of ketoprofen was confirmed by a comparative meta-analysis versus diclofenac and ibuprofen. With respect to tolerability, recent trials demonstrated that different NSAIDs show a different safety profile, and for this reason it is mandatory to depict the patient's pathological feature (i.e. hepatic, gastrointestinal or cardiovascular diseases) and then to select the more appropriate NSAID. In this context, ketoprofen lysine-salt seems to distinguish itself by other NSAIDs drugs for its capacity to combine efficacy with tolerability.

De Conno F. Inflammatory pain: which treatment to combine efficacy and safety? *Trends Med* 2013; 13(3):71-80.

©2013 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

Key words:
pain
inflammation
ketoprofen
NSAID

Il dolore rimane una delle maggiori cause di disabilità funzionale e la sua incidenza aumenta con l'avanzare dell'età. Nell'adulto il dolore associato a patologie infiammatorie a carico di muscoli, tendini, cartilagini ed articolazioni costituisce la prima causa di assistenza medica, ed il 3-7% di tutte le visite

effettuate in medicina generale esita nella prescrizione di un farmaco per il trattamento del dolore^{1,2}. Nella stragrande maggioranza dei casi l'antalgico prescritto è un *farmaco antiinfiammatorio non steroideo* (FANS). L'ampio uso di questa classe è avallato da numerose linee guida che li suggeriscono come tappa obbligatoria in tutte le patologie dolorose in cui sia presente una componente infiammatoria^{3,4}.

E' opportuno che i prescrittori di antinfiammatori abbiano una buona padronanza sia delle caratteristiche fisiopatologiche del dolore sia del meccanismo d'azione e degli eventi avversi associati alla classe e, *possibilmente, alle singole molecole*; pertanto *se il criterio di scelta della molecola è appropriato, i FANS si dimostrano maneggevoli come le altre classi farmaceutiche*. Gli studi osservazionali ed i trial clinici condotti negli ultimi anni, hanno infatti evi-

Sigle:

AMF: Acido Mefenamico
ASA: Acido Acetilsalicilico
CLB: Celecoxib
DCF: Diclofenac
ETC: Etoricoxib
FANS: Farmaci anti-infiammatori non steroidei
FLP: Flurbiprofene
IBU: Ibuprofene
KLC: Ketorolac
KT: Ketoprofene
NMS: Nimesulide
NPX: Naproxene
PCT: Paracetamolo
PRX: Piroxicam
RFC: Rofecoxib



Franco De Conno

Honorary Director of the European Association for Palliative Care, onlus (EAPC)

Past Director of the Division of Rehabilitation and Palliative Care of the National Cancer Institute (IRCCS Foundation)

Via Venezian, 1
20100 Milano
phone +393480197902

denziato differenze significative fra molecole della stessa classe ed hanno fatto emergere rischi prima ritenuti statisticamente irrilevanti per antalgici di classe diversa: si pensi per esempio al rischio di nefrotossicità nei trattamenti a lungo termine, o di epatotossicità per la nimesulide anche a breve termine, un rischio prima riconosciuto al paracetamolo ma non ai FANS, o al rischio di gastrotossicità per il paracetamolo, molecola ritenuta sicura sotto questo aspetto fino alla fine degli anni '90^{5,6}.

Epidemiologia

Il dolore è un'esperienza assai diffusa nella popolazione generale. Nello studio di Hasselstrom il 30% dei pazienti visitati in un contesto di medicina generale presentava sintomi dolorosi di varia gravità e durata (figura 1).

Questo valore è stato più recentemente confermato da altri gruppi di ricerca: nello studio di Perez il 30,7% dei pazienti presentava sintomatologia dolorosa, prevalentemente nocicettiva

(74,9%), seguita dalle forme miste e dal dolore neuropatico puro (11,8%)⁸. La fascia di età più colpita era quella compresa fra i 50 ed i 60 anni, con le donne maggiormente interessate.

Patogenesi e classificazione

Il dolore è classificato sulla base dell'origine, della durata e dell'intensità. Il dolore che origina dalla stimolazione dei recettori periferici è classificato come **nocicettivo**. Il dolore che origina da una lesione del sistema nervoso periferico o centrale è classificato come **neuropatico**. Il dolore nocicettivo è a sua volta suddiviso in **meccanico strutturale** ed in **infiammatorio**⁹. Il dolore nocicettivo meccanico origina da nocicettori sottoposti a stimoli ad elevata intensità (sovrastimolazione), per esempio il dolore da carico nell'osteoartrosi.

Il dolore nocicettivo infiammatorio

Il dolore nocicettivo infiammatorio origina dalla stimolazione

a bassa intensità (sottostimolazione) dei recettori periferici da parte di mediatori di natura infiammatoria (prostaglandine, bradichinina, istamina, 5-HT, etc). Questo tipo di dolore presenta due caratteristiche:

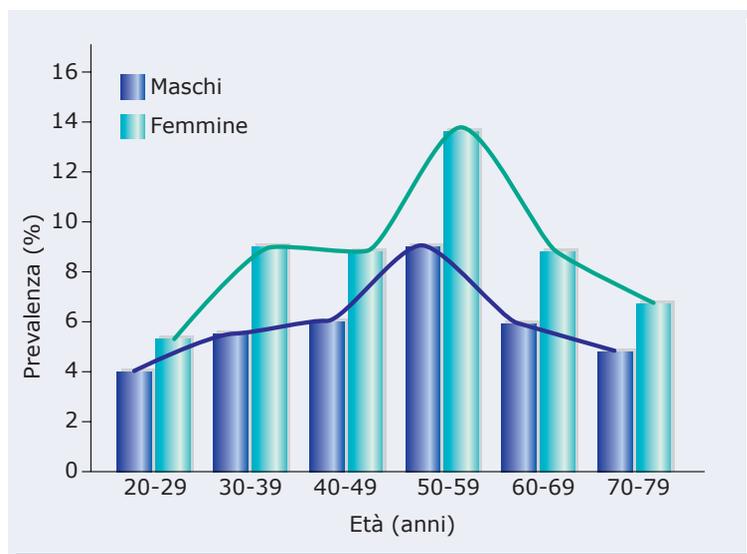
- 1) lo stimolo algico può essere debole e tuttavia generare dolore di notevole intensità (*allodinia*);
- 2) se protratta nel tempo, la stimolazione a bassa intensità sensibilizza i neuroni spinali, *amplificando la risposta (iperalgesia)*.

Ciò significa che stimoli deboli sono comunque in grado di indurre dolore intenso¹⁰. In questo caso l'intensità dello stimolo non è più proporzionato all'intensità del dolore percepito. I nocicettori periferici sono sensibili ad una molteplicità di sostanze rilasciate in corso di infiammazione (figura 2).

L'importanza della componente infiammatoria nella patogenesi del dolore nocicettivo risiede quindi nella sua capacità di alterare la risposta da parte dei neuroni delle corna posteriori del midollo spinale, rendendo cronico un dolore che si sarebbe altrimenti esaurito con la risoluzione del danno tissutale¹¹.

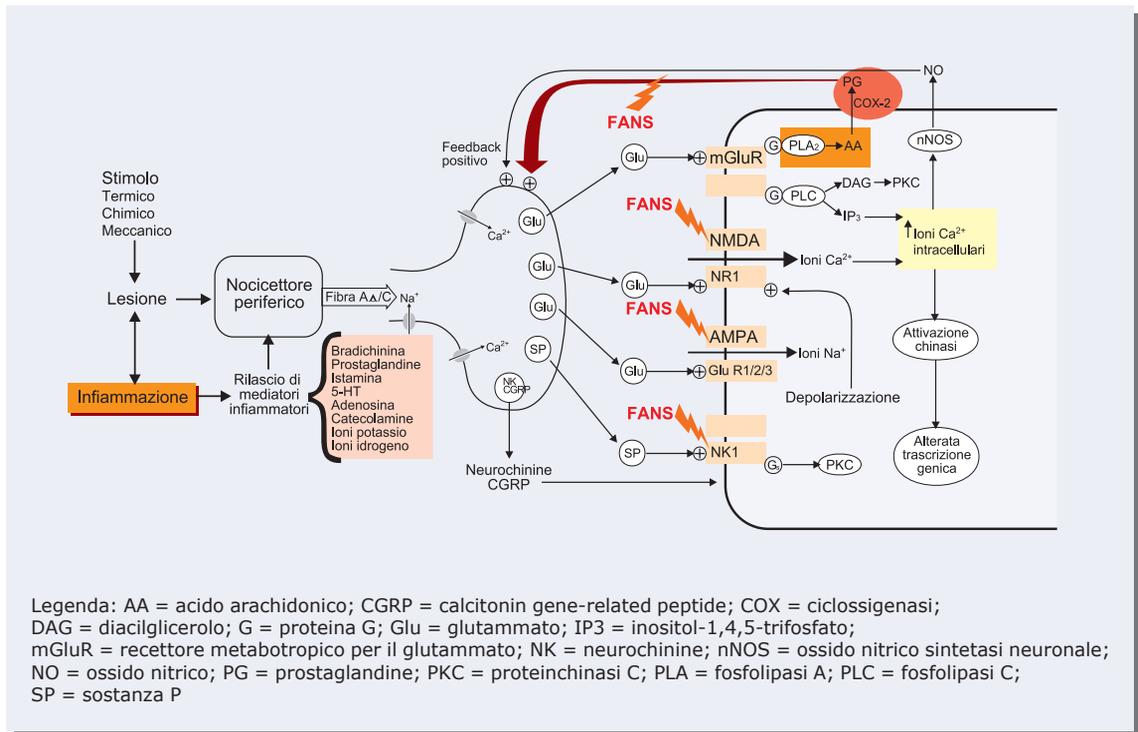
Sulla base di queste osservazioni risulta evidente l'importanza di interrompere precocemente il rilascio di mediatori infiamma-

Figura 1. Prevalenza del dolore nella popolazione generale. (Dati da Hasselstrom J et al 2002⁷).



L'interruzione precoce del processo di sensibilizzazione attraverso l'inibizione delle sostanze rilasciate in corso di infiammazione grazie all'utilizzo di FANS, può modificare favorevolmente la storia clinica del dolore.

Figura 2. Genesi e trasmissione del segnale nocicettivo: ruolo dei mediatori infiammatori.



tori, al fine di evitare la sensibilizzazione centrale, *indipendentemente dall'effetto antalgico*.

I FANS hanno infatti la capacità di agire sui mediatori infiammatori e del dolore a livello postsinaptico, causando l'inibizione della propagazione dell'impulso nervoso. Alcuni di essi, tra cui il ketoprofene, sono in grado di agire anche livello pre sinaptico, interrompendo il circolo vizioso creatosi nella sensibilizzazione centrale, garantendo quindi un controllo del dolore più completo.

In questo contesto **gli analgesici puri ad azione centrale (tipo paracetamolo) controllano il dolore ma non interrompono il circuito di sensibilizzazione centrale, né intervengono sul processo infiammatorio**.

Il paracetamolo, come noto, non possiede infatti azione antinfiammatoria ma solo analgesica, agendo su recettori differenti

rispetto a quelli dei FANS, quali i TRPA1 posti a livello pre sinaptico (*Transient Receptor Potential cation channel, subfamily A, member 1*) che, una volta attivati, diminuiscono lo stimolo di propagazione nervosa¹². Ciò premesso, appare evidente l'importanza di selezionare la molecola più appropriata per il singolo paziente.

Quale FANS? Profilo di efficacia

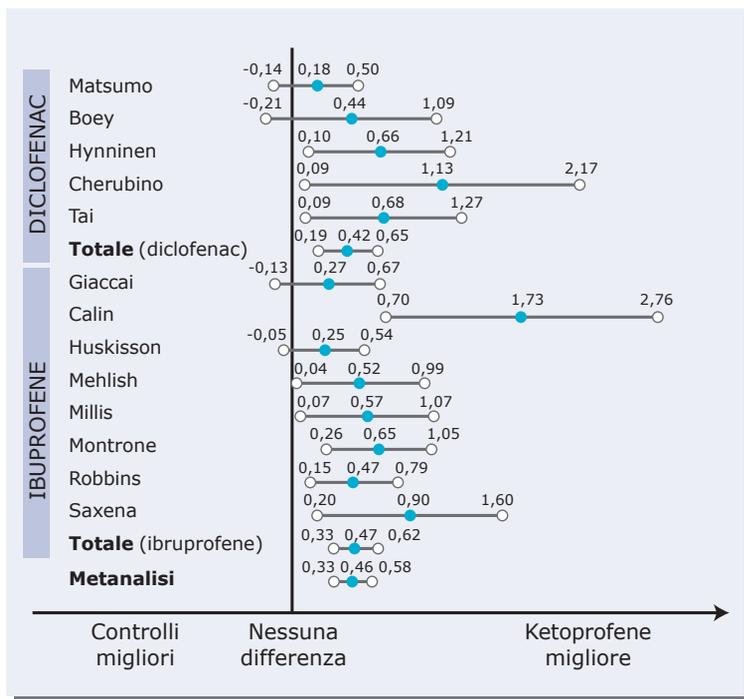
La comparazione dei FANS sotto l'aspetto dell'efficacia richiede cautela. Gli studi clinici forniscono infatti risultati contrastanti, in relazione al tipo di dolore nel quale sono stati impiegati ed all'end-point utilizzato. In una recente meta-analisi che ha analizzato i risultati di 13 studi clinici randomizzati controllati per complessivi 898 pazienti con dolore prevalentemente osteoarticolare, ketoprofene

(50-200 mg/die) è risultato superiore sia ad ibuprofene (600-1800 mg/die) che a diclofenac (75-150 mg/die)¹³.

Fra i FANS dotati di elevata efficacia va annoverato l'acido benzoil-fenilpropionico (ketoprofene); la successiva salificazione con lisina ha prodotto una molecola (ketoprofene sale di lisina -KSL-) con elevato rapporto efficacia/sicurezza. Le modifiche delle proprietà chimico-fisiche indotte dalla salificazione hanno sensibilmente migliorato le caratteristiche cinetiche, farmacodinamiche e di tol-

L'efficacia di ketoprofene orale nel dolore reumatico moderato-severo è significativamente migliore rispetto a ibuprofene/diclofenac: raccomandazione forte.

Figura 3. Efficacia di ketoprofene rispetto ad ibuprofene e diclofenac (Atzeni 2012¹³).



lerabilità della molecola originaria^{14,15}. I benefici della forma coniugata appaiono evidenti non appena si esamina la farmacocinetica della nuova molecola e si comparino le concentrazioni plasmatiche ed articolari con quelle della molecola di partenza: l'assorbimento di KSL risulta più rapido e con un picco 2.5 volte maggiore rispetto alla molecola parentale, con vantaggi in termini di insorgenza d'azione a parità di durata dell'effetto. Mentre ketoprofene presenta il picco plasmatico (pari a circa 4.000 ng/mL) dopo 60 minuti dall'assunzione orale, KSL presenta un picco plasmatico (pari a circa 8.000 ng/mL) dopo soli 15 minuti.

E' interessante notare che la maggiore rapidità di assorbimento non va a discapito del tempo di eliminazione, sicché alla quarta ora le concentrazioni plasmatiche delle due molecole sono sovrapponibili e tali rimangono per le ore successi-

ve. Questa particolare cinetica garantisce la lunga durata d'azione del farmaco, con una copertura antalgica assicurata da tre sole somministrazioni giornaliere. Il miglioramento del profilo cinetico rende possibile l'effetto antalgico ed antinfiammatorio esponendo il soggetto ad una dose cumulativa più bassa: con KSL l'effetto antalgico ed antinfiammatorio è raggiunto con un dosaggio pari a circa 240 mg/die, corrispondente a soli 150 mg/die di ketoprofene, che inizia ad esplicare il suo effetto analgesico già dopo pochi minuti dalla somministrazione.

Questa riduzione della dose giornaliera determina una riduzione del rischio di sanguinamento gastrico rispetto a dosaggi di ketoprofene >200 mg/die. Ne consegue che l'effetto di dosi terapeutiche di ketoprofene è fortemente maggiore dell'effetto di dosi terapeutiche di ibuprofene/diclofenac (figura 3)¹³. La possibilità di impiegare ke-

toprofene anche nel dolore neuropatico, generalmente poco sensibile ai FANS, costituisce un'opportunità allettante. Alcuni studi hanno infatti dimostrato che i due isomeri del ketoprofene esercitano azioni specifiche su vie del dolore indipendenti dal meccanismo primario (cascata delle cicloossigenasi). L'isomero R del ketoprofene inibisce infatti la ricaptazione della serotonina ed incrementa le concentrazioni post-sinaptiche di questo mediatore, interferendo sull'allodinia e su altre forme di iperalgesia neuropatica^{16,17}. Inoltre, in studi condotti su pazienti con osteoartrosi, la somministrazione di KSL ha incrementato in misura significativa le concentrazioni di β -endorfina ed ha ridotto quelle di sostanza P, due neuro-modulatori agenti in modo opposto nella genesi del segnale algico¹⁸.

Quale FANS? Profilo di sicurezza

La gestione ottimale del paziente con sintomatologia dolorosa è codificata da numerose linee guida, sia generali che specifiche per i diversi setting^{4,5}. Tutti i documenti di consenso concordano nella necessità di "prescrizioni appropriate" sulla base di una completa valutazione del tipo di dolore, del paziente e delle caratteristiche della patologia. Le Linee Guida OMS del 1986 prevedevano un approccio farmacologico al dolore con intensità crescente, con paracetamolo o FANS +/-adiuvanti per il dolore di grado I¹⁹.

Negli ultimi anni si è affermato un approccio multimodale, basata sulla combinazione di più molecole antalgiche. La combinazione ottimale deve essere guidata da quattro principi:

1) la componente algica preva-

- lente (infiammatoria, neuropatica etc);
- 2) le caratteristiche cliniche del paziente (età, comorbidità, etc);
 - 3) le potenziali interazioni con altri farmaci non sospendibili;
 - 4) le proprietà intrinseche della molecola (efficacia, emivita, tollerabilità, etc).

L'approccio multimodale presenta due vantaggi rispetto a quello convenzionale: una *gestione personalizzata* sulla base delle peculiari caratteristiche del dolore in quel determinato paziente ed una riduzione della dose dei singoli antalgici con una ridotta incidenza di eventi avversi²⁰.

Nell'ambito della scelta dell'analgesico più appropriato per quel determinato paziente, particolare cura deve essere volta ad *individuare i fattori di rischio del paziente in relazione alla tossicità della molecola*. Poiché il rischio aumenta in modo esponenziale all'aumentare della dose e della durata, è prudente attenersi alla regola generale di utilizzare il *più basso dosaggio per la minor durata*. Purtroppo, non sempre le patologie algico-infiammatorie si risolvono con trattamenti di breve durata ed a basse dosi. In questi casi la *personalizzazione prescrittiva* impone permette di ottimizzare il risultato.

Personalizzazione prescrittiva

Quando si richiedono trattamenti di lunga durata o ripetuti nel tempo, la valutazione dei fattori di rischio di cui il paziente è portatore e delle caratteristiche del dolore sono condizioni necessarie per bilanciare efficacia analgesica e sicurezza.

Individuare il tipo di dolore

La corretta individuazione del

tipo di dolore è condizione necessaria per la selezione dell'antalgico. In medicina generale circa il 75% dei pazienti presenta dolore nocicettivo⁸. In questo contesto il dolore neuropatico si attesta intorno al 10-12%⁸. I FANS risultano quindi la classe più indicata per la gestione del paziente con dolore in medicina generale.

Pazienti con patologie a livello epatico

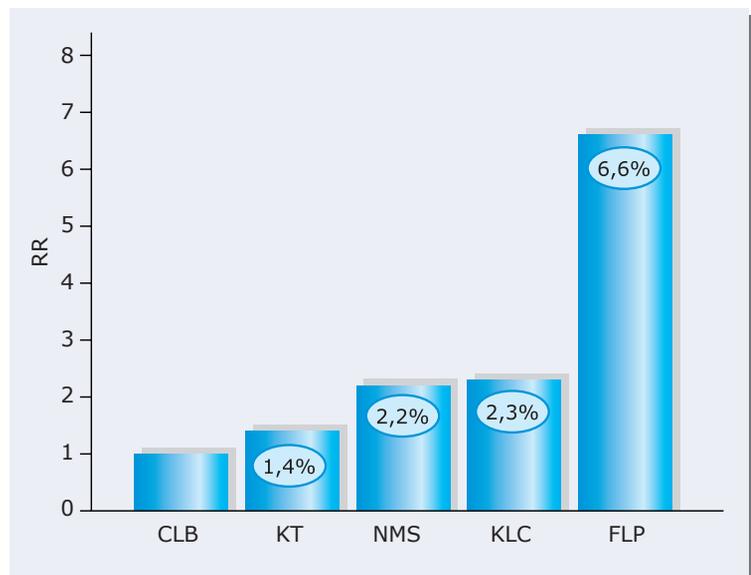
Il deficit epatico conclamato è raro, ma una modesta insufficienza epatica è più frequente di quanto ritenuto nel passato, sia a causa dell'allungamento dell'età media sia per la frequenza delle politerapie già in età adulta. In questi casi particolare prudenza deve essere posta nell'introduzione di farmaci con potenziale epatotossicità.

L'epatotossicità del paracetamolo è nota da decenni ed è sempre stata ritenuta accettabile²¹. Tuttavia a partire dal 2005 la molecola è stata sottoposta ad una estesa valutazione di *safety*.

Il network americano dei centri antiveleno, l'American Association of Poison Control Centers (AAPCC), ha registrato nell'anno 2006 oltre 140.000 ricoveri per avvelenamento da paracetamolo, con circa 100 decessi per epatite acuta fulminante²². E' opinione comune che l'epatite da paracetamolo sia un evento associato solo all'assunzione di dosi elevate, ma l'indagine avviata nel 2000 dall'Adverse Event Reporting System (AERS) della Food and Drug Administration ha evidenziato che nella maggior parte dei casi l'avvelenamento era *indipendente dalla dose e correlava invece con la presenza di fattori predisponenti, con un'incidenza maggiore negli etilisti, nei pazienti anziani, nei malnutriti e nei politrattati*^{23,24}. Nella valutazione del rischio soggettivo di epatopatia bisogna tenere conto dei seguenti fattori di rischio:

- etilismo cronico;
- sesso femminile;
- malnutrizione;
- età >65 anni nell'uomo;
- età >50 nella donna;

Figura 4. Rischio (RR) di ospedalizzazione per danno epatico in relazione all'uso dei FANS di maggior impiego: ketoprofene risulta uno dei più sicuri dopo celecoxib. (Dati da Traversa G et al 2003²⁸).



- assunzione di altri farmaci metabolizzati dal citocromo CYP450²⁵.

I FANS sono poco gravati da effetti epatotossici, salvo rarissimi casi^{26,27}. In uno studio di sorveglianza di grandi dimensioni (2 milioni di prescrizioni) e con un follow-up protratto (5 anni), è stata valutata l'epatotossicità acuta associata all'utilizzo di FANS, dimostrando che, fatta eccezione per nimesulide e flurbiprofene (figura 4), essa è risultata assai modesta²⁸.

In realtà, l'epatotossicità causata da nimesulide è stata segnalata per la prima volta negli studi di sorveglianza *post-marketing* e a partire dal 1997 la molecola è stata oggetto di numerosi studi²⁹⁻³¹.

In conseguenza dei dati provenienti da questi studi, le autorità sanitarie di numerosi Paesi ne hanno imposto la sospensione dal commercio e l'EMA ne ha limitato l'uso sia in termini di durata (max 15 giorni) sia in ter-

mini di dose massima (100 mg/die)³².

Le forme di epatotossicità da nimesulide variano e vanno dall'aumento asintomatico degli enzimi epatici fino a morte causata da insufficienza epatica. Il decorso dell'epatite da nimesulide è subdolo, poiché solo in una modesta quota di pazienti il danno epatico si manifesta precocemente rispetto all'inizio della terapia (figura 5).

Questa lunga latenza rende difficile l'associazione fra trattamento e danno epatico: quasi un quarto dei pazienti evidenzia sintomi di tossicità epatica (vomito, prurito, etc) e rialzo delle transaminasi ancora dopo tre mesi di trattamento. Il quadro clinico è variegato, di grado comunque severo nel 15-25% dei casi^{33,34}.

Il meccanismo di tale epatotossicità non è ancora ben noto, anche se i dati a disposizione sembrano indicare una reazione di tipo idiosincrasico, cioè non prevedibile, indipendente dalla dose.

La tossicità gastrica dei FANS spazia in un range molto ampio, con ketoprofene che si posiziona nella zona a minor rischio.

Un recente studio pubblicato nel 2012 ha dimostrato che nimesulide è in grado di aumentare la produzione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS), causando stress ossidativo, compromettendo le difese antiossidanti dei mitocondri e determinando il rilascio di sostanze pro-apoptiche.

Le concentrazioni a cui nimesulide può influire sull'attività mitocondriale sono effettivamente all'interno del range di dosi terapeutiche, ovvero concentrazioni raggiunte già dopo 100 mg/die³⁵.

Tale meccanismo sembra essere dovuto principalmente all'unicità della struttura chimica della classe dei sulfonilidi alla quale nimesulide appartiene, diversamente, le altre classi di FANS non condividono tale proprietà.

Pazienti con problemi di natura gastrointestinale (ulcera)

Nei pazienti ad elevato rischio di ulcera possono essere utilizzati gli inibitori selettivi della COX-2 (COXIB), benché numerosi studi abbiano dimostrato che essi non siano del tutto privi di gastrotossicità e che questa può variare in un range molto ampio.

Uno studio osservazionale suggerisce che oltre alla *sicurezza di classe* deve essere valutata la *sicurezza della singola molecola*; questi dati dimostrano, per esempio, che il *paracetamolo* ha un rischio ulcerogeno minore dei FANS a dosaggio intermedio ma maggiore dei COXIB³⁶. Inoltre, quando il dato ag-

Figura 5. Tempo di latenza fra trattamento con nimesulide e comparsa di tossicità epatica (Dati da Bessone F et al 2010³³).

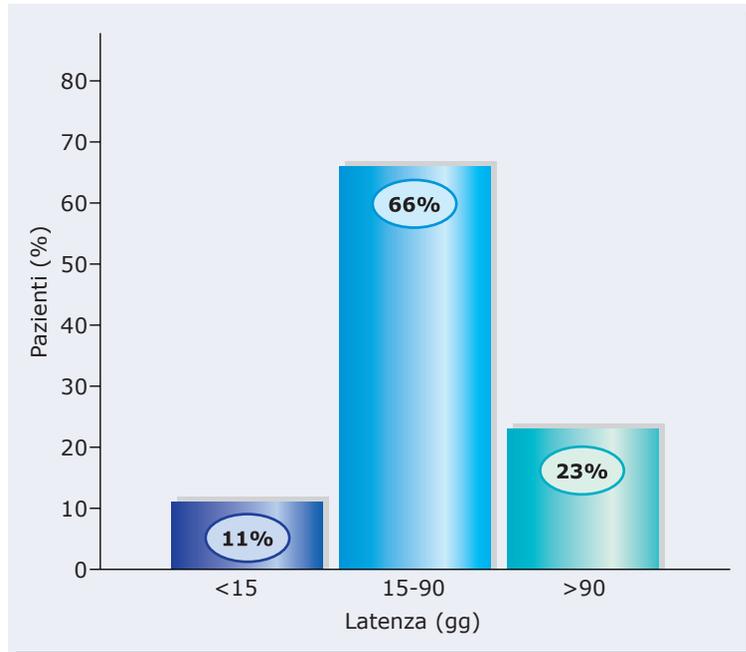
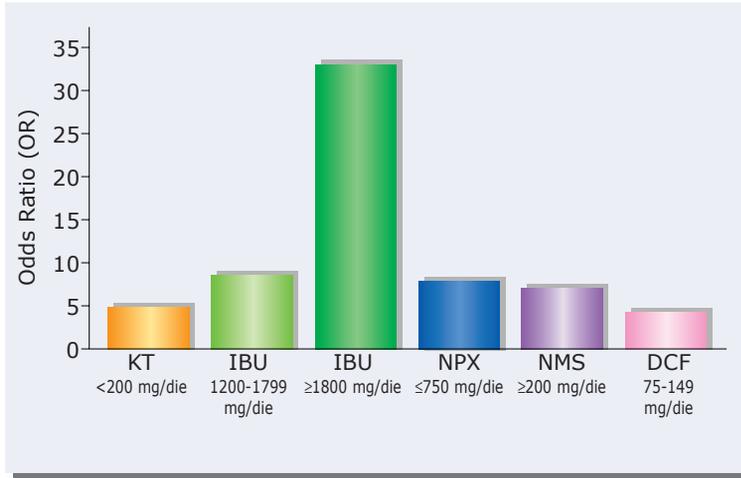


Figura 6. Rischio aggiuntivo (OR) di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore di FANS a dosi terapeutiche. (Dati da Laporte JR 2004³⁷).



evidenziando che ketoprofene, alle dosi terapeutiche utilizzate in Italia (Delivery Daily Dosage 150 mg), presenta una elevata tollerabilità a livello gastrointestinale sovrapponibile, se non addirittura superiore, agli altri FANS, notoriamente considerati ben tollerati a livello gastrointestinale^{37,38} (figura 6).

Pazienti con patologie cardiovascolari

Il dato inatteso più importante emerso dall'uso dei COXIB è risultato essere la tossicità a carico dell'apparato cardiovascolare, con aumentata incidenza di eventi trombotici³⁹. Questa seconda generazione di antinfiammatori è dotata di elevata selettività inibitoria per l'isoforma 2

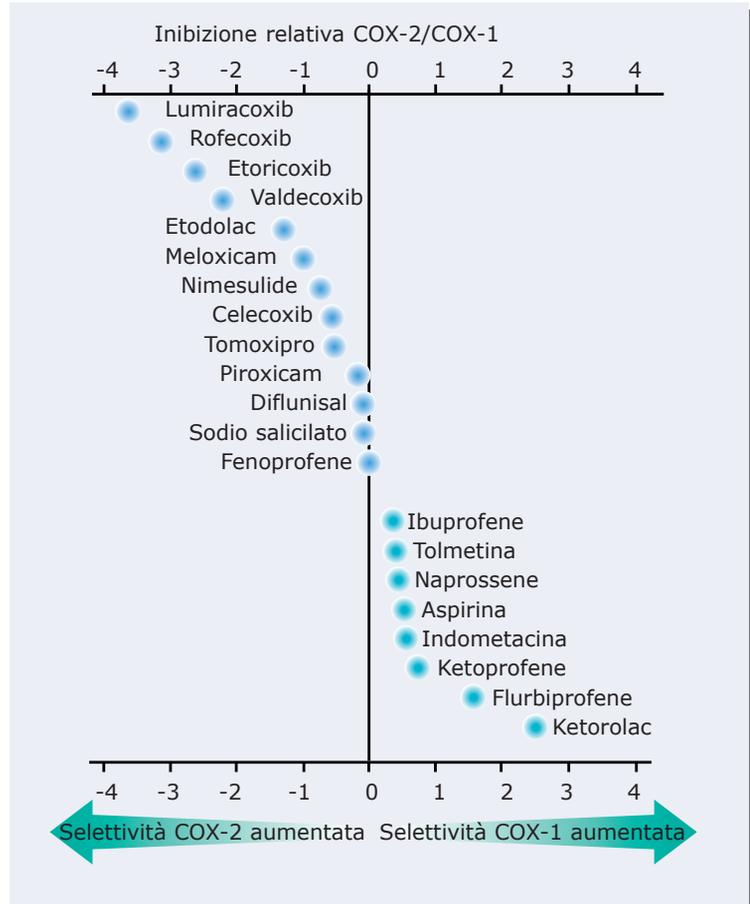
gregato dei FANS come classe è analizzato per singola molecola, si può notare come alcune di esse, per esempio naprossene (NPX) e ketoprofene (KT), siano dotate di una bassa tossicità gastrica.

Il rischio di gastrolesività, come per tutti gli eventi avversi conseguenti all'utilizzo di farmaci, è strettamente dose-dipendente. A questo proposito un interessante studio comparativo ha calcolato il rischio aggiuntivo (OR) di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore per diversi FANS ed a diversi dosaggi, dimostrando che la correlazione con la dose è molto evidente per ketoprofene: dosaggi di ketoprofene <200 mg/die mantengono basso il rischio di sanguinamento del tratto gastrointestinale (OR= 4.8)³⁷.

Panerai AE ha valutato i dosag-

gi dei FANS su prescrizione più utilizzati nella pratica clinica,

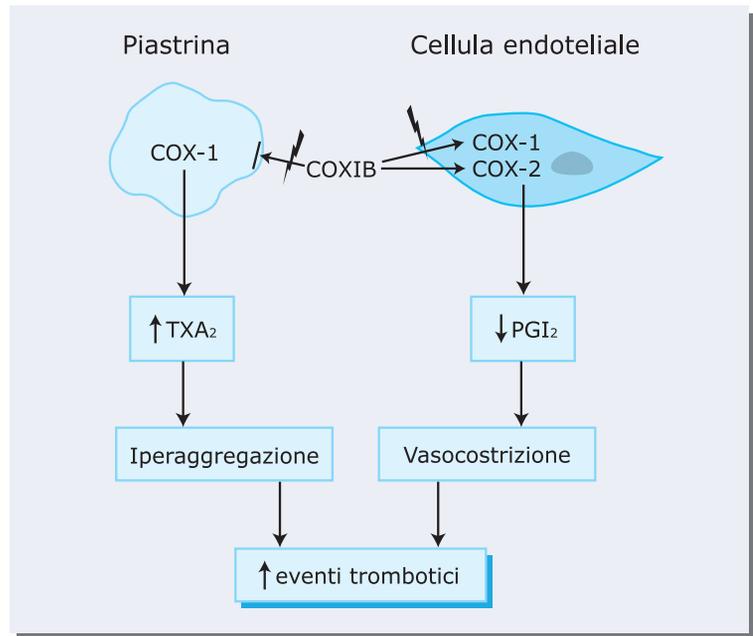
Figura 7. Rapporto di inibizione della COX-1/COX-2 per FANS tradizionali e COXIB (Antman EM 2005⁴¹).



KSL alla dose di 240 mg/die (pari a 150 mg/die di ketoprofene) presenta un rischio di gastrotossicità fra i più bassi, paragonabile solo a quello di ibuprofene.

della ciclossigenasi (COX-2), enzima prevalentemente espresso nel sito infiammatorio. Gli studi clinici hanno evidenziato l'esistenza di un rischio trombotico rilevante insito proprio nel peculiare meccanismo d'azione. Tali eventi sono apparsi relativamente frequenti già dopo i primi mesi dalla commercializzazione, sicché nel 2004 *rofecoxib* veniva ritirato dal commercio, seguito da *valdecoxib* nel 2005 ed ancora nel 2007 la FDA negava la registrazione di *etoricoxib* a causa di un rapporto rischio/beneficio inadeguato⁴⁰. Le recenti evidenze in letteratura hanno messo in luce che alcuni FANS tradizionali (non selettivi) condividono con gli inibitori selettivi delle COX-2 un elevato rischio cardiovascolare^{41,42}. L'ipotesi più accreditata trova ragione nella valutazione del grado di inibizione tra COX-1 e COX-2: gran parte dei FANS tradizionali inibisce maggiormente, a dosi terapeutiche, la COX-2 rispetto alla COX-1, tranne naprossene, ibuprofene e ketoprofene (figura 7).

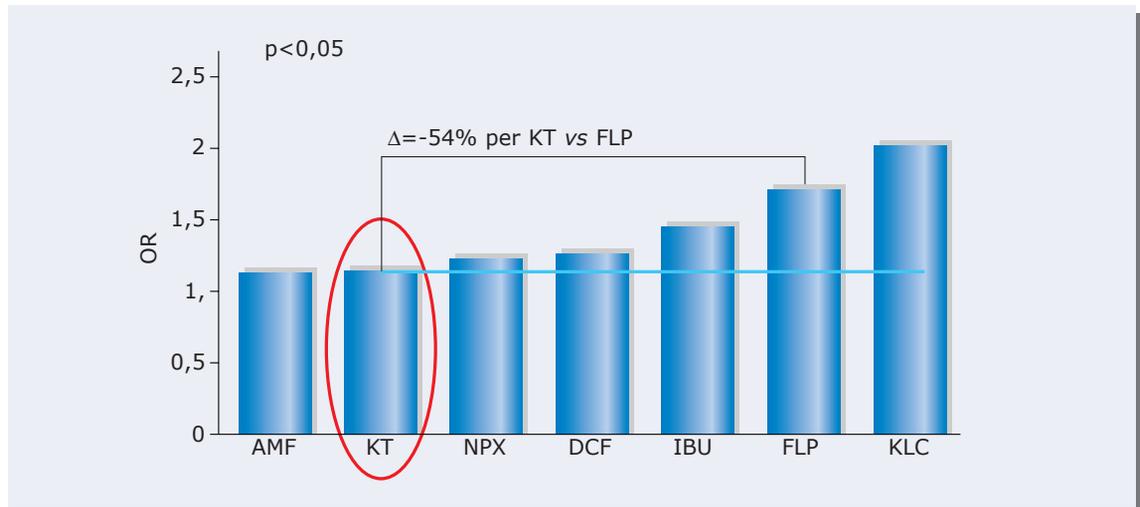
Figura 8. Alterazione della cascata emostatica ed attività protrombotica.



L'inibizione dell'enzima COX-2 porta a una sostanziale diminuzione nella produzione di prostaciline; l'inibizione invece dell'enzima COX-1, in particolare a livello piastrinico, porta alla diminuzione dei livelli circolanti di trombossano (TxA₂). Pertanto, gli inibitori selettivi della COX-2, e i FANS

tradizionali con una maggiore sensibilità per l'enzima COX-2, agiscono principalmente diminuendo i livelli circolanti di prostaciline, prodotte principalmente nell'endotelio, che hanno un effetto vasodilatante e pertanto anti-trombotico. Ciò che ne consegue è un aumento delle concentrazioni di trom-

Figura 9. Rischio di ospedalizzazione per infarto acuto del miocardio (IMA) associato all'assunzione di FANS. Ketoprofene risulta insieme all'acido mefenamico la molecola più sicura, flurbiprofene (FLP) e ketorolac (KLC) quelle meno scure. (Dati da Shau WY et al 2012⁴³).



bossano (TxA2) derivanti dall'attività della COX-1 piastrinica e uno sbilanciamento nei livelli prostaciline/trombossano (figura 8).

I risultati in tale ambito hanno portato alla luce l'evidenza che diclofenac ha un maggiore rischio cardiovascolare rispetto agli altri FANS tradizionali (non selettivi) e addirittura sovrapponibile a quello riportato per i COXIB⁴²; in particolare, il rischio di ictus associato a diclofenac è identico a quello associato a rofecoxib e più elevato di quello riportato per celecoxib e gli altri FANS non selettivi.

Analizzando il solo rischio di infarto acuto del miocardio (IMA), dalla figura 9 si rileva che ketorolac è gravato dal un rischio doppio rispetto a ketoprofene, ma anche ibuprofene e naprossene, FANS convenzionali ritenuti assai maneggevoli, presentano un rischio di IMA maggiore.

Un altro dato importante emerso da questo studio è che anche gli eventi cardiovascolari sono dose-correlati, e che maggiore è il rischio intrinseco associato alla molecola maggiore è il rischio relativo di eventi all'aumentare della dose. Per i FANS tradizionali presi come classe, il passaggio da bassi dosaggi ad alti dosaggi comporta un incremento del rischio di IMA del 44% (da 1.12 a 1.56).

Il paracetamolo inoltre è risultato possedere un rischio solo di poco minore rispetto alla classe dei FANS tradizionali, ma maggiore di quello di singole molecole come naprossene e ketoprofene^{44,45}.

Conclusioni

Il dolore più diffuso è di natura prevalentemente infiammatoria; la terapia farmacologica più appropriata è pertanto l'antinfiam-

matorio non steroideo (FANS). In questo contesto i FANS continuano dunque ad essere farmaci di prima scelta per la loro capacità di ridurre efficacemente la componente infiammatoria presente negli stati dolorosi. L'appropriatezza prescrittiva non può prescindere da una accurata valutazione delle caratteristiche cliniche del paziente (età, fattori di rischio, etc) nonché delle caratteristiche della classe farmacologica e della singola molecola. L'introduzione dei FANS selettivi per la COX2 non ha soddisfatto le attese e il rischio aterotrombotico da cui sono gravati ha imposto pesanti limitazioni.

L'elevata efficacia antinfiammatoria e la tollerabilità gastrointestinale, cardiovascolare ed epatica rendono KSL uno dei FANS più versatili ed efficaci, con elevati tassi di successo terapeutico. **T.M.**

Bibliografia

1. Antonov KI, Isacson DG. Prescription and nonprescription analgesic use in Sweden. *Ann Pharmacother* 1998; 3:485-494.
2. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, et al. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA* 2002; 287:337-344.
3. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al; EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007; 66:377-388.
4. Luqmani R, Hennell S, Estrach C, et al; British Society for Rheumatology; British Health Professionals in Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). *Rheumatology* 2009; 48:436-439.
5. Dieppe P, Bartlett C, Davey P, et al. Balancing benefits and harms: the example of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2004; 329:31-34.
6. Battaller RM. Evidence for practice: education about the dangers of acetaminophen. *J Emerg Nurs* 2007; 33:327-330.
7. Hasselström J, Liu-Palmgren J, Rasjö-Wrååk G. Prevalence of pain in general practice. *Eur J Pain* 2002; 6:375-385.
8. Pérez C, Saldaña MT, Navarro A, et al. Prevalence and characterization of neuropathic pain in a primary-care setting in Spain: a cross-sectional, multicentre, observational study. *Clin Drug Investig* 2009; 29:441-450.
9. Fannelli G, Genuini G, Canonico PG, et al. Dolore in Italia. Analisi della situazione. Proposte operative. *Rec Prog Med* 2012; 103:135-141.
10. Ren K, Dubner R. Central nervous system plasticity and persistent pain. *J Orofac Pain* 1999; 13:155-163.
11. Bolay H, Moskowitz MA. Mechanisms of pain modulation in chronic syndromes. *Neurology* 2002; 59 (5 Suppl 2):S2-S7.
12. Andersson DA, Gentry C, Alenmyr L, et al. TRPA1 mediates spinal antinociception induced by acetaminophen and the cannabinoid Δ⁹-tetrahydrocannabinol. *Nat Commun* 2011; 2:551.
13. Atzeni F, Sarzi Puttini PC, Lannata L, et al. Efficacy of ketoprofene vs ibuprofen and diclofenac: review of the literature and meta-analysis. *Arthr Rheumatism* 2012; 64 (10) Suppl: S114 (P263).
14. Mitchell WS, Scott P, Kennedy AC, et al. Clinico-pharmacologi-

- cal studies on ketoprofen ("Orudis"). *Curr Med Res Opin* 1975; 3:423-430.
15. **Memeo A, Cosentina R.** Ketoprofen lysine treatment of painful manifestations of spinal osteoarthritis. *Clin Ter* 1988; 126:119-122.
 16. **Ossipov MH, Jerussi TP, Ren K, et al.** Differential effects of spinal (R)-ketoprofen and (S)-ketoprofen against signs of neuropathic pain and tonic nociception: evidence for a novel mechanism of action of (R)-ketoprofen against tactile allodynia. *Pain* 2000; 87:193-199.
 17. **Díaz-Reval I, Ventura-Martínez R, Déciga-Campos M, et al.** Involvement of serotonin mechanisms in the antinociceptive effect of S(+)-ketoprofen. *Drug Dev Res* 2002; 57:187-192.
 18. **Torri G, Cecchetti M, Bellometti S, et al.** Analgesic effect and beta-endorphin and substance P levels in plasma after short-term administration of a ketoprofen-lysine salt or acetylsalicylic acid in patients with osteoarthritis. *Curr Ther Res* 1995; 56:62-69.
 19. **World Health Organization.** Cancer pain relief. Geneva, 1986.
 20. **Savoia G, Alampi D, Amantea B, et al.** Postoperative pain treatment SIAARTI recommendations Short version. *Minerva Anestesiol* 2010; 76:657-667.
 21. **Burke A, Smyth EM, Fitzgerald GA.** Analgesic-antipyretic agents: pharmacotherapy of gout. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker K, editors. *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed. New York: McGraw-Hill 2006: 671-716.
 22. **Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, et al.** 2006 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers National Poison Data System (NPDS). *Clin Toxicol* 2007; 45:815-917.
 23. **Rowden AK, Norvell J, Eldridge DL, et al.** Updates on acetaminophen toxicity. *Med Clin North Am* 2005; 89:1145-1159.
 24. **Larson AM.** Acetaminophen hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2007; 11:525-548.
 25. **O'Connor N, Dargan PI, Jones AL.** Hepatocellular damage from non-steroidal anti-inflammatory drugs. *QJM* 2003; 96:787-791.
 26. **Goldkind L, Laine L.** A systematic review of NSAIDs withdrawn from the market due to hepatotoxicity: lessons learned from the bromfenac experience. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15:213-220.
 27. **Aithal GP, Day CP.** Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2007; 11:563-575.
 28. **Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, et al.** Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2003; 327:18-22.
 29. **Bessone F, Fay F, Vorobioff J, et al.** Nimesulide hepatotoxicity: Evidence from six cases. *Hepatology* 1997; 26:483A
 30. **Grignola JC, Arias L, Rondan M, et al.** Hepatotoxicity associated to nimesulide [Revision of five cases]. *Arch Med Int* 1998; 20:13-18.
 31. **Rodrigo L, de Francisco R, Pérez-Pariente JM, et al.** Nimesulide induced severe hemolytic anemia and acute liver failure leading to liver transplantation. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37:1341-1343.
 32. **European Medicines Agency (EMA).** European Medicines Agency recommends restricted use of nimesulide-containing medicinal products (on-line). Available from: URL: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500011199.pdf
 33. **Bessone F, Colombato L, Fasio E, et al.** The spectrum of nimesulide-induced-hepatotoxicity. An overview. *Anti-Inflamm & Anti-Allergy Agents Med Chem* 2010; 9:355-365.
 34. **Bessone F, Tanno H.** Hepatotoxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23:200-205.
 35. **Singh BK, Tripathi M, Chaudhari BP, et al.** Natural terpenes prevent mitochondrial dysfunction, oxidative stress and release of apoptotic proteins during nimesulide-hepatotoxicity in rats. *PLoS ONE* 2012; 7(4).
 36. **Garcia-Rodriguez LA, Taccagnelli S, Patrignani P, et al.** Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1628-1636.
 37. **Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, et al.** Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. Newer versus older agents. *Drug Saf* 2004; 27:411-420.
 38. **Panerai AE.** The management of pain-inflammatory conditions. *Trends Med* 2011; 11:163-177.
 39. **Patrono C.** Cardiovascular effects of low-dose aspirin, traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and coxibs. *Bull Mem Acad R Med Belg* 2010; 165:115-123.
 40. **Avorn J.** Keeping science on top in drug evaluation. *N Engl J Med* 2007; 357:633-635.
 41. **Antman EM, DeMets D, Loscalzo J.** Cyclooxygenase Inhibition and cardiovascular risk. *Circulation* 2005; 112:759-770.
 42. **Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S.** Risk of uncomplicated peptic ulcer among users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Epidemiol* 2004; 159:23-31.
 43. **Shau W-Y, Chen H-C, Chen S-H, et al.** Risk of new acute myocardial infarction hospitalization associated with use of oral and parenteral non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a case-crossover study of Taiwan's National Health Insurance claims database and review of current evidence. *BMC Cardiovasc Dis* 2012; 12:4.
 44. **Hippisley-Cox J, Coupland C.** Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 2005; 330:1366.
 45. **Mangoni AA, Reid DM, Knights KM.** Non-steroidal anti-inflammatory drugs and atherothrombotic risk in older patients: where do we stand? *Age Ageing* 2010; 39:530-533.

