**Naprossene**

Il naprossene derivato dall’acido arilpropionico1 appartiene alla classe dei FANS non selettivi. Sviluppato dalla Syntex Laboratories negli anni ’70 è commercializzato per la prima volta nel 1976 negli Stati Uniti2.

È noto per le sue proprietà analgesiche e antipiretiche, effetti ottenuti attraverso l’inibizione reversibile degli isoenzimi 1 e 2 della cicloossigenasi, riducendo in tal modo la biosintesi di trombossano, prostaciclina e prostaglandine1.

Quando somministrato per via orale, il naprossene è assorbito in maniera pressoché completa1. Il picco plasmatico viene raggiunto in 1-2 ore dalla somministrazione, mentre l’emivita è di circa 14-16 ore, più lunga di quella di molti altri FANS.

Nel trattamento di dolori caratterizzati dall’avere una lunga persistenza – come solitamente i dolori muscoloscheletrici – questa caratteristica permette una durata d’azione maggiore e, quindi, un sollievo dal dolore più duraturo3.

Un buon assorbimento e una lunga durata d’azione hanno reso il naprossene uno dei FANS più prescritti e utilizzati in tutto il mondo2.

Come altri FANS naprossene si accumula preferenzialmente nel liquido sinoviale e nella capsula articolare1. Caratteristica importante in quanto è nelle strutture articolari che si verificano i meccanismi nocicettivi che portano alla percezione del dolore1,4.

**Efficacia del naprossene nel dolore**

Alla nota efficacia clinica di questa molecola, si sono aggiunti studi, anche recenti, capaci di evidenziarne le caratteristiche.

Il dolore dentale post-operatorio è un modello di dolore acuto riconosciuto a livello internazionale dai principali Enti regolatori. Per questo motivo, praticamente tutti i FANS - incluso il naprossene – hanno dimostrato efficacia sul dolore da estrazione dentale.

Uno studio ha confrontato l’efficacia di una singola dose di naprossene 440 mg rispetto a 1.000 mg di paracetamolo, sempre in singola somministrazione nel dare sollievo dal dolore indotto dall’estrazione chirurgica di almeno tre molari. Entrambi i trattamenti sono stati confrontati con placebo. Sebbene sia naprossene che paracetamolo erano superiori al placebo nel ridurre il dolore, il primo era in grado di indurre un effetto analgesico maggiore già nelle prime ore, e con una durata maggiore3.

Mentre a 12 ore il naprossene era ancora superiore al placebo, il paracetamolo mostrava una superiorità al placebo solo fino a 6 ore dall’assunzione3. Questo studio ha confermato che l’emivita maggiore del naprossene rispetto a quella di altri analgesici permette di ottenere anche una durata d’azione più lunga, fino a 12 ore con una singola somministrazione.

Una *review* Cochrane ha, poi, valutato l’efficacia di una singola dose di naprossene nel trattamento post- operatorio. I risultati, basati esclusivamente su studi randomizzati in doppio cieco controllati con placebo, oltre a confermare l’efficacia del farmaco nel dolore post-operatorio, indicano che il naprossene è efficace già alla dose di 220 mg5.

Se il dolore da estrazione dentale costituisce un buon modello di dolore acuto, internazionalmente riconosciuto per dimostrare l’efficacia di molecole ad azione antalgica6, l’effetto analgesico dei FANS e in particolare di naprossene sodico è stato ampiamente valutato in numerose altre patologie osteoarticolari, in particolare nell’osteoartrosi, una delle principali cause di morbilità e disabilità in tutto il mondo.

***Dolore nell’osteoartrosi***

Il naprossene è uno dei principi attivi maggiormente studiato nel trattamento del dolore da osteoartrosi7. Questo in parte è dovuto al fatto che il naprossene è stato incluso come trattamento di confronto in molti studi che avevano come scopo quello di dimostrare efficacia e sicurezza dei coxib, ed il naprossene era scelto in quanto farmaco di comprovata efficacia. Una metanalisi recentemente pubblicata su *Lancet* ha considerato tutti gli studi clinici randomizzati condotti con analgesici non oppioidi nel dolore da artrosi a ginocchio o anca, ed ha confermato come il naprossene costituisca un’opzione ancora attuale nel trattamento dell’osteoartrosi7. Diversi studi hanno valutato, inoltre, l’efficacia di basse dosi di naprossene sodico (fino a 660 mg al giorno) nel ridurre il dolore e la disabilità in pazienti affetti da artrosi al ginocchio. Anche a questi dosaggi il naprossene si è confermato un trattamento efficace nell’artrosi, con efficacia paragonabile a quella di ibuprofene (1200 mg al giorno)8 e superiore a quella del paracetamolo (4000 mg al giorno)9.

***Dolore nell’artrite reumatoide***

Anche nell’artrite reumatoide i FANS hanno rappresentato un supporto essenziale nel controllo del dolore e della malattia. Come per l’osteoartrosi, anche in questo caso, il naprossene è stato oggetto di molti studi, ancora una volta principalmente come farmaco di confronto in studi volti a dimostrare l’efficacia dei coxib. In particolare il naprossene è stato impiegato come controllo attivo nello studio volto a dimostrare l’efficacia del rofecoxib nell’artrite reumatoide, studio che poi ha portato al ritiro del rofecoxib per un aumento del rischio cardiovascolare associato a questo farmaco10.

***Dolore nella lombalgia***

Nella lombalgia acuta l’efficacia del naprossene (500 mg 2 volte al giorno) è stata confrontata con diclofenac (100 mg 2 volte al giorno), nimesulide (100 mg 2 volte al giorno) ed aceclofenac (100 mg 2 volte al giorno). I pazienti inclusi nello studio soffrivano di lombalgia da meno di 6 settimane ed avevano ricevuto questi trattamenti per 10 giorni, sebbene tutti i trattamenti abbiano ridotto in maniera significativa il dolore, si potevano distinguere delle differenze in termini di efficacia: l’aceclofenac era il trattamento più efficace, seguito da naprossene e diclofenac con efficacia paragonabile11. Anche in questo caso, l’efficacia del naprossene è stata confermata a dosaggi inferiori: 500 mg al giorno di naprossene, divisi in due dosi, si sono mostrati comparabili in termini di efficacia a 75 mg/die di diclofenac nel trattamento di dolori lombari conseguenti a contratture muscolari12.

**Sicurezza del naprossene**

I principali effetti collaterali del naprossene sono dovuti al medesimo meccanismo responsabile della sua efficacia, ovvero l’inibizione degli enzimi ciclossigenasi (COX) 1 e 2. Infatti questi enzimi non sono coinvolti solo nei fenomeni infiammatori e nell’induzione del dolore nocicettivo, ma anche in diversi processi fisiologici, quali il mantenimento dell’integrità della mucosa gastrointestinale, la regolazione della pressione arteriosa, la funzionalità renale e l’aggregazione piastrinica. La loro inibizione, quindi, può comportare un’alterazione di questi processi13. È importante sottolineare come gli effetti collaterali che derivano dall’inibizione delle COX non sono specifici del naprossene, ma comuni a tutti gli inibitori di tali enzimi13.

Le reazioni avverse sopra citate si verificano con una frequenza dose-dipendente14, ovvero la probabilità di osservare una reazione avversa aumenta all’aumentare della dose. Diventa, quindi, importante contestualizzare il rischio di reazioni avverse dei FANS alla dose giornaliera e alla durata del trattamento: ovviamente l’assunzione occasionale e a bassi dosaggi (compatibile con le formulazioni da banco) ha un profilo di sicurezza che è differente rispetto a quello che si può osservare con trattamenti a dosaggi elevati e per diverse settimane, se non mesi, che possono essere necessari nel caso di malattie reumatiche che si presentano con quadri clinici particolarmente severi.

Inoltre, conoscere il profilo di sicurezza di un farmaco nelle differenti condizioni di impiego aiuta i medici nel ritagliare il più possibile i trattamenti sulle necessità dei loro pazienti, contribuendo così, da un lato a migliorare l’efficacia delle terapie, e dall’altra a minimizzare la frequenza delle reazioni avverse. Se si considerano le abitudini prescrittive di specialisti e Medici di Medicina Generale, si osserva che, nel caso del trattamento del dolore osteomuscolare, in oltre la metà dei casi, la prescrizione di un analgesico non supera i 10-15 giorni di trattamento15, confermando quindi un approccio mirato a trattare le fasi di maggiore riacutizzazione del dolore al fine di massimizzare il profilo benefici-rischi delle terapie antalgiche.

***Sicurezza gastrointestinale***

Se si considera nello specifico il naprossene, il rischio gastrointestinale può essere minimizzato ricorrendo a bassi dosaggi, prescritti per trattamenti di breve durata14. In passato sono state condotte analisi dedicate allo scopo di valutare la tollerabilità gastrointestinale connessa a questa modalità di impiego.

Una metanalisi ha valutato la frequenza di eventi avversi associati all’assunzione di naprossene sodico in singola dose o in dosi ripetute, fino ad un massimo di 10 giorni rispetto a placebo. La frequenza di reazioni avverse era paragonabile a quella osservata con placebo, a conferma di un buon profilo di tollerabilità del farmaco per periodi di assunzione relativamente brevi16.

Una seconda metanalisi ha confermato questi risultati, estendendo il confronto di naprossene sodico 440 mg anche ad altri farmaci, in particolare ibuprofene e paracetamolo. Oltre a confermare una frequenza di reazioni avverse sostanzialmente comparabile con placebo, questa metanalisi ha mostrato come il naprossene sodico abbia una frequenza di eventi avversi gastrointestinali paragonabile sia a ibuprofene che a paracetamolo2.

Infine, uno studio ha mostrato che l’assunzione continuativa per sette giorni di 660/440 mg di naprossene sodico, in pazienti affetti da osteoartrosi, aveva sicurezza gastrointestinale paragonabile a quella del paracetamolo9.

Nel complesso, questi studi supportano l’impiego di naprossene a basse dosi (fino a un massimo di 660 mg al giorno) e per brevi periodi come strategia per minimizzare il rischio gastrointestinale del trattamento con FANS nel dolore muscoloscheletrico.

***Sicurezza cardiovascolare***

La maggior parte dei FANS presenta un qualche grado di tossicità a livello cardiovascolare, anche se il livello di rischio è differente tra le diverse molecole. Questo effetto di tossicità venne inizialmente caratterizzato con l’avvento degli inibitori selettivi della COX2, originariamente sviluppati come FANS con minore tossicità gastrointestinale. In seguito, però, è stato dimostrato che l’inibizione selettiva della COX2 porta a uno squilibrio a livello vascolare, tra fattori anti aggreganti e fattori pro aggreganti, a favore di questi ultimi, con conseguente possibile formazione di trombi ad esito potenzialmente fatale17.

Inoltre, diverse meta-analisi pubblicate a partire dal 2006 hanno mostrato che anche molti FANS non selettivi per la COX 2 sono associati ad un aumento significativo del rischio cardiovascolare18-21.

Tra i FANS studiati in tal senso, il naprossene era tra quelli con la casistica più ampia – questo ha permesso di ricavare a riguardo dati solidi sul suo profilo di rischio – ed è emerso essere il principio attivo antinfiammatorio associato al rischio minore, virtualmente neutrale19,20.

In seguito alle crescenti evidenze emerse a supporto della sicurezza cardiovascolare del naprossene, le principali Linee Guida internazionali (NICE22, *American College of Gastroenterology23*, American College of Rheumatology24, *European Society of Cardiology17*), raccomandano l’utilizzo di naprossene in quei pazienti che presentano rischio cardiovascolare medio-alto e che necessitano di una terapia con FANS.

Se si considerano quindi nel complesso le informazioni riguardo l’efficacia del naprossene a basse dosi e la sicurezza connessa all’impiego di questa molecola, il profilo rischio-beneficio risulta essere sicuramente favorevole.

**Naprossene sodico 660 mg a rilascio modificato**

Recentemente è stata sviluppata una nuova formulazione di naprossene sodico a rilascio modificato che permette di ottenere un effetto analgesico per 24 ore con una sola somministrazione, al dosaggio di 660 mg.

Per ottenere rapidità d’azione e sollievo dal dolore per 24 ore, la nuova formulazione a rilascio prolungato di naprossene sodico è costituita da un sistema tecnologicamente avanzato a due strati: uno strato a rilascio immediato contiene circa il 40% del dosaggio complessivo di principio attivo e si dissolve entro pochi minuti, consentendo il raggiungimento di concentrazioni terapeutiche in tempi rapidi e un sollievo dal dolore in soli 15 minuti25,26. Lo strato a rilascio prolungato contiene il restante 60% del principio attivo e, grazie a un rilascio controllato, lo mantiene in circolo a livelli terapeutici stabili per 24 ore25.

Questa nuova tecnologia innovativa a due strati consente una rapida entrata in azione e un sollievo dal dolore per l’intera giornata (e nottata) in pazienti che soffrono di dolore persistente e/o ricorrente acuto o cronico26.

Inoltre, due studi d’efficacia condotti sulla nuova formulazione a rilascio prolungato hanno dimostrato sollievo dal dolore, mantenuto sulle 24 ore, in pazienti con dolore persistente. In questi studi, un’unica somministrazione giornaliera di naprossene sodico a rilascio prolungato (660 mg in un’unica compressa) ha dimostrato, superiorità rispetto a placebo e non-inferiorità rispetto a naprossene sodico a rilascio immediato, somministrato tre volte su 24 ore (220 mg tre volte/die), nel dare sollievo dal dolore da estrazioni dentali26, un modello di dolore come già detto largamente impiegato per valutare l’efficacia dei nuovi analgesici, grazie alle sue notevoli sensibilità6.

La nuova formulazione permette, quindi, di ottenere un primo sollievo dal dolore in 15 minuti con un’efficacia mantenuta per 24 ore, a fronte di un profilo di sicurezza sostanzialmente sovrapponibile a quello della formulazione a rilascio immediato, con eventi avversi di natura lieve o moderata, compatibili con l’impiego di basse dosi di naprossene26.

A completamento, è opportuno ricordare che, a fronte di efficacia paragonabile tra la formulazione a rilascio modificato, con dosaggio di 660 mg, e quella a rilascio immediato (220 mg), la prima permette la monosomministrazione giornaliera, favorendo maggiormente l’aderenza alla terapia del paziente.

La singola somministrazione giornaliera consente, infatti, un più prolungato effetto antalgico, con minori occasioni di ricomparsa del dolore, che implica, tra l’altro, la riduzione della tendenza del paziente ad assumere dosi eccessive di farmaco, limitando i rischi di sovradosaggio.

Va, infine, ricordato che il paziente con patologie a carico del sistema muscolo-scheletrico spesso è anziano e politrattato. Per questo motivo la nuova formulazione sopra descritta costituisce sicuramente un vantaggio in termini di semplificazione della terapia.

**Bibliografia**

1. Davies NM, Anderson KE. Clinical pharmacokinetics of naproxen. *Clin Pharmacokinet.* 1997;32(4):268-293.

2. DeArmond B, Francisco CA, Lin JS, et al. Safety profile of over-the-counter naproxen sodium. *Clin Ther.* 1995;17(4):587-601; discussion 586.

3. 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(3):394-404.

4. Brune K. Persistence of NSAIDs at effect sites and rapid disappearance from side-effect compartments contributes to tolerability. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(12):2985-2995.

5. Derry C, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral naproxen and naproxen sodium for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):Cd004234.

6. Cooper SA, Desjardins PJ. The value of the dental impaction pain model in drug development. *Methods Mol Biol.* 2010;617:175-190.

7. 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;387(10033):2093-2105.

8. 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(7):1373-1383.

9. 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(2):85-94.

10. 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(21):1520-1528, 1522 p following 1528.

11. Bhattarai S, Chhetri HP, Alam K, Thapa P. A study on factors affecting low back pain and safety and efficacy of NSAIDs in acute low back pain in a tertiary care hospital of Western Nepal. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(12):2752-2758.

12. Valtonen EJ. A comparative short-term trial with Voltaren (diclofenac sodium) and naproxen in soft-tissue rheumatism. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1978(22):69-73.

13. Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther.* 2013;15 Suppl 3:S3.

14. Farmaco AId. Tossicità gastrointestinale da FANS: quali strategie preventive per ridurla? | AIFA Agenzia Italiana del Farmaco. 2016; <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/tossicit%C3%A0-gastrointestinale-da-fans-quali-strategie-preventive-ridurla>.

15. Moore N. Place of OTC analgesics and NSAIDs in osteoarthritis. *Inflammopharmacology.* 2003;11(4):355-362.

16. Bansal V, Dex T, Proskin H, Garreffa S. A look at the safety profile of over-the-counter naproxen sodium: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol.* 2001;41(2):127-138.

17. 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 Cardiovasc Pharmacother.* 2016;2(2):108-118.

18. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med.* 2011;8(9):e1001098.

19. 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(2):e1001388.

20. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013;382(9894):769-779.

21. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *Bmj.* 2006;332(7553):1302-1308.

22. Excellence NIfC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs | Advice | NICE. 2016; <https://www.nice.org.uk/advice/ktt13?unlid=6407832242015828050>.

23. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):728-738.

24. Recommendations for use of selective and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs: an American College of Rheumatology white paper. *Arthritis Rheum.* 2008;59(8):1058-1073.

25. Laurora I, Wang Y. Pharmacokinetic profile of extended-release versus immediate-release oral naproxen sodium after single and multiple dosing under fed and fasting conditions: two randomized, open-label trials. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2016;54(10):750-760.

26. 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(2):331-342.