

## La gestione degli stati algico-infiammatori

**I**l dolore è una delle più frequenti cause per le quali i pazienti richiedono consiglio al medico e spesso ha un impatto sullo stato di benessere e sulla qualità di vita.

L'Associazione Internazionale per lo studio del dolore (IASP) definisce il dolore come "un'esperienza spiacevole sensoriale o emozionale associata a un effettivo o potenziale danno tissutale, ovvero descritta nei termini di un danno tissutale"<sup>1</sup>. Il dolore acuto tende ad essere risolto una volta che è stato identificato e valutato il problema clinico sottostante. La stessa cosa non vale per il dolore cronico.

Il dolore cronico è definito dall'American Society of Interven-

tional Pain Physicians (ASIPP) come "un dolore che persiste per sei mesi dopo un danno e oltre il naturale decorso di una patologia acuta... che è associato a processi patologici cronici che causano dolore continuo e intermittente per la durata di mesi o anni che può continuare in presenza o assenza di una patologia diagnosticata"<sup>2</sup>.

La trasmissione del dolore comporta l'attivazione di mediatori e stimolatori che facilitano la propagazione dell'impulso doloroso e che, molto spesso, sono mediatori dell'infiammazione. Diverse evidenze scientifiche contribuiscono a chiarire meglio il ruolo di mediatori pro-infiammatori come gli eicosanoidi, bradichinina, serotonina, ATP/ADP, citochine, chemochine e le specie reattive dell'ossigeno<sup>3</sup>. Per questo motivo il trattamento del dolore diventa sempre più spesso connesso al trattamento combinato di dolore e infiammazione.

In particolare, il tema dell'infiammazione sta assumendo sempre più un ruolo centrale nell'approccio diagnostico degli stati dolorosi, soprattutto nella valutazione del dolore nocicettivo, in cui il processo infiammatorio è strettamente connesso al processo algico. Questo tipo di dolore, in cui l'approccio terapeutico richiede l'utilizzo preferenziale dei farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), rappresenta la forma più comune di dolore nella pratica clinica.

La scelta del trattamento farmacologico, valutata sulla base del profilo rischio/beneficio del farmaco, è un fattore determinante nel raggiungimento di un soddisfacente controllo del dolore. Inoltre, le caratteristiche di rapida insorgenza d'effetto, la durata d'azione prolungata nel tempo, l'efficacia su differenti tipologie e caratteristiche di pazienti e su differenti tipi di dolore rappresentano delle variabili chiave nella valutazione complessiva del trattamento<sup>4</sup>. Obiettivo di questa review è quello di tracciare il profilo di efficacia e tollerabilità del ketoprofene nel trattamento del dolore acuto, cronico e post-operatorio.

### Ketoprofene sale di lisina - focus on

Il ketoprofene appartiene alla famiglia dei derivati propionici e presenta proprietà antinfiammatoria, analgesica e antipiretica<sup>5</sup>. Esso rappresenta la miscela racemica di cui solo l'S-isomero possiede attività inibitoria sulla ciclossigenasi, mentre l'R-isomero è molto meno potente<sup>6,7</sup>.

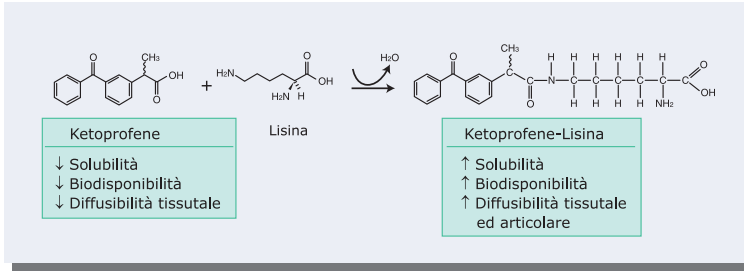
La salificazione con l'aminoacido lisina ha migliorato la biodisponibilità e la diffusibilità della nuova molecola nei tessuti bersaglio, con notevoli vantaggi in termini di rapidità ed ampiezza della risposta antalgica, antifebbrile ed antiflogistica (**figura 1**).

Panerai AE. *The management of pain-inflammatory conditions.* *Trends Med* 2011; 11(4):163-177.  
©2011 Pharma Project Group srl.  
ISSN: 1594-2848

**Key words:**  
**pain**  
**inflammation**  
**NSAID**  
**ketoprofen**

✉ **Alberto E. Panerai**  
Dipartimento di Farmacologia  
Chemioterapia e Tossicologia Medica  
Università degli Studi di Milano

**Figura 1.** Vantaggi farmacologici dell'esterificazione dell'acido benzoil-fenilpropionico con l'aminoacido lisina e formazione di ketoprofene sale di lisina.



**Dalla coniugazione del ketoprofene acido con l'aminoacido lisina è stata sintetizzata una nuova molecola con le caratteristiche farmacodinamiche del ketoprofene (efficacia e meccanismi d'azione multipli), ma con un profilo farmacocinetico più favorevole.**

## Meccanismo d'azione

### Via delle ciclossigenasi/lipossigenasi

Il meccanismo d'azione primario di ketoprofene è quello classico dei FANS, che si esplica attraverso l'inibizione della cicloossigenasi, l'enzima che converte l'acido arachidonico (AA) in prostanoide e quindi in prostaglandine (PG). Il suo blocco è controbilanciato da una via vicariante, quella delle lipossigenasi, che conduce alla formazione dei leucotrieni, anch'essi do-

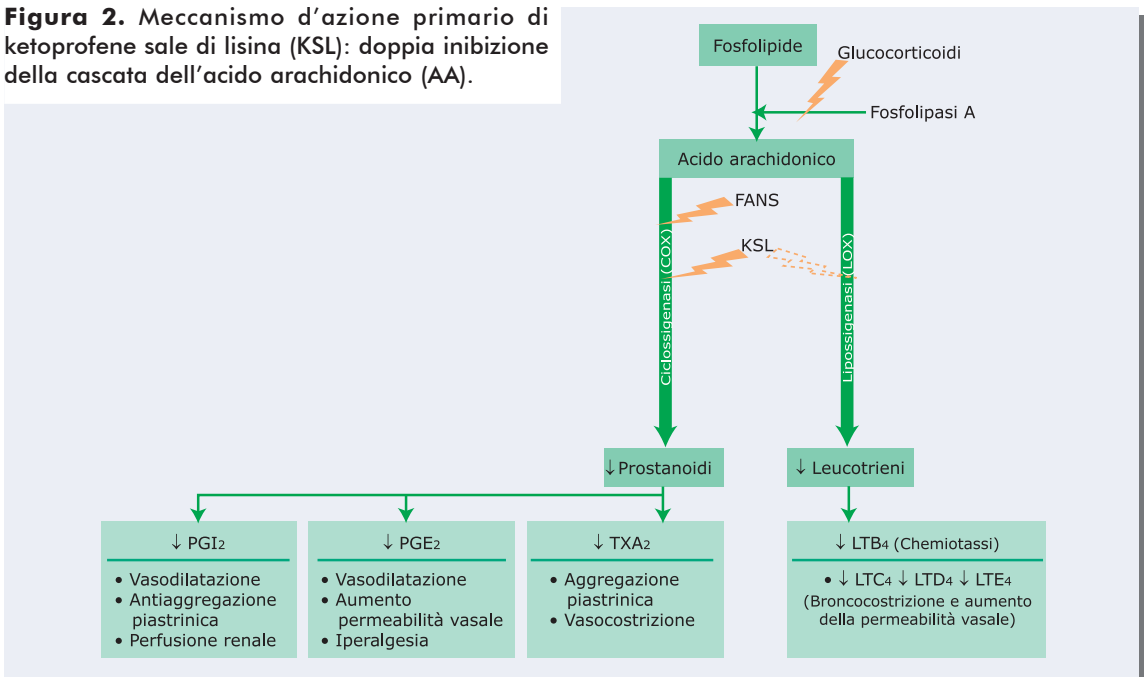
tati di attività infiammatoria e pro-algica<sup>8,9</sup>. Diversi studi suggeriscono che ketoprofene, diversamente da altri FANS, sia in grado di inibire anche la via delle LOX, anche se in misura minore<sup>10,11</sup> a quella delle COX. Alla riduzione dei leucotrieni (LT), in particolare LTB<sub>4</sub> ed LTE<sub>4</sub>, si associano la riduzione della permeabilità vascolare (edema ed essudato articolare) e la riduzione del reclutamento di linfociti e macrofagi che tanta parte giocano nel danno cartilagineo (figura 2). Quindi la maggior efficacia antinfiammatoria di keto-

profene potrebbe essere associata anche all'inibizione della via delle LOX.

### Via della bradichinina

Come si nota dalla tabella 1 l'algogeno più potente è costituito dalla bradichinina, peptide (9 aminoacidi) prodotto localmente per attivazione del sistema kinina-kallicreina<sup>12</sup>. Questo ormone, attraverso i suoi recettori B2 situati sui neuroni sensoriali è un potentissimo stimolo algico, come dimostrato dalla riduzione del dolore se si somministrano antagonisti del recettore:

**Figura 2.** Meccanismo d'azione primario di ketoprofene sale di lisina (KSL): doppia inibizione della cascata dell'acido arachidonico (AA).



vari studi hanno dimostrato che fra gli effetti di ketoprofene vi è anche quello di inibire il recettore B2, una peculiarità di questo FANS condivisa solo con zaltoprofene e alcuni altri membri della stessa classe<sup>13-15</sup>.

### Via della serotonina (5HT)

E' ben nota in letteratura la refrattarietà del dolore neuropatico, precedentemente definito "neurogenico" (neuropatia diabetica, radicolopatie, etc), al trattamento con varie classi di antalgici, inclusi gli oppiacei<sup>16</sup>. In generale, per il trattamento del dolore nocicettivo e, in particolare per quello neuropatico, la scelta terapeutica dovrebbe ricadere su quei farmaci in grado di agire preferibilmente sulla trasmissione del segnale nervoso attraverso l'inibizione dei canali del Na<sup>+</sup>, il rilascio del glutammato o l'ingresso del Ca<sup>++</sup> nei neuroni presinaptici<sup>17,18</sup>. In alcuni studi è stato possibile rilevare che l'isomero R del ketoprofene esercita un marcato effetto sul dolore neuropatico, in particolare sull'allodinia tattile; questo meccanismo antalgico appare mediato almeno in parte dal sistema serotoninergico<sup>19</sup>. E' stato infatti evidenziato che anche l'isomero S(+) di ketoprofene è dotato di spiccata attività antinocicettiva e che tale azione è serotonina-mediata<sup>20</sup>. Ketoprofene come racemo sembra quindi possedere un suo specifico meccanismo antalgico sul dolore neuropatico riconducibile alla via della serotonina.

### Endorfine e sostanza P

Le endorfine sono neurotrasmettitori di natura polipeptidica secreti dall'ipotalamo e dall'ipofisi in risposta a stimoli dolorosi o ad intenso stress fisico<sup>21</sup>. Effetti opposti sono ottenuti dal rilascio di sostanza P, un neuropeptide appartenente alla fami-

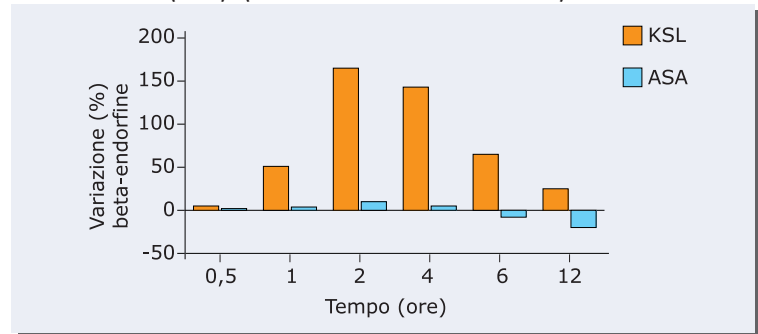
glia delle tachichinine, che induce flogosi neurogena<sup>22,23</sup>.

Non è noto se le  $\beta$ -endorfine e la sostanza P facciano parte di un sistema complesso preposto alla modulazione del dolore, *ma sarebbe certamente utile disporre di molecole con effetti antalgici ed antinfiammatori in grado di modulare anche il rilascio di  $\beta$ -endorfine o di inibire la secrezione di sostanza P*. Sulla base di tale assunto, in un trial condotto su pazienti anziani con

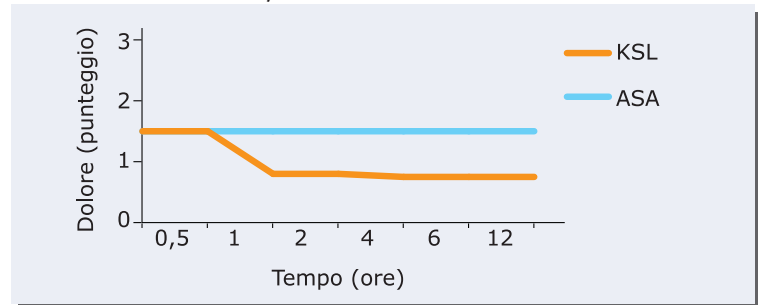
osteartrosi di grado severo sono state dosate le concentrazioni plasmatiche di  $\beta$ -endorfine e di sostanza P dopo somministrazione orale di ketoprofene sale di lisina o acido acetilsalicilico (ASA)<sup>24</sup>. Il dosaggio è stato eseguito dopo 30 minuti e fino a 18 ore (figura 3).

Si può osservare che mentre l'ASA non ha indotto variazioni significative di sostanza P e  $\beta$ -endorfine, né è stata registra-

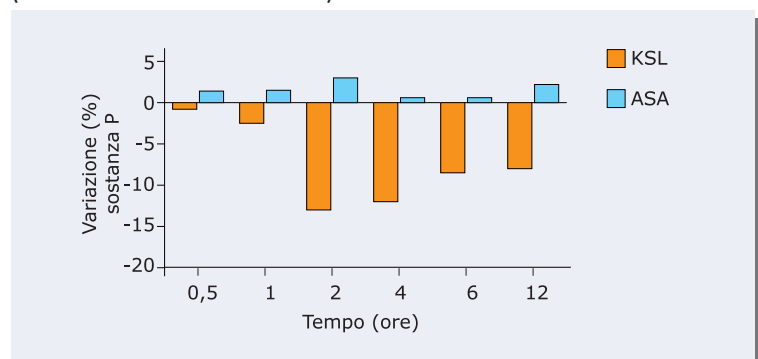
**Figura 3.** Incremento delle concentrazioni plasmatiche di  $\beta$ -endorfine dopo somministrazione di ketoprofene sale di lisina (KSL) o acido acetilsalicilico (ASA). (Dati da Torri G et al. 1995<sup>24</sup>).



**Figura 4.** Andamento temporale del dolore dopo somministrazione di ketoprofene sale di lisina (KSL) o acido acetilsalicilico (ASA). (Dati da Torri G et al. 1995<sup>24</sup>).



**Figura 5.** Riduzione delle concentrazioni plasmatiche di sostanza P. (Dati da Torri G et al. 1995<sup>24</sup>).



ta alcuna riduzione del dolore (figura 4), la dose singola di ketoprofene-lisina ha incrementato in misura significativa le concentrazioni di  $\beta$ -endorfina ed ha ridotto quelle di sostanza P, con riduzione del dolore già a partire dai primi 30-45 minuti e, per quanto riguarda la riduzione della sostanza P, essa era ancora significativa alla 12<sup>ma</sup> ora rispetto al basale (figura 5). L'insieme di questi dati indica che KSL è in grado di interferire con diversi fattori implicati nella trasmissione del dolore, con esordio rapido e lunga durata d'azione, oltre all'effetto su COX e Lipoossigenasi (LIPOX). Questa molteplicità di target potrebbe spiegare la ragione della maggiore efficacia sul dolore di KSL rispetto ad ASA.

### Efficacia e rapidità d'azione

Ketoprofene sale di lisina esplica la sua azione attraverso l'inibizione della ciclossigenasi cerebrale, delle LIPOX e dell'ossido nitrico sintasi<sup>10,25,26</sup>. Si evidenzia inoltre un'interazione con il sistema serotoninergico. La salificazione del ketoprofene con l'aminoacido lisina determina inoltre una maggiore solubilità, con un più rapido e

completo assorbimento del principio attivo<sup>27</sup>.

In soluzione acquosa, quale è l'ambiente del lume gastrico, *ketoprofene sale di lisina è neutro, diversamente dalla molecola di origine che in soluzione acquosa è acida*<sup>26</sup>. E' noto che l'assorbimento e la distribuzione dei farmaci negli organi target, e quindi la loro rapidità d'azione, dipendono dalla disponibilità della molecola e/o dei suoi metaboliti.

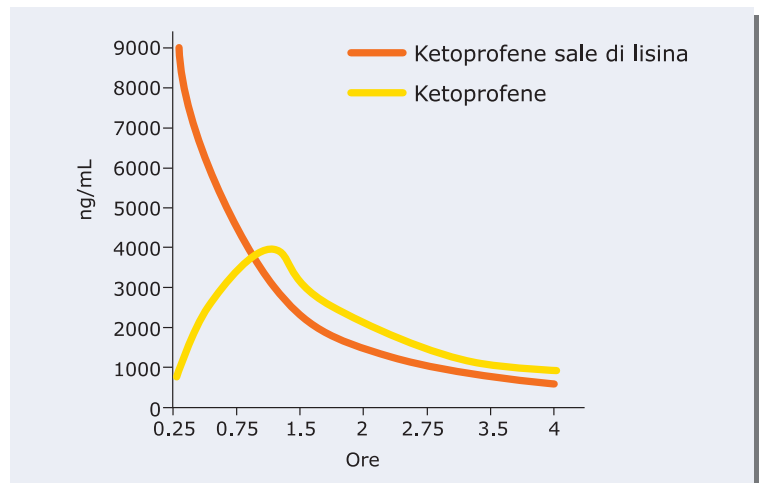
A concentrazioni di picco di 9.0 ng/mL raggiunte dopo 15-20 minuti dall'assunzione di ketoprofene sale di lisina (figura 6), corrispondono concentrazioni

assai più basse (4.000 ng/mL) e più tardive (~70 min) raggiunte da ketoprofene acido<sup>28</sup>. Un assorbimento sensibilmente più rapido si riscontra anche quando ketoprofene sale di lisina è comparato ad altri FANS o allo stesso paracetamolo, molecola che si caratterizza per la spiccata attività analgesica oltre che antipiretica (figura 7).

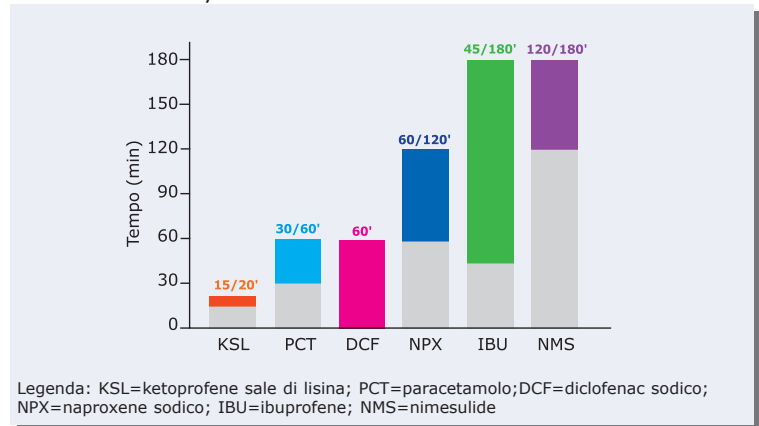
La rapidità nel raggiungimento del picco plasmatico di ketoprofene sale di lisina si traduce in un effetto analgesico e antipiretico estremamente rapido<sup>27,29,30</sup>.

Inoltre, l'eccellente solubilità di ketoprofene sale di lisina in so-

**Figura 6.** Concentrazioni plasmatiche di ketoprofene (50 mg) contro ketoprofene sale di lisina (80 mg) registrate dopo somministrazione orale in volontari sani. (Dati da Natale F 1991<sup>28</sup>).



**Figura 7.** Concentrazioni di picco di ketoprofene sale di lisina (KSL) rispetto a paracetamolo e altri FANS. (Dati da RCP per varie formulazioni orali).



**Ketoprofene sale di lisina esercita azioni a livello centrale e periferico che si esplicano attraverso l'inibizione centrale della ciclossigenasi e dell'ossido nitrico sintasi: interagisce inoltre con il sistema serotoninergico, caratteristica che potrebbe spiegare la maggiore efficacia osservata rispetto agli altri FANS.**

luzione acquosa ha permesso di ottenere preparati iniettabili con un pH simile a quello fisiologico, senza bisogno di conservanti.

### Biodisponibilità e diffusibilità tissutale

Una caratteristica importante degli analgesici/antinfiammatori è quella di diffondere nei siti bersaglio *ed ivi concentrarsi in misura maggiore che nel plasma*: questa caratteristica è particolarmente auspicabile per questa classe di farmaci, perché elevate concentrazioni locali non solo consentono una maggiore attività farmacologica nel sito di interesse, ma sottraggono farmaco al circolo periferico, riducendo le complicanze sistemiche.

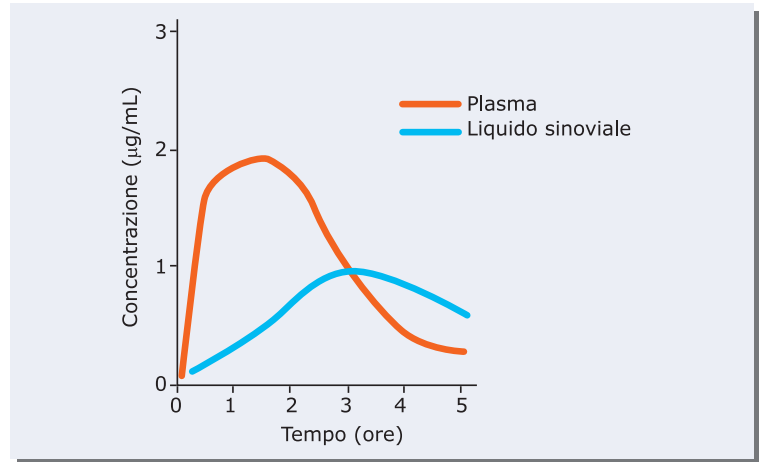
### Tropismo per le cavità articolari

Ketoprofene presenta uno spiccato tropismo per i fluidi e le cavità articolari<sup>31,32</sup>. Nonostante il liquido sinoviale non sia un fluido facilmente raggiungibile dai farmaci per la scarsa vascolarizzazione della sinovia, si può osservare che le concentrazioni plasmatiche e sinoviali si sovrappongono a partire dalla terza ora e, alla quinta ora, le concentrazioni sinoviali sono doppie rispetto a quelle plasmatiche (figura 8).

### Applicazioni cliniche

Ketoprofene sale di lisina in Italia è utilizzato nelle patologie acute a carattere doloroso-infiammatorio, come le estrazioni dentali o le flogosi delle vie respiratorie, negli stati febbrili del bambino e dell'adulto e nelle patologie cronico-degenerative caratterizzate da importante componente dolorosa e infiammatoria, come l'artrite reumatoide e l'osteoartrosi.

**Figura 8.** Concentrazioni nel plasma e nel liquido sinoviale dopo somministrazione di una dose singola di ketoprofene 50 mg (A). (Dati da Mitchell WS 1975<sup>31</sup>).



### Dolore osteoarticolare

Il dolore osteoarticolare è una delle forme dolorose di più frequente riscontro, sia come sintomo acuto in seguito a traumi, degenerazione o a chirurgia ortopedica, sia come manifestazione cronica di patologie reumatiche a decorso degenerativo.

### Dolore acuto

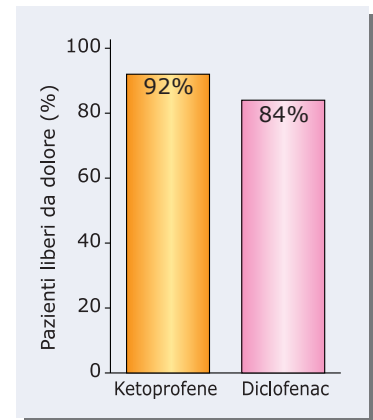
Il dolore acuto di pertinenza ortopedica può essere causato da traumi accidentali o chirurgici dei tessuti molli, delle ossa, dei legamenti o di vaste fasce muscolari. Nella stragrande maggioranza dei casi a questo tipo di dolore si accompagnano flogosi ed edema, sicché si può pensare che il trattamento del sintomo dolore si accompagni a quello dell'infiammazione<sup>33</sup>.

### Dolore post-chirurgico

Negli interventi di chirurgia ortopedica si riscontra spesso un dolore di grado moderato-severo, per una durata solitamente non inferiore a 5-7 giorni, in relazione alle caratteristiche dell'intervento ed alle condizioni del paziente, persistendo con intensità minore anche per periodi protratti<sup>34,35</sup>.

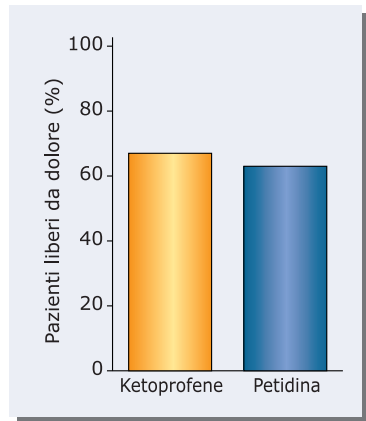
In uno studio comparativo ketoprofene 100 mg si è dimostrato efficace quanto diclofenac 75 mg, ma con un esordio d'azione più rapido ed una maggiore durata d'azione<sup>36</sup>. In questo studio la percentuale di pazienti senza dolore entro i primi 15-20 minuti dalla somministrazione è risultata sensibilmente maggiore nel braccio ketoprofene rispetto a diclofenac (figura 9). In conseguenza della maggior durata dell'effetto antalgico, un

**Figura 9.** Percentuale di pazienti liberi da dolore post-operatorio dopo 15-20 minuti dalla somministrazione di ketoprofene (100 mg) verso diclofenac (75 mg). (Dati da Shah 2003<sup>36</sup>).





**Figura 10.** Percentuale di pazienti senza dolore post-operatorio dopo somministrazione di ketoprofene o petidina. (Dati da Langlais 1987<sup>37</sup>).



minor numero di pazienti ha necessitato di dosi supplementari di analgesici rispetto al braccio diclofenac, dimostrando che la maggior efficacia di ketoprofene e la sua maggior durata d'azione consentono un risparmio di oppioidi<sup>36</sup>.

L'elevata efficacia di ketoprofene è stata dimostrata in studi comparativi anche nei confronti di farmaci quali gli oppioidi (petidina o morfina), considerati lo standard di riferimento per il dolore di grado severo non responsivo ad altri farmaci. In un trial di confronto verso petidina condotto in 59 pazienti sottoposti a vari interventi di chirurgia ortopedica, ketoprofene ha dimostrato un'efficacia lievemente maggiore (67%) rispetto all'oppioide (63%) sia in termini di percentuale di pazienti responders che in termini di durata dell'effetto antalgico (9.2 vs 8.0 ore)<sup>37</sup> (figura 10).

Uno studio controllato è stato condotto su 161 pazienti sottoposti a vari tipi di chirurgia, randomizzati a ricevere ketoprofene alla dose singola di 50 o 150 mg o, in alternativa, l'associazione di paracetamolo (650 mg) più

codeina (60 mg) in dose singola<sup>38</sup>. Obiettivi del trial erano verificare l'efficacia di ketoprofene verso la terapia combinata in termini di rapidità, ampiezza e durata dell'effetto antalgico in un setting post-operatorio. Alla sesta ora ketoprofene è risultato significativamente superiore alla terapia combinata paracetamolo/codeina ( $p < 0.05$ ) per tutti i parametri di valutazione del dolore previsti nel disegno dello studio. Inoltre, a causa del maggior numero di eventi avversi a carico del SNC (sonnolenza, stanchezza, etc), ketoprofene è risultato meglio tollerato ( $p < 0.05$ ) ad entrambi i dosaggi testati<sup>38</sup>.

E' interessante considerare che, relativamente al trattamento farmacologico del dolore post-operatorio, in particolare in ambito ortopedico, i farmaci utilizzati non dovrebbero interferire con i processi riparativi, agevolare formazione di calcificazioni periprotetichesche o favorire l'osteopenia da prolungata immobilizzazione<sup>39-41</sup>. Ketoprofene è una molecola che ha ampiamente dimostrato di possedere queste caratteristiche<sup>42-44</sup>.

### Traumi dei tessuti molli

Nei traumi dei tessuti molli (tendinite, borsite, cuffia dei rotatori, etc), oltre alle misure di emergenza (raffreddamento, manipolazione), le linee guida prevedono l'impiego di antiinfiammatori con dosaggi e durata congrua al sito ed al danno diagnosticato<sup>45</sup>. In questo contesto clinico la rapidità d'esordio dell'effetto antalgico è determinante per la gravità del quadro sintomatologico. In uno studio di registrazione condotto su 120 pazienti con traumi dei tessuti molli (periartrosi della spalla, tendinite, etc), ketoprofene sale di lisina (80 mg/tid) si è dimostrato in gra-

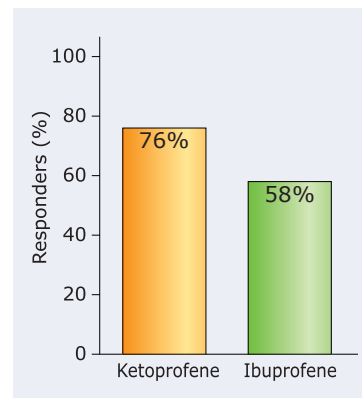
**Nei pazienti con dolore di grado moderato-severo che necessitano di oppioidi, la terapia combinata con ketoprofene sale di lisina consente il risparmio dell'oppioide a parità di efficacia.**

do di ridurre significativamente il dolore già al primo endpoint di valutazione, entro i primi 30 minuti dalla somministrazione<sup>46</sup>. In uno studio controllato in doppio cieco condotto su 165 pazienti con traumi sportivi, ketoprofene (50 mg/tid) si è dimostrato superiore ad ibuprofene (600 mg/bid) sia in termini di più rapida comparsa dell'effetto antalgico dopo la prima dose, sia in termini di pazienti che presentavano una riduzione del dolore  $\geq 50\%$  rispetto al basale a parità di eventi avversi ( $p \leq 0.05$ ) (figura 11).

### Lombalgia

Il dolore lombosacrale (low back pain o *lumbago*) costituisce una delle patologie più diffuse

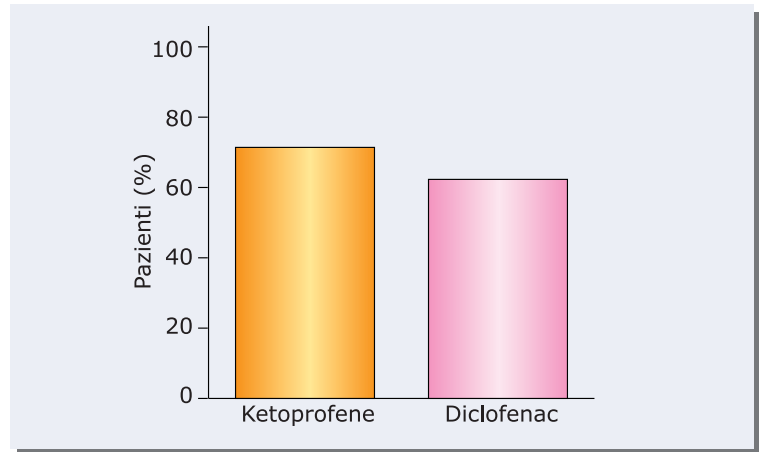
**Figura 11.** Risposta antalgica, definita come riduzione del dolore  $\geq 50\%$  alla sesta ora, in pazienti con traumi agonistici dei tessuti molli ricevuti ketoprofene (50 mg/tid) o ibuprofene (600 mg/bid). (Dati da Robbins et al. 1990<sup>47</sup>).



e si può affermare che non vi siano soggetti che nel corso della propria vita non incorrano, anche ripetutamente, in questa forma dolorosa a patogenesi ancora parzialmente ignota<sup>48,49</sup>. In molti soggetti, con l'avanzare dell'età e con il persistere o l'aggravarsi dei fattori predisponenti, il dolore lombare può cronicizzarsi (chronic low back pain) sino a divenire invalidante<sup>50</sup>. Infine, nei casi di cedimento dei dischi lombari, si assiste alla compressione nervosa con compromissione ischiatica e lombosciatalgia<sup>51</sup>. Il trattamento farmacologico, affiancato dalle procedure di riabilitazione, prevede la riduzione della sintomatologia, in primo luogo del dolore e della contrattura muscolare<sup>52-54</sup>.

In questo setting ketoprofene è stato testato sia verso indometacina in pazienti con forme acute, sia verso diclofenac in pazienti con diagnosi di lombalgia cronica<sup>55,56</sup>. In entrambi gli studi, gli end-point erano costituiti dalla rapidità d'azione e dal numero di pazienti liberi da dolore alla prima settimana. Nel trial condotto su 115 pazienti con lombalgia acuta, ketoprofene si è dimostrato superiore all'indometacina in termini di rapidità dell'effetto antalgico: già alla prima ora dall'assunzione il 61% dei pazienti randomizzati a ketoprofene presentava una riduzione sensibile del dolore globale, contro una quota più modesta (46.9%) di pazienti che ricevevano indometacina<sup>55</sup>. Inoltre tale effetto si è mantenuto per un periodo più prolungato. In un altro trial clinico condotto su 155 pazienti con dolore cronico lombosacrale è stata dimostrata la significativa superiorità di ketoprofene (150 mg/die) rispetto a diclofenac (75 mg/die) nella riduzione dello score

**Figura 12.** Miglioramento della sintomatologia globale (dolore, mobilità, rigidità) dopo somministrazione di ketoprofene (150 mg/die) o diclofenac (75 mg/die) per 7 giorni. (Dati da Matsumo et al. 1981<sup>56</sup>).



globale dopo 7 giorni dal trattamento<sup>56</sup> (figura 12).

### *Dolore cronico*

Le due principali forme di dolore cronico articolare sono quelle associate all'osteoartrosi (OA) ed all'artrite reumatoide (AR). Nel primo caso si tratta di una patologia degenerativa a carico della cartilagine articolare, con foci degenerativi in corrispondenza dei carichi articolari ed assottigliamento complessivo della stessa, cui si accompagnano alterazioni morfologiche della sinovia e compromissione dell'osso subcondrale con osteofitosi<sup>57,58</sup>.

Benchè per decenni l'OA sia stata ritenuta una patologia non infiammatoria, o comunque a bassa componente flogistica come si nota dalla dizione stessa di osteoartrosi, diversa da quella anglosassone di "osteoarthritis", nelle ultime due decadi la componente infiammatoria è venuta sempre più assumendo il ruolo di fattore di innesco e progressione della malattia<sup>59,60</sup>. L'artrite reumatoide è una patologia autoimmune a decorso cronico-infiammatorio, caratte-

rizzata da progressiva distruzione del tessuto osseo e cartilagineo<sup>61,62</sup>. La malattia si caratterizza sin dalle fasi iniziali per la presenza di un complesso e variegato corteo sintomatologico (dolore, rigidità con severa riduzione della mobilità articolare, etc). Con l'introduzione dei DMARDs (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs), il trattamento prevede la somministrazione di anticorpi monoclonali o di metotrexate, eventualmente in combinazione con corticosteroidi per via sistemica o intrarticolare per modificare il decorso della malattia e migliorare le prognosi<sup>63-65</sup>. Nonostante l'applicazione di questi complessi protocolli terapeutici, il dolore può persistere sia come sintomo di fondo sia come dolore incidente (breakthrough pain) da esacerbazione occasionale della flogosi.

### *Osteoartrosi*

Il dolore da osteoartrosi ha patogenesi complessa ed evidenze recenti suggeriscono che oltre all'entità del danno tissutale un ruolo rilevante sia giocato da fenomeni di ipersensibilizzazio-

ne periferica e centrale probabilmente mediati da fattori di crescita nervosa, con conseguente iperalgesia<sup>66-68</sup>.

In questo contesto può risultare vantaggioso l'utilizzo di una molecola che associ alle proprietà antiinfiammatorie a livello periferico anche un effetto antinocicettivo a livello centrale. Come precedentemente riportato, ketoprofene è in grado di interferire sia con la via serotoninergica sia con la modulazione delle  $\beta$ -endorfine e della sostanza P, meccanismi coinvolti nei processi di amplificazione centrale del segnale algico<sup>19,20,69</sup>.

In uno studio multicentrico condotto in pazienti con osteoartrite dell'anca ketoprofene si è dimostrato efficace quanto l'indometacina, ma con una minor incidenza di eventi avversi<sup>70</sup>.

In questo contesto è interessante riesaminare i dati ottenuti da Torri e collaboratori e riportati nelle precedenti figure 3 e 5 per quanto concerne le variazioni plasmatiche di sostanza P e  $\beta$ -endorfine<sup>24</sup>. Lo studio era stato condotto in pazienti con OA e dimostra sia la rapidità dell'ef-

fetto antalgico sia la correlazione fra analgesia e variazioni plasmatiche dei due mediatori.

### Artrite reumatoide

Per le peculiari caratteristiche cliniche dell'AR, il FANS ideale dovrebbe possedere uno spiccato tropismo per la cavità articolare ed essere dotato di elevata capacità di inibire la sintesi locale di citochine infiammatorie. Come precedentemente riportato, ketoprofene lisina possiede entrambe queste caratteristiche ed esse sono state confermate in due trial espressamente condotti sia per testare l'efficacia antalgica ed antinfiammatoria di ketoprofene sale di lisina sia per verificare il tropismo della molecola per la cavità articolare e la sua capacità di interferire con le citochine infiammatorie *in situ*: il primo studio ha arruolato pazienti con patologie reumatiche di varia natura<sup>32</sup>; il secondo è stato condotto su una popolazione di 26 pazienti con AR<sup>71</sup>.

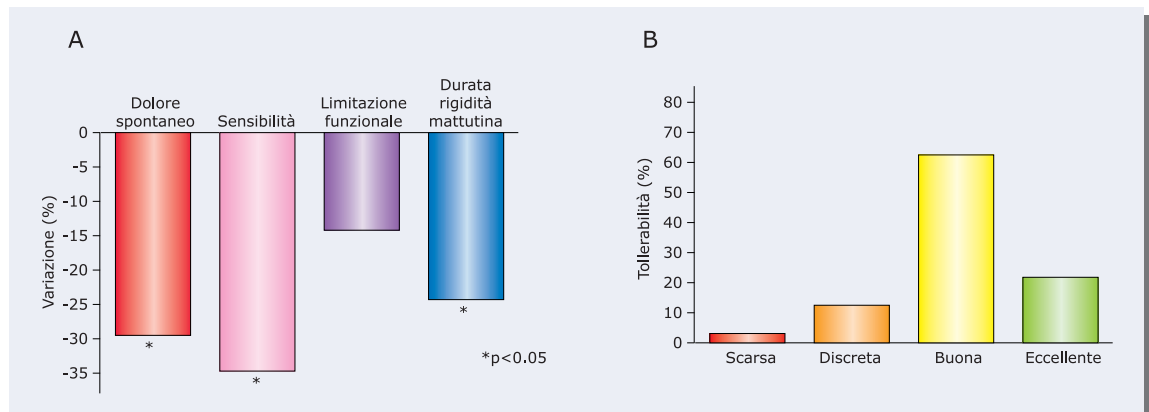
Nello studio di Chevillard su 34 pazienti inclusi, un sottogruppo di 20 pazienti presentava AR e sono quelli che in questo contesto ci interessa esaminare; tali pazienti sono stati trattati con

ketoprofene sale di lisina per os per la durata di 10 giorni<sup>32</sup>. Al termine dello studio furono valutati con opportune scale 4 parametri clinici: 1) dolore spontaneo; 2) sensibilità; 3) limitazione funzionale; 4) durata della rigidità articolare mattutina (min). Ad eccezione della limitazione funzionale, tutti i rimanenti parametri risultarono ridotti al termine dello studio in misura significativa (figura 13).

In uno studio condotto nello stesso periodo di quello appena descritto, 26 pazienti con AR furono randomizzati a ricevere ketoprofene sale di lisina o naproxene in formulazione orale<sup>71</sup>. Oltre alla valutazione di efficacia clinica lo studio prevedeva il dosaggio intrarticolare di PGE<sub>2</sub>. La somministrazione di ketoprofene lisina risultò superiore a naproxene in termini di riduzione della sintomatologia.

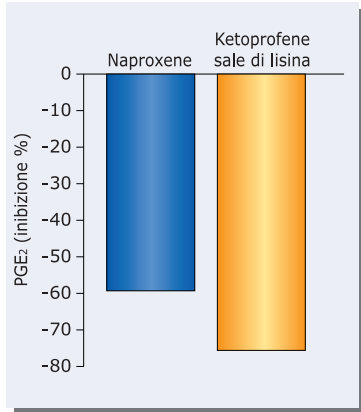
Per quanto riguarda il secondo end-point dello studio, fu possibile rilevare che le concentrazioni sinoviali della PGE<sub>2</sub> risultarono sensibilmente più basse nei pazienti allocati a ricevere ketoprofene sale di lisina rispetto a quelli che ricevevano naproxene (figura 14).

**Figura 13.** Variazione (%) rispetto al basale dei principali parametri sintomatologici in una sottopopolazione di 20 pazienti con AR trattati con ketoprofene sale di lisina per os per 10 giorni (A). Valutazione finale di tollerabilità per tutti i 32 pazienti valutabili alla fine del trial (B). (Dati da Chevillard et al. 1987<sup>32</sup>).





**Figura 14.** Inibizione della sintesi di PGE<sub>2</sub> nel liquido sinoviale in pazienti trattati con ketoprofene sale di lisina o naprossene. (Dati da Carrabba et al. 1987<sup>71</sup>).



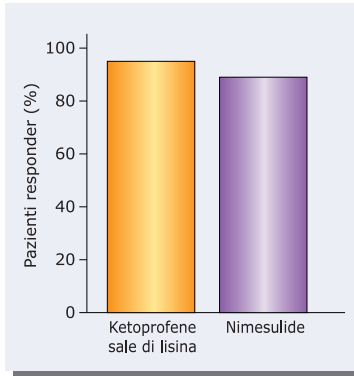
Questi dati, valutati complessivamente, suggeriscono che ketoprofene sale di lisina esprime un elevato profilo di efficacia ed un rapido esordio dell'effetto antalgico nella AR. Inoltre, la capacità della molecola di diffondere nei tessuti e nei fluidi target determina un rapido effetto inibitorio sulla sintesi di PGE<sub>2</sub> locali.

### Flogosi delle vie respiratorie

Le infezioni delle vie respiratorie, pur se causate da diversi agenti patogeni, sono caratterizzate dalla presenza di un quadro sintomatologico di natura infiammatoria.

Il trattamento prevede l'intervento mirato di antibiotici in caso di presenza di insulto batterico o nelle forme più purulente, e l'utilizzo di FANS per la risoluzione rapida della sintomatologia algica ed infiammatoria. Ketoprofene sale di lisina si presenta come FANS di elezione per la rapidità dell'effetto antalgico-antinfiammatorio e per la sua elevata capacità di concentrarsi nei tessuti e nei fluidi respiratori in misura maggiore che nel

**Figura 15.** Pazienti con riduzione della flogosi respiratoria (edema, dolore, iperemia)  $\geq 60\%$  dopo assunzione di ketoprofene sale di lisina (80 mg/tid) o nimesulide (100 mg/bid). (Dati da De Lorenzi et al. 1997<sup>72</sup>).



plasma, come dimostrato da Lapicque nel tessuto tonsillare, garantendo un notevole effetto antiinfiammatorio come si rileva da studi clinici comparativi con altri FANS<sup>73</sup>.

In uno studio clinico in doppio cieco 120 pazienti con affezioni flogistiche delle vie respiratorie superiori sono stati randomizzati a ricevere ketoprofene sale di lisina (80 mg/tid) o nimesulide (100 mg/bid) per un massimo di 7 giorni<sup>74</sup>. Obiettivo del trial era valutare la percentuale di pazienti che al termine dello studio avesse raggiunto una ri-

duzione della triade infiammatoria (dolore, edema ed iperemia)  $\geq 60\%$  rispetto al basale: questo miglioramento fu osservato in una quota maggiore di pazienti trattati con ketoprofene sale di lisina rispetto a nimesulide (figura 15).

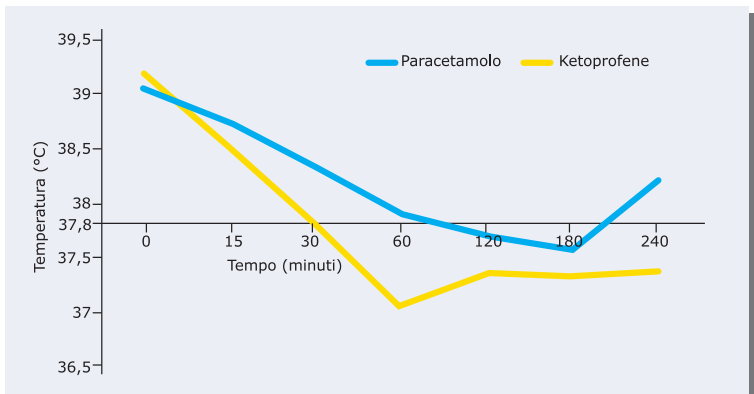
### Stati febbrili

Diverse pubblicazioni in letteratura dimostrano un buon effetto antipiretico di ketoprofene in confronto ai FANS e al paracetamolo. Recenti evidenze scientifiche hanno dimostrato la superiorità di ketoprofene rispetto a paracetamolo nell'insorgenza significativamente più rapida dell'effetto antipiretico ( $p < 0.001$ ), cui si associa una più lunga durata dell'effetto stesso<sup>74</sup> (figura 16).

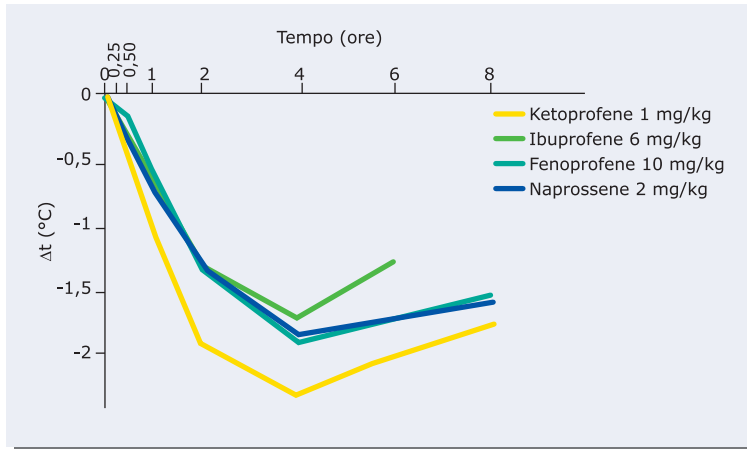
Una ricerca comparativa ha confrontato inoltre ketoprofene con altri FANS quali ibuprofene e naprossene somministrati in 64 bambini affetti da stati febbrili. I dati di questo studio hanno dimostrato che l'effetto del ketoprofene nel ridurre la febbre è superiore ai farmaci di confronto in termini di rapidità d'effetto e durata dello stesso<sup>75</sup> (figura 17).

In un recente studio clinico l'attività antipiretica di ketoprofe-

**Figura 16.** Andamento temporale delle variazioni della temperatura dopo somministrazione di ketoprofene o paracetamolo. (Dati da Senel 2011<sup>74</sup>).



**Figura 17.** Andamento della temperatura dopo terapia con alcuni FANS in bambini febbrili. (Dati da Principi 1997<sup>75</sup>).



ne è stata valutata in 301 bambini affetti da febbre di grado elevato ( $\geq 38.8$  °C) a varia eziologia, dimostrando un'efficacia sovrapponibile a ibuprofene e paracetamolo<sup>76</sup>. Tuttavia dopo 60 minuti dall'assunzione la maggior riduzione della temperatura si registrava nei 105 bambini randomizzati a ketoprofene e tale scarto persisteva alla 4<sup>a</sup>-6<sup>a</sup> ora. Gli autori hanno concluso che ketoprofene costituisce un'opzione vantaggiosa nelle ipertermie severe del bambino rispetto sia ad ibuprofene che paracetamolo.

### Tollerabilità sistemica

E' noto che l'intera classe dei FANS può aumentare il rischio di sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore (UGIB), e, negli ultimi anni, si è sviluppato un crescente interesse nello stimare e valutare il rischio associato a ciascun farmaco<sup>77</sup>. Molteplici pubblicazioni tra review e meta-analisi mostrano come, tra i FANS più comunemente utilizzati a livello internazionale, ibuprofene e diclofenac siano considerate molecole con un rischio relativo a livello gastrointestinale tra i più bassi,

mentre ketoprofene e piroxicam siano percepiti come molecole con un rischio relativo tra i più elevati<sup>78</sup>.

E' tuttavia interessante notare che diversi studi sottolineano come il rischio di gastrolesività vari in funzione del dosaggio: è stato dimostrato infatti che alte dosi di ketoprofene corrispondono ad un rischio di gastrotossicità più elevato e simile agli altri FANS, mentre le dosi di ketoprofene comunemente prescritte in Italia sono più basse ed associate ad un rischio di gastrotossicità assai minore<sup>78,79</sup>.

Il tema del dosaggio dei FANS diventa cruciale quando si confrontano le dosi terapeutiche utilizzate nei diversi Paesi: in ambito internazionale infatti i dosaggi di ketoprofene sono più elevati che in Italia, ovvero al di sopra di 200 mg/die (anche fino a 300 mg/die). Lo scenario della realtà italiana è invece notevolmente differente. Se si valutano infatti le dosi terapeutiche approvate in ambito regolatorio, ketoprofene in somministrazione orale può essere utilizzato fino ad un massimo di 200 mg/die, e la dose più comunemente utilizzata, corrispondente alla DDD (*defined daily dose*), è di 150

mg/die, pari ad 80 mg/tid di ketoprofene sale di lisina.

La consapevolezza che il rischio di complicazioni a livello gastrointestinale sia strettamente correlato al dosaggio del FANS somministrato è infatti presente da tempo ma, in verità, pochi sono gli studi che hanno analizzato il rischio in relazione al dosaggio<sup>77</sup>.

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<sup>80</sup>. In particolare, è stato osservato che la correlazione con la dose è molto evidente per ketoprofene<sup>81</sup>: per dosaggi di ketoprofene <200 mg/die, l'OR è infatti pari a 4.8, ma sale in modo esponenziale a 119.4 per dosaggi di ketoprofene  $\geq 200$  mg/die.

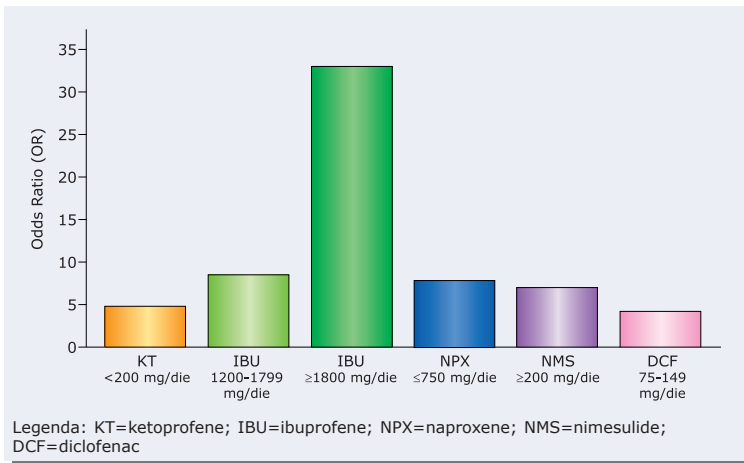
Valutando i dosaggi dei FANS su prescrizione più utilizzati nella pratica clinica, si evince come per le dosi terapeutiche utilizzate nel nostro Paese si osserva un indice di rischio sovrapponibile, se non inferiore, agli altri FANS, notoriamente considerati ben tollerati a livello gastrointestinale (**figura 18**).

Ketoprofene sale di lisina presenta inoltre, rispetto a ketoprofene acido, tre caratteristiche chimico-fisiche che ne migliorano la tollerabilità gastrointestinale:

- 1) pH neutro invece che acido nel lume gastrico;
- 2) facilitato assorbimento attraverso lo strato di muco che separa il lume dalla mucosa gastrica;
- 3) necessità di dosi più basse a parità di concentrazioni plasmatiche.

In considerazione di questi aspetti di farmacocinetica *consegue che una quantità minore di farmaco rimane a contatto con la mu-*

**Figura 18.** Rischio di sanguinamento (OR) di ketoprofene rispetto ad altri FANS a dosi terapeutiche.



cosa gastrica per un tempo minore. Ciò comporta una minor interferenza con il sistema locale delle PGs, come provato dagli studi di registrazione, nei quali ketoprofene sale di lisina ha dimostrato di avere un indice terapeutico globale ed una tollerabilità gastrica rispettivamente 12 ed 11 volte maggiore dell'acido acetilsalicilico<sup>82</sup>.

A supporto di questi dati, una recente analisi dei dati di sorveglianza post-marketing, completamente incentrata sulla realtà prescrittiva italiana, evidenzia che ketoprofene presenta un indice di rischio relativo (IRR) di sanguinamento sensibilmente più basso rispetto a ketoprofene acido, ed in linea con i FANS notoriamente più sicuri a livello gastrointestinale, quali l'ibuprofene e la nimesulide (figura 19)<sup>83</sup>.

Pertanto, nello scenario italiano degli antinfiammatori, ketoprofene si arricchisce di nuove evidenze che ne confermano la elevata tollerabilità a livello gastrointestinale, pari o addirittura superiore ad altri principi attivi. Va sottolineato peraltro che la nimesulide presenta un profilo di tollerabilità dal punto di vista epatico piuttosto negativo.

### Interazioni con warfarin

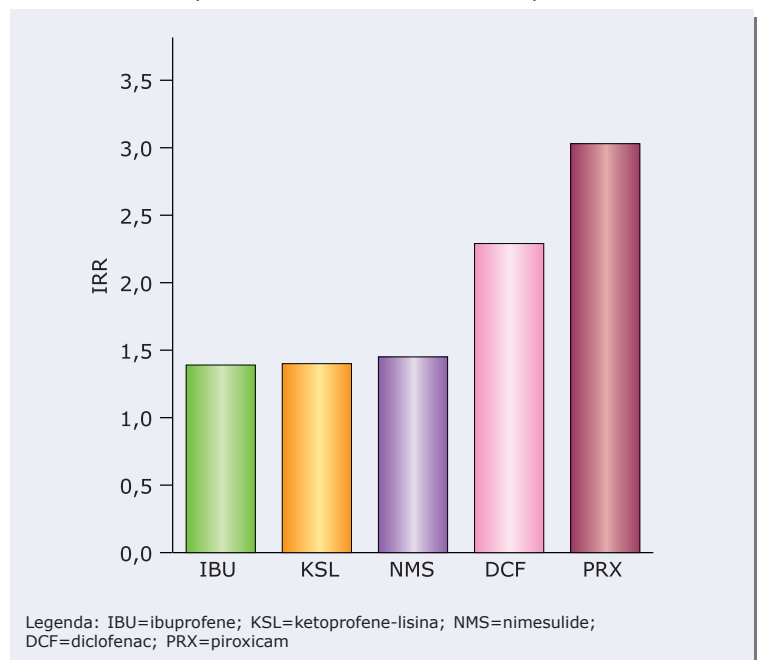
Nel caso in cui i pazienti siano sottoposti a terapia anticoagulante o antipertensiva, i FANS dovrebbero essere utilizzati con cautela.

Due sono i principali meccanismi attraverso cui i FANS possono aumentare la gravità del sanguinamento nei pazienti in terapia con warfarin<sup>84,85</sup>:

1. rottura del legame tra warfarin e l'albumina plasmatica;
2. inibizione del metabolismo del warfarin da parte dei FANS.

Esistono in letteratura alcuni studi a supporto dell'assenza di interazioni con questa classe di farmaci. A tal proposito studi in vitro e nell'animale relativi a ketoprofene hanno dimostrato che è improbabile che il distacco del warfarin dall'albumina plasmatica possa essere clinicamente significativo. Inoltre, uno studio in doppio cieco, controllato con placebo condotto su volontari sani, già stabilizzati con warfarin e ketoprofene (100 mg due volte al giorno per 7 giorni) ha dimostrato che ketoprofene non altera il tempo di protrombina, senza variazioni dei parametri relativi alla cascata della coagulazione e senza evidenza clinica di sanguinamento. Gli autori dello studio concludono che ketoprofene non ha alcuna azione sull'effetto anticoagulante del warfarin<sup>86</sup>.

**Figura 19.** Indice di rischio relativo di sanguinamento gastrointestinale per vari FANS utilizzati in Italia analizzati nel biennio 2007-2009. (Dati da Fanelli G et al. 2010<sup>83</sup>).



Dal 2005 l'Agencia Italiana del Farmaco ha comunque imposto che il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto di tutti i FANS in commercio contenesse le stesse avvertenze al riguardo, ovvero nelle "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso" la dicitura che *"cautela deve essere prestata ai pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin,..."*

## Conclusioni

Ketoprofene sale di lisina viene ampiamente utilizzato nel trattamento del dolore e dell'infiammazione associati a varie patologie e si conferma come una delle molecole più versatili nella gestione del dolore acuto e cronico. Grazie ai differenti meccanismi d'azione fra loro complementari e ad un profilo farmacocinetico particolarmente favorevole, ketoprofene sale di lisina si è dimostrato rapido e sicuro nel dolore e nell'infiam-

mazione di differente origine. Le spiccate proprietà antiinfiammatorie ed il tropismo per le cavità articolari fanno di ketoprofene sale di lisina una molecola di elezione per il trattamento del dolore in tutte le patologie osteoarticolari. Inoltre, le elevate concentrazioni raggiunte da ketoprofene nel tessuto tonsillare e nei fluidi respiratori lo rendono utile nel trattamento dell'infiammazione in corso di faringiti, otiti, sinusiti, etc.

Numerosi studi clinici a disposizione in letteratura hanno dimostrato come ketoprofene sale di lisina sia una molecola versatile, altamente efficace e ben tollerata, caratterizzata da una rapida insorgenza dell'effetto antalgico e da una prolungata durata d'azione. Ketoprofene inoltre si confronta favorevolmente con altri FANS o analgesici, garantendo un maggiore e più rapido sollievo dal dolore con un buon profilo di tollerabilità globale.

In Italia il ketoprofene sale di lisina viene prevalentemente utilizzato per trattare dolore e

infiammazione associate a patologie di grado moderato-severo, sia di carattere respiratorio, quali flogosi delle alte vie aeree che di tipo osteoarticolare, traumatico e reumatico, nonché del dolore post-operatorio.

Il dosaggio maggiormente utilizzato e prescritto corrispondente alla dose terapeutica è sovrapponibile alla DDD (*defined daily dose*) ovvero 150 mg/die di ketoprofene, corrispondenti a 80 mg/tid di ketoprofene sale di lisina. Il concetto della dose che viene utilizzata nella pratica clinica ed il raffronto rispetto a quelle degli altri FANS è funzionale a delineare il profilo di tollerabilità a livello gastro-intestinale di questa classe di farmaci. Ketoprofene infatti si è mostrata una molecola che, utilizzata alle dosi terapeutiche sopra indicate, mostra un profilo di tollerabilità gastrointestinale sovrapponibile, se non migliore, agli altri FANS prescritti e notoriamente considerati meno gastrolesivi. **TJM**

## Bibliografia

1. **Merskey H, Bogduk N (Eds).** Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, 2nd ed. Seattle: IASP Press, 1994.
2. **Manchikanti L, Singh V, Bakhit CE, et al.** Interventional techniques in the management of chronic pain: Part 1.0. Pain Physician 2000; 3:7-42.
3. **Ji R, Gereau RW, Malcangio M, et al** MAP kinase and pain. Brain Res Rev 2009; 60: 135-48
4. **Moore ND.** In search of an ideal analgesic for common acute pain Acute Pain 2009; 11:129-137.
5. **McCormack KJ, Brune K.** Dissociation between the anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a survey of their analgesic efficacy. Drugs 1991; 41:533-547.
6. **Barbanoj MJ, Antonijooan RM, Gich I.** Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin Pharmacokinetic 2001; 40:245-262.
7. **Cabré F, Fernández MF, Calvo L, et al.** Analgesic, antiinflammatory, and antipyretic effects of S(+)-ketoprofen in vivo. J Clin Pharmacol 1998; 38:3S-10S.
8. **Bray MA, Ford-Hutchinson AW, Smith MJ.** Leukotriene B4: an inflammatory mediator in vivo. Prostaglandins 1981; 22:213-222.
9. **Granström E.** The arachidonic acid cascade. The prostaglandins, thromboxanes and leukotrienes. Inflammation. 1984; (8 Suppl):S15-S25.
10. **Williams RL, Upton R.** The clinical pharmacology of ketoprofen. J Clin Pharmacol 1988; 28 (12 suppl):s13-s22.
11. **Ambrus JL, Haneiwich S, Chesky L, et al.** Improved in-vitro antigen-specific antibody synthesis in two patients with common variable immunodeficiency taking an oral cyclooxygenase and lipoxygenase inhibitor (ketoprofen). J Allergy Clin Immunol 1991; 88:775-783.
12. **Dray A, Perkins M.** Bradykinin and inflammatory pain. Trends

- Neurosci 1993; 16:99-104.
13. **Stensrud P, Sjaastad O.** Clinical trial of a new anti-bradykinin, anti-inflammatory drug, ketoprofen (19.583 r.p.) in migraine prophylaxis. *Headache* 1974; 14:96-100.
  14. **Daffonchio L, Rossoni G, Clavenna G, et al.** Protective activity of ketoprofen lysine salt against the pulmonary effects induced by bradykinin in guinea-pigs. *Inflamm Res* 1996; 45:259-264.
  15. **Matsumoto M, Inoue M, Ueda H.** NSAID zaltoprofen possesses novel anti-nociceptive mechanism through blockage of B2-type bradykinin receptor in nerve endings. *Neurosci Lett* 2006; 397:249-253.
  16. **O'Connor AB, Dworkin RH.** Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med* 2009; 122 (10 Suppl):S22-S32.
  17. **Vadalouca A, Siafaka I, Argyra E, et al.** Therapeutic management of chronic neuropathic pain: an examination of pharmacologic treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1088:164-186.
  18. **Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al.** Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010; 85 (3 Suppl):S3-S14.
  19. **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.
  20. **Irene Díaz-Reval Ma, 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.
  21. **Pert A.** Mechanisms of opiate analgesia and the role of endorphins in pain suppression. *Adv Neurol* 1982; 33:107-122.
  22. **Jessell TM.** The role of substance P in sensory transmission and pain perception. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1981; 28:189-198.
  23. **Lagerström MC, Rogoz K, Abrahamsen B, et al.** A sensory subpopulation depends on vesicular glutamate transporter 2 for mechanical pain, and together with substance P, inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108:5789-5794.
  24. **Torri G, Cecchetti M, Bellocetti 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.
  25. **Díaz-Reval MI, Ventura-Martínez R, Déciga-Campos M, et al.** Evidence for a central mechanism of action of S-(+)-ketoprofen. *Eur J Pharmacol* 2004; 483:241-248.
  26. **Biörkmann R.** Central antinociceptive effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol: experimental studies in the rat. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1995; 103:1-44.
  27. **Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L, et al.** Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? *Reumatismo* 2010; 62:172-188.
  28. **Natale F.** Studio in soggetti volontari sani della biodisponibilità relativa e della farmacocinetica di ketoprofen dopo somministrazione per via orale sotto forma di sale di lisina in formulazione bustine di granulato (dose singola e ripetuta) e in forma di ketoprofen acido formulato in capsule. Report Interno Dompè 1991.
  29. **Panerai A, Pignataro O.** Flogosi delle vie aeree: nuove prospettive terapeutiche. *Otorinolaringologia* 1994; 44: 5 (Suppl 1).
  30. **Memeo A, Cosentina R.** Ketoprofen lysine treatment of painful manifestations of spinal osteoarthritis. *Clin Ter* 1988; 126:119-122.
  31. **Mitchell WS, Scott P, Kennedy AC, et al.** Clinico-pharmacological studies on ketoprofen ("Orudis"). *Curr Med Res Opin* 1975; 3:423-430.
  32. **Chevallard M, Mele G, Borsa M, et al.** Effectiveness and tolerability of ketoprofen lysine, once a day, in patients with rheumatic disorders. *Drugs Exp Clin Res* 1987; 13:293-296.
  33. **Ong CK, Seymour RA, Lirk P, et al.** Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg* 2010; 110:1170-1179.
  34. **Sinatra RS, Torres J, Bustos AM.** Pain management after major orthopaedic surgery: current strategies and new concepts. *J Am Acad Orthop Surg* 2002; 10:17-29.
  35. **Reuben SS, Buvanendran A.** Preventing the development of chronic pain after orthopaedic surgery with preventive multimodal analgesic techniques. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89:1343-1358.
  36. **Shah S, Soomro M, Kella U, et al.** Comparative study of non steroidal anti inflammatory drugs in postoperative pain. *J Surg Pak Dec* 2003; 8:2-5.
  37. **Langlais F, Bourgin T, Maignan JM, et al.** Comparative study of ketoprofen and pethidine in severe postoperative pain. *Ann Fr Anesth Reanim* 1987; 6:408-412.
  38. **Turek MD, Baird WM.** Double-blind parallel comparison of ketoprofen (Orudis), acetaminophen plus codeine, and placebo in postoperative pain. *J Clin Pharmacol* 1988; 28 (12 Suppl):S23-S28.
  39. **Hikiji H, Takato T, Shimizu T, et al.** The roles of prostanooids, leukotrienes, and platelet-activating factor in bone metabolism and disease. *Prog Lipid Res* 2008; 47:107-126.
  40. **Raisz LG.** Prostaglandins and bone: physiology and pathophysiology. *Osteoarthritis Cartilage* 1999; 7:419-421.
  41. **Blackwell KA, Raisz LG, Pilbeam CC.** Prostaglandins in bone: bad cop, good cop? *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21:294-301.
  42. **Fiorentino S, Melillo G, Fedele G, et al.** Ketoprofen lysine salt inhibits disuse-induced osteopenia in a new non-traumatic immobilization model in the rat. *Pharmacol Res* 1996; 33:277-281.
  43. **Martins MV, da Silva MA, Medici Filho E, et al.** Evaluation of digital optical density of bone repair in rats medicated with ketoprofen. *Braz Dent J* 2005; 16:207-212.
  44. **Matsumoto MA, De Oliveira A, Ribeiro Junior PD, et al.** Short-



- term administration of non-selective and selective COX-2 NSAIDs do not interfere with bone repair in rats. *J Mol Histol* 2008; 39:381-387.
45. **Robb G, Arroll B, Reid D, Goodyear-Smith F.** Summary of an evidence-based guideline on soft tissue shoulder injuries and related disorders-Part 2: Management. *J Prim Health Care* 2009; 1:42-9.
  46. **Fatti F, et al.** Valutazione dell'efficacia e tollerabilità di ketoprofen sale di lisina in formulazione in bustine per uso orale in pazienti con affezioni flogistiche dell'apparato muscolo-scheletrico (Reumatismo extra-articolare) studio doppio cieco comparativo a placebo. Data on file, 1991.
  47. **Robbins D, Taylor MAH, Brown MD, et al.** Ketoprofen versus ibuprofen for acute sports injuries: are there differences between nonsteroidal anti-inflammatory drugs? *Curr Ther Res* 1990; 48:780-789.
  48. **Davis PJ, Williams HJ.** The investigation and management of back pain in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2008; 93:73-83.
  49. **Devereaux M.** Low back pain. *Med Clin North Am* 2009; 93:477-501.
  50. **Chou R, Shekelle P.** Will this patient develop persistent disabling low back pain? *JAMA* 2010; 303:1295-1302.
  51. **Van der Windt DA, Simons E, Riphagen II, et al.** Physical examination for lumbar radiculopathy due to disc herniation in patients with low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 2:CD007431.
  52. **Chou R.** Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007; 147:478-491.
  53. **Negrini S, Giovannoni S, Minozzi S, et al.** Diagnostic therapeutic flow-charts for low back pain patients: the Italian clinical guidelines. *Eura Medicophys* 2006; 42:151-170.
  54. **Van Tulder M, Becker A, Bekke-  
ring T, et al; COST B13 Working Group on Guidelines for the Management of Acute Low Back Pain in Primary Care.** European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2006; 15 (Suppl 2):S169-S191.
  55. **Levernieux J, Beasley N, Seze S.** Comparative study between injectable ketoprofen and indometacine in the treatment of lomboradicular pain. *Revue Internationale de rhumatologie* 1986; 16:171-175.
  56. **Matsumo S, Kaneda K, Norhara Y.** Clinical evaluation of ketoprofen (Orudis) in lumbago-a double blind comparison with diclofenac sodium. *Br J Clin Pract* 1981; 35:266.
  57. **Silver FH, Bradica G, Tria A.** Relationship among biomechanical, biochemical, and cellular changes associated with osteoarthritis. *Crit Rev Biomed Eng* 2001; 29:373-391.
  58. **Lories RJ, Luyten FP.** The bone-cartilage unit in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011;43-49.
  59. **Bondeson J, Wainwright SD, Lauder S, et al.** The role of synovial macrophages and macrophage-produced cytokines in driving aggrecanases, matrix metalloproteinases, and other destructive and inflammatory responses in osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:R187.
  60. **Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, et al.** Role of pro-inflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7:33-42.
  61. **Andersson AK, Li C, Brennan FM.** Recent developments in the immunobiology of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10:204.
  62. **Weyand CM, Fujii H, Shao L.** Rejuvenating the immune system in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5:583-588.
  63. **Sanmartí R, Gómez-Centeno A, Ercilla G, et al.** Prognostic factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a two year prospective study after a structured therapeutic strategy using DMARDs and very low doses of glucocorticoids. *Clin Rheumatol* 2007; 26:1111-1118.
  64. **Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P; CIMESTRA study group.** Aggressive combination therapy with intra-articular glucocorticoid injections and conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis: second-year clinical and radiographic results from the CIMESTRA study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:815-822.
  65. **Hoes JN, Jacobs JW, Buttgeriet F, et al.** Current view of glucocorticoid co-therapy with DMARDs in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6:693-702.
  66. **Farrell M, Gibson S, McMeeken J, et al.** Pain and hyperalgesia in osteoarthritis of the hands. *J Rheumatol* 2000; 27:441-447.
  67. **Imamura M, Imamura ST, Kaziyama HH, et al.** Impact of nervous system hyperalgesia on pain, disability, and quality of life in patients with knee osteoarthritis: a controlled analysis. *Arthritis Rheum* 2008; 59:1424-1431.
  68. **Woolf CJ.** Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011; 152 (3 Suppl):S2-S15.
  69. **Willer JC, De Broucker T, Bussel B, et al.** Central analgesic effect of ketoprofen in humans: electrophysiological evidence for a supraspinal mechanism in a double-blind and cross-over study. *Pain* 1989; 38:1-7.
  70. **Marcolongo R, Canesi B, Ferri S, et al.** Efficacy and tolerability of ketoprofen 200 mg controlled-release cps vs indomethacin 50 mg cps in patients with symptomatic hip osteoarthritis. A multicentre study. *Minerva Med* 1997; 88:383-391.
  71. **Carrabba M, Chevillard M, Mele G, et al.** Ketoprofen lysine in rheumatoid arthritis: efficacy and tolerability of two therapeutic schedules with evaluation of synovial prostaglandin levels. *Curr Ther Res* 1987; 42:70-76.
  72. **De Lorenzi C.** Dossier registrativo; 1997.
  73. **Lapicque F, Jankowski R, Netter P, et al.** Drug assay in ground tissues: example of ketoprofen diffusion into tonsillar tissue. *J Pharm Sci* 1990; 79:791-795.

74. **Senel S, Erkek N, Karacan CD.** Comparison of acetaminophen and ketoprofen in febrile children: a single dose randomized clinical trial. *Indian J Pediatr* 2011; Epub ahead of print.
75. **Principi N.** Linee guida terapeutiche dei FANS in pediatria. *Minerva Pediatr* 1997; 49:379.
76. **Celebi S, Hacimustafaoglu M, Aygun D, et al.** Antipyretic effect of ketoprofen. *Ind J Pediatrics* 2009; 76:287-291.
77. **Hernandez-Díaz S, García Rodríguez LA.** Association Between Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Upper Gastrointestinal Tract Bleeding/Perforation - An Overview of Epidemiologic Studies Published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000; 160:2093-2099.
78. **Henry D, Lim LL, García Rodríguez LA, et al.** Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996; 312:1563-1566.
79. **García Rodríguez LA, Jick H.** Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343:769-772.
80. **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.
81. **Donnelly MT, Richardson P, Hawkey CJ, et al.** Dose-dependent effects of ketoprofen on the human gastric mucosa in comparison with ibuprofen. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:543-549.
82. **Marmo E, Ottavo R, Giordano L, et al.** Experimental assessment of some pharmacodynamic features of ketoprofen lysine. Pain relief activity, antipyretic effects, anti-inflammatory activity, anti-platelet aggregation activity and interference with the biosynthesis of prostaglandins. *Arch Sci Med* 1980; 137:387-404.
83. **Fanelli G, Compagnone C, Lora-prile P, et al.** Analisi retrospettiva sul profilo prescrittivo di nimesulide nella popolazione italiana afferente agli ambulatori di medicina generale, 2010. Accessibile at [www.perimedweb.it/vol\\_04\\_04\\_retro.pdf](http://www.perimedweb.it/vol_04_04_retro.pdf)
84. **McElnay JC, D'Arcy PF.** Displacement of albumin bound warfarin by anti-inflammatory agents in vitro. *J Pharm Pharmacol* 1980; 32: 709-711.
85. **Sancilio LF, Taylor MA, Mathur PP, et al.** Interaction between warfarin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in rats. *Life Sci* 1985; 36:1041-1050.
86. **Mieszczak C, Winther K.** Lack of interaction of ketoprofen with warfarin. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44:205-206.

