

RUOLO DEL KETOPROFENE NELLA TERAPIA DEL DOLORE

ROLE OF KETOPROFEN IN PAIN THERAPY

Renato Coluccia

*Primario Anestesia, Rianimazione e Terapia del Dolore
Istituto Ortopedico G. Pini, Milano*

Mario Tiengo

*Professore Emerito
Università degli Studi di Milano*

RIASSUNTO

Il dolore di origine infiammatoria è una sorta di denominatore comune per numerose patologie che determinano invalidità funzionale. I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono farmaci di prima scelta nel trattamento di questo sintomo. Il ketoprofene è un derivato dell'acido propionico dotato di sicura efficacia nella terapia del dolore acuto e cronico e di un eccellente profilo di tollerabilità. Inoltre, la disponibilità di varie formulazioni del farmaco consente di coprire un ampio spettro di esigenze cliniche. In questa rassegna, dopo un breve richiamo sull'utilità del ketoprofene nel controllo di molte forme dolorose acute, viene messo in evidenza il ruolo di una nuova formulazione a rilascio prolungato che consente di mantenere concentrazioni terapeuticamente efficaci per 24 ore. Il ketoprofene a rilascio prolungato rappresenta una scelta particolarmente appropriata per il trattamento del dolore associato a varie affezioni reumatiche, in cui la somministrazione una sola volta al giorno può favorire la compliance dei pazienti.

Parole chiave

Ketoprofene, dolore, rilascio controllato

SUMMARY

Inflammatory pain is the "common denominator" of several pathologies which produce patient's disability. Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) are used as first line drugs to relief this symptom. Ketoprofen is a NSAID of the propionic acid family with demonstrated efficacy in the treatment of both acute and chronic painful conditions, and a distinguished safety profile. Moreover the availability of different pharmaceutical formulations can cover a large spectrum of medical requests. Following a brief note on the usefulness of ketoprofen against several forms of acute pain, this report points out to the role of a new extended-release formulation that maintains therapeutic plasma ketoprofen concentrations for up to 24 hours. Extended-release ketoprofen is a good choice for the symptomatic treatment of various rheumatic diseases, in which a once-day administration may help improve patients' compliance.

Key words

Ketoprofen, pain, extended release

INTRODUZIONE

L'acido acetilsalicilico, giustamente considerato il capostipite della grande famiglia dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), è stato messo in commercio nel 1899. Si può dire che da quell'anno a oggi la ricerca sui FANS non ha mai conosciuto una vera e propria soluzione di continuità. Certamente, osservando la lunga storia di questi composti, sono facilmente identificabili due picchi di attività legati a due scoperte fondamentali: dapprima quella sul loro meccanismo d'azione principale (inizio degli anni Settanta) e successivamente quella relativa all'esistenza di almeno due isoforme dell'enzima cicloossigenasi (inizio degli anni Novanta).¹

Tuttavia, come già accennato, l'interesse scientifico e terapeutico per le molecole di questa classe non ha mai conosciuto periodi di reale mancanza. Tutto ciò non ci sorprende, in quanto è ben noto che l'infiammazione e il dolore rappresentano per così dire il denominatore comune di una serie innumerevole di patologie che interessano un numero assai elevato di persone.

A semplice titolo di esempio, è opportuno citare il dato secondo il quale il 90 per cento circa dei pazienti con artrosi (75 milioni soltanto negli Stati Uniti) manifesta una sintomatologia dolorosa.^{2,3}

Suscita comunque una certa impressione la notizia che il mercato dei FANS cresce di oltre 6 miliardi di dollari all'anno su base mondiale (di cui un terzo in America), arrivando a toccare alla fine del secolo appena trascorso i 70 milioni di prescrizioni per

oltre 30 miliardi di confezioni vendute in regime di autoprescrizione (OTC) negli Stati Uniti.³ Nonostante la loro età, quindi, i FANS restano tra i farmaci più venduti al mondo.

A fronte di questi riscontri risulta essenziale tenere presente che fra le numerose molecole che formano il folto gruppo dei FANS vi sono principi attivi che presentano un'efficacia più accentuata contro l'infiammazione e altri che, pur dimostrando una spiccata azione antinfiammatoria, sono particolarmente utili nel trattamento del dolore acuto e cronico.

IL KETOPROFENE: UN FANS POLIVALENTE

Il ketoprofene è un derivato dell'acido propionico che viene impiegato con successo da oltre due decenni nel trattamento di molte patologie dolorose.

La sua elevata efficacia nel controllare sia l'infiammazione sia la sintomatologia dolorosa ne giustifica l'impiego in pazienti con affezioni acute o di più lunga durata.⁴⁻⁷

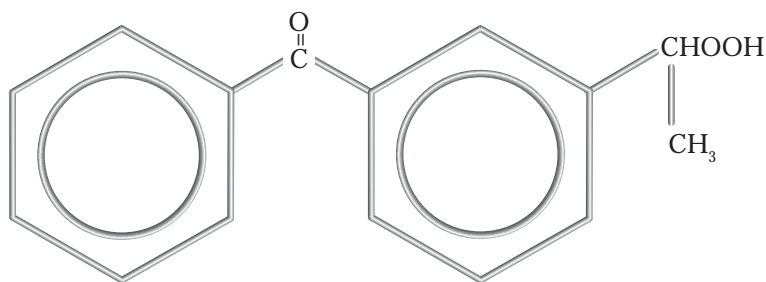
Le proprietà chimico-fisiche del ketoprofene hanno consentito la realizzazione di varie formulazioni farmaceutiche che permettono di superare le limitazioni posologiche legate alle caratteristiche strutturali e farmacocinetiche di molti FANS.

Uno degli aspetti più vantaggiosi derivanti dalla disponibilità di preparazioni diverse riguarda la possibilità di non essere vincolati a una somministrazione multipla giornaliera.

Ciò soprattutto grazie a una formulazione a rilascio prolungato che i pazienti devono assumere una sola volta al giorno.

E' chiaro che questo facilita grandemente il rispetto della prescrizione medica da parte dei pazienti che richiedono un trattamento farmaco-

Figura 1
Formola di struttura del ketoprofene [acido 2-(3-benzoilfenil)-propionico]



logico prolungato.

Inoltre, il ketoprofene può essere somministrato attraverso tutte le vie più largamente utilizzate nella pratica medica.

Dal punto di vista farmacocinetico, dopo somministrazione orale il ketoprofene viene rapidamente assorbito attraverso il tratto gastrointestinale raggiungendo il picco plasmatico di massima concentrazione (C_{max}) in meno di 2 ore.

L'assunzione di cibo può modificare il valore della C_{max} e del T_{max} . È importante sottolineare però che anche tali variazioni non influenzano in maniera significativa la biodisponibilità totale del principio attivo.⁹

In riferimento a quest'ultimo parametro, è interessante notare che l'elevata omogeneità fra le biodisponibilità relative a diverse vie di somministrazione (*Tabella 1*) si traduce nella possibilità di passare facilmente da una modalità di trattamento all'altra senza provocare sensibili variazioni dell'effetto terapeutico.

Le *tabelle 2 e 3* riportano i parametri farmacocinetici calcolati dopo diversi periodi di trattamento (tre settimane e tre mesi, rispettivamente) con una nuova formulazione di ketoprofene a rilascio prolungato.

In virtù di tali riscontri, è ragionevole ipotizzare che anche in seguito a trattamento ripetuto con ketoprofene a rilascio prolungato il rischio di possibili danni conseguenti all'accumulo plasmatico e tissutale del farmaco sia estremamente ridotto.

Il confronto fra l'andamento delle concentrazioni plasmatiche nel tempo dopo trattamento con ketoprofene in dosi e formulazioni differenti (*Figura 2*) offre lo spunto per almeno

due importanti considerazioni:

a) come già sottolineato, il trattamento cronico con la formulazione a rilascio prolungato non è associato al riscontro di parametri farmacocinetici che potrebbero suggerire un accumulo del principio attivo;

b) la formulazione a rilascio prolungato garantisce il raggiungimento e il mantenimento di concentrazioni terapeuticamente efficaci per un periodo di almeno 24 ore.

Quindi, tramite un'opportuna formulazione farmaceutica, risulta possibile somministrare il principio attivo una sola volta al giorno senza modificare le peculiarità farmacocinetiche del ketoprofene.

Come sottolineato più avanti, ciò si traduce in una maggiore maneggevolezza del farmaco in tutte le situazioni cliniche caratterizzate dalla presenza di una sintomatologia dolorosa cronica.

Tabella 1
Biodisponibilità assoluta di ketoprofene dopo somministrazione per via orale intramuscolare e rettale di dosi equivalenti⁹

<i>Via di somministrazione</i>	<i>Biodisponibilità</i>
Orale	> 90%
Intramuscolare	71 - 96%
Rettale	73 - 93%

Tabella 2
Principali parametri farmacocinetici relativi a una formulazione di ketoprofene a rilascio prolungato (extended release) misurati dopo somministrazione singola e ripetuta (3 settimane) del farmaco alla dose di 200mg/die in 29 pazienti affetti da artrite reumatoide¹⁰

<i>Parametro farmacocinetico</i>	<i>Dose singola</i>	<i>Dose ripetuta</i>
C_{max} (µg/ml)	4.1±1.2	3.1±1.1
T_{max} (h)	9.7±2.5	8.0±3.1
$t_{1/2}$ (h)	7.1±3.6	7.4±2.6
AUC (µg xh/ml)	52±13	47±8

I valori sono espressi come media ± DS

KETOPROFENE E DOLORE ACUTO

Dal punto di vista patogenetico, il dolore conseguente a un intervento chirurgico rappresenta l'esempio più tipico di dolore infiammatorio acuto. L'efficacia analgesica di ketoprofene nel periodo post-operatorio è stata dimostrata da un grande numero di studi.¹¹⁻¹³

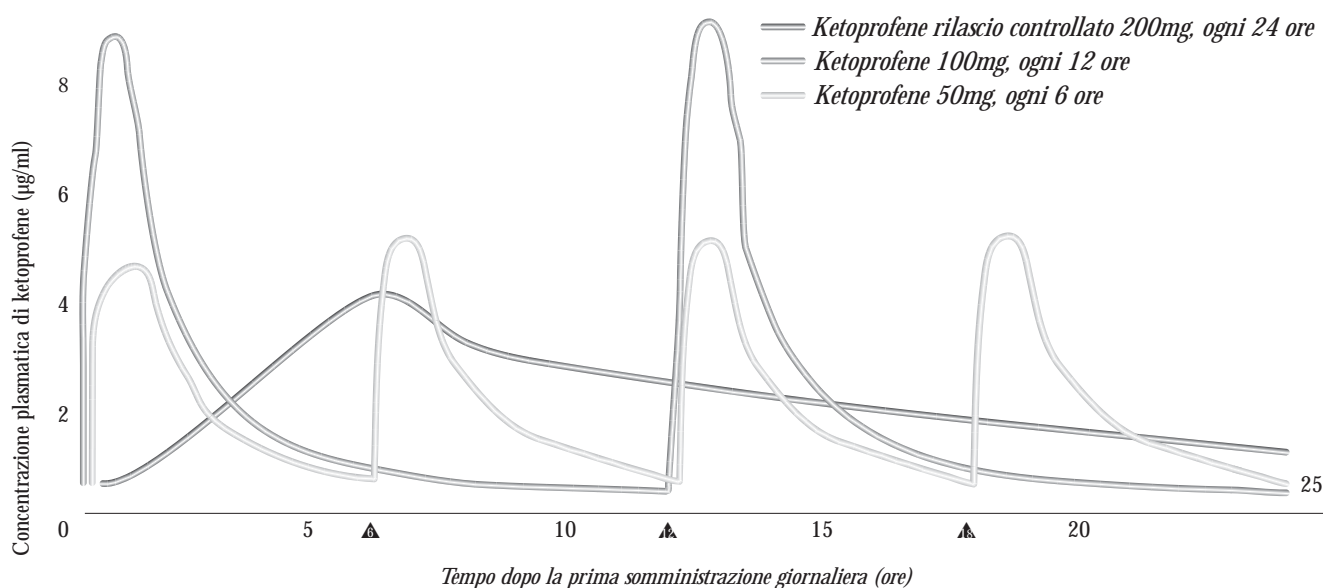
In una sperimentazione multicentrica, randomizzata in doppio cieco condotta su 202 pazienti sottoposte a interventi di chirurgia ginecologica, l'efficacia analgesica del ketoprofene (200 mg) è stata confrontata con

Tabella 3
Principali parametri farmacocinetici relativi a una formulazione di ketoprofene a rilascio prolungato (extended release) misurati dopo somministrazione singola e ripetuta (3 mesi) del farmaco alla dose di 200mg/die in 13 pazienti affetti da artrite reumatoide⁸

<i>Parametro farmacocinetico</i>	<i>Dose singola</i>	<i>Dose ripetuta</i>
C _{max} (µg/ml)	3.9±0.5	3.6±0.3
T _{max} (h)	6.9±0.8	6.4±0.8
t _{1/2} (h)	8.8±1.0	8.8±1.1
AUC (µg xh/ml)	42±4.0	43±5.3

I valori sono espressi come media ± DS

Figura 2
Andamento delle concentrazioni plasmatiche di ketoprofene in seguito alla somministrazione del farmaco in capsule da 50 e 100mg oppure in capsule a rilascio prolungato da 200mg⁸



quella dell'acetilsalicilato di lisina (1000 mg).¹³ Ciascuno dei due farmaci in esame è stato somministrato per via endovenosa 15 minuti dopo l'uscita dalla sala operatoria. L'intensità della sintomatologia dolorosa è stata misurata mediante una scala semi-quantitativa (0 = dolore assente; 4 = dolore molto intenso) dopo 2, 4, 6 e 8 ore dal trattamento. Il ketoprofene ha dimostrato una maggiore attività analgesica rispetto al FANS di riferimento, con una differenza statisticamente significativa a partire da 6 ore dopo la somministrazione (*Figura 3*). A conferma di questo dato, le pazienti trattate con ketoprofene hanno richiesto una minore quantità di farmaco analgesico supplementare per il controllo del dolore nella fase post-operatoria.

La chirurgia ortopedica è generalmente associata alla comparsa di una sintomatologia dolorosa particolarmente intensa e alla richiesta di analgesici oppiacei nei primi giorni dopo l'intervento. In molti casi, l'utilizzo di un FANS consente di ridurre la quantità di oppiaceo necessaria per ottenere un buon controllo del dolore. Anche in questo ambito, tuttavia, non tutti gli antinfiammatori si rivelano ugualmente efficaci.

I dati di uno studio effettuato su 50 pazienti sottoposti a interventi diversi di chirurgia ortopedica hanno messo in evidenza una minore richiesta di buprenorfina (2 mg per via sublinguale) per l'analgesia post-operatoria dopo trattamento con ketoprofene (300 mg ev).¹⁴

Riscontri di analogo significato (riduzione significativa del consumo di ossicodone) sono stati ottenuti somministrando ketoprofene per 3 giorni

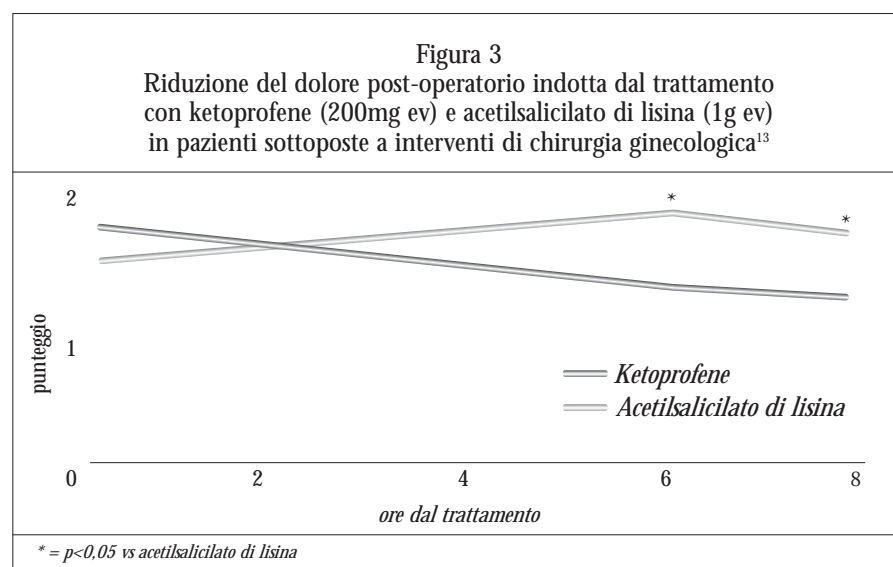
a pazienti sottoposti a intervento chirurgico in anestesia spinale per il posizionamento di una protesi totale del ginocchio.¹⁵

Naturalmente, esistono numerosissime altre condizioni cliniche oltre al dolore post-operatorio in cui è presente un dolore infiammatorio acuto suscettibile di trattamento con un FANS. Un importante studio multicentrico, al quale hanno preso parte 180 pazienti con affezioni muscoloscheletriche acute di natura reumatologica e non reumatologica, ha permesso di confrontare gli effetti del ketoprofene (200 mg/die) con quelli del diclofenac (150 mg/die). Nei pazienti con dolore intenso o molto intenso (VAS > 75) il trattamento analgico è stato attuato inizialmente per via endovenosa e poi continuato per via orale. In tutti i casi, la terapia è durata 15 giorni. Una scomparsa totale del dolore è stata osservata nel 25% dei pazienti trattati con ketoprofene (23 su 90) e nel 10% (9 su 90) di

quelli che avevano ricevuto il FANS di confronto.¹⁶

KETOPROFENE E DOLORE CRONICO

Nella gran parte delle patologie dolorose croniche di competenza reumatologica è riscontrabile un decorso caratterizzato da fasi di riacutizzazione del processo infiammatorio e da un'evoluzione più o meno rapida verso una cronicizzazione vera e propria. In questo contesto, l'utilizzo di un FANS permette di migliorare decisamente tale evoluzione spontanea agendo sui due fattori critici già menzionati: l'infiammazione e il dolore. Tuttavia, non sembra superfluo ricordare che un'adeguata gestione dei pazienti che soffrono per patologie croniche quali l'artrosi, l'artrite reumatoide o la spondilite anchilosante impone un'attenta valutazione del



rapporto rischio-beneficio associato alla somministrazione protratta di un determinato FANS.

Il profilo di efficacia e di sicurezza del ketoprofene a rilascio prolungato (200 mg/die per os) è stato confrontato con quello dell'indometacina (50 mg/die) in 113 pazienti affetti da coxartrosi.¹⁷ Dopo 4 settimane di trattamento, entrambi i farmaci hanno indotto un evidente beneficio antalgico (Figura 4), una marcata riduzione della rigidità mattutina e un rilevante miglioramento della qualità di vita.

Tuttavia, alla luce del fatto che una percentuale più elevata di soggetti appartenenti al gruppo in terapia con indometacina ha sospeso l'assunzione del farmaco per la comparsa di effetti collaterali, gli autori di questo lavoro concludono sottolineando che il ketoprofene a rilascio prolungato dovrebbe essere preferito al FANS di confronto in virtù del suo migliore profilo di sicurezza.

E' interessante notare come lo stesso suggerimento sia emerso da un altro studio multicentrico in doppio cieco condotto su pazienti con artrite reumatoide trattati con ketoprofene a rilascio prolungato (200 mg/die alla sera) o indometacina supposte (100 mg/die alla sera) per un periodo di tre settimane. Infatti, benché il miglioramento del dolore e della rigidità mattutina sia risultato sovrapponibile nei due gruppi di pazienti, la somministrazione di ketoprofene a rilascio prolungato ha provocato un minor numero di effetti collaterali.¹⁸

In riferimento all'opportunità di impiegare in modo ottimale questa formulazione di ketoprofene, vale la pena di accennare alle interessanti conclusioni cui è giunto un gruppo di lavoro formato da 34 medici norvegesi (28 medici di medicina generale e 6 reumatologi) al termine di uno studio prospettico, multicentrico in doppio cieco su 163 pazienti affetti da artrosi del ginocchio o dell'anca trattati per 4

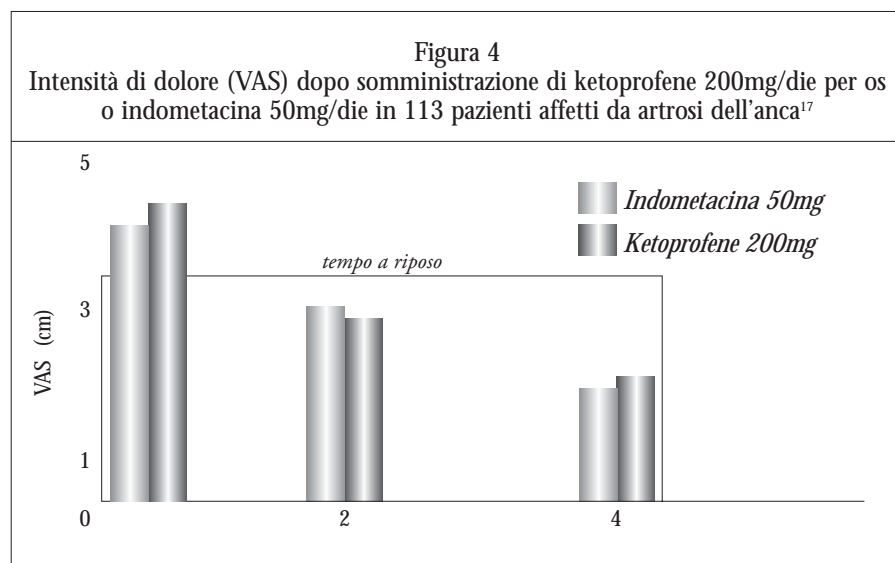
settimane.¹⁹ In particolare, gli autori hanno inteso verificare se fosse preferibile consigliare di assumere questo farmaco al mattino oppure alla sera prima di coricarsi. Nel valutare i propri risultati, essi affermano testualmente che "in pazienti con artrosi la somministrazione di ketoprofene a rilascio prolungato una volta al giorno al mattino invece che alla sera aumenta l'efficacia del farmaco senza ridurne la tollerabilità".

CONCLUSIONI

Un gran numero di esperienze dimostra che l'universo "dolore" è formato da una costellazione pressoché infinita di condizioni e di situazioni fra loro molto diverse.

Pur in presenza di un tasso di variabilità così elevato, non vi è dubbio che i FANS nel loro complesso si confermano sempre più come strumenti essenziali e non sostituibili per la terapia del dolore in un'ampia gamma di pazienti.

E' altrettanto vero, però, che non è legittimo né scientificamente accettabile limitarsi a giudizi di ordine generale senza cercare di attribuire un valore specifico a ogni molecola di questa classe. Qualora, come fortemente auspicabile, si desideri fondare il proprio parere e le proprie decisioni su solide basi sperimentali e chiare evidenze cliniche è facile riconoscere il ketoprofene come un farmaco dotato delle caratteristiche di efficacia e di maneggevolezza indispensabili per realizzare l'azione analgesica più adeguata nelle condizioni cliniche più svariate.



BIBLIOGRAFIA

- 1) Flower RJ. The development of COX2 inhibitors. *Nature Rev* 2003; 2: 179-191.
- 2) Schnitzer TJ et al. Non-NSAID pharmacological treatment options for the management of chronic pain. *Am J Med* 1998; 105: 45S-52S.
- 3) McCarthy DM. Comparative Toxicity of NSAIDS. *Am. J Med* 1999; 107: 37S-46S.
- 4) Green GA. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2. *Clin Cornerstone* 2001; 3: 50-59.
- 5) Tarkkila P et al. Ketoprofen, diclofenac or ketorolac for pain after tonsillectomy in adults? *Br J Anaesth* 1999; 82: 56-60.
- 6) Kostamovaara PA et al. Intravenous ketoprofen for pain relief after total hip or knee replacement. *Acta Anaesth Scand* 1996; 40: 697-703.
- 7) Forrest JB et al. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally saformulation for the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 1994; 16:145-159.
- 9) Veys EM. 20 years' experience with ketoprofen. *Scand J Rheumatol* 1991; Suppl. 90: 3-44.
- 10) Caldwell JR. Comparison of the efficacy, safety, and pharmacokinetic profiles of extended-release ketoprofen and piroxicam in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 1994; 16: 222-235.
- 11) Aubrun F et al. Randomised, placebo-controlled study of the postoperative analgesic effects of ketoprofen after spinal fusion surgery. *Acta Anaesth Scand* 2000; 44 :934-939.
- 12) Dagmar O et al. Intravenous Ketoprofen in Postoperative Pain Treatment after Major Abdominal Surgery. *World L Surg* 2005; 29: 446-449.
- 13) Barbero M et al. Il ketoprofene nella profilassi del dolore postoperatorio in chirurgia ginecologica. *Algos* 1991; 8: 40-3
- 14) Forastiere EMA et al. Effetti della somministrazione pre-intra e post-operatoria dei FANS nel controllo del dolore post-operatorio. *Pathos* 1995; 4: 182-185.
- 15) Silvanto M, Lappi M, Rosenberg PH. Comparison of the opioid-sparing efficacy of diclofenac and ketoprofen for 3 days after knee arthroplasty. *Acta Anaesth Scand.* 2002; 46: 322-328.
- 16) Jokhio IA et al. Study of efficacy and tolerance of ketoprofen and diclofenac sodium in the treatment of acute rheumatic and traumatic conditions. *J Pak Med Assoc.* 1998; 48: 373-376.

17) Marcolongo R 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.

18) Uddenfeldt P et al. A double-blind comparison of oral ketoprofen "controlled release" and indomethacin suppository in the treatment of rheumatoid arthritis with special regard to morning stiffness and pain on awakening. *Curr Med Res Opin.* 1993; 13: 127-132.

19) Vinje O et al. Ketoprofen controlled release (CR) in the treatment of osteoarthritis; a double blind, randomized multicentre study of single morning versus evening dose. Norwegian Study Group of General Practitioners. *Scand J Prim Health Care* 1193; 11: 91-97.

PAIN 3rd International Forum on Pain Medicine

Montreal, Canada,
June 28-July1, 2007

Topics
Pain from A-Z (Basic Knowledge)
Pain from A-Z (Pharmacology)
Pain from A-Z (Interventional Approaches)
Meet the Expert
Novel Ideas and Modalities of Treatment
Controversies in Pain Medicine

Secretariat
Kenes International
17 rue du Cendrier, P.O. Box 1726
CH-1211 Geneva 1 Switzerland
Tel 0041 22 908 0488-Fax 0041 22 732 2850
e-mail ifpm3@kenes.com - www.kenes.com