



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI UDINE

Dipartimento di Scienze Mediche Sperimentali e Cliniche

Master universitario di I livello in
DOPING: USO, ABUSO E MISUSO DI FARMACI NELLO SPORT

Tesi Finale

**FANS: CONSAPEVOLEZZA NELL'USO DEI FARMACI
ANTINFIAMMATORI NELLA PRATICA SPORTIVA NON
AGONISTICA**

DIRETTORE DEL MASTER

Prof. Massimo Baraldo

CANDIDATA

Katia Grassato

TUTOR

Dott.ssa Sabrina Licata

ANNO ACCADEMICO 2014-2015

INDICE

INTRODUZIONE.....	4
--------------------------	----------

1. FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI

1.1 CLASSIFICAZIONE.....	5
1.2 MECCANISMO D'AZIONE.....	6
1.3 EFFETTI TERAPEUTICI.....	8
1.3.1 FANS per uso topico.....	9
1.3.2 FANS per uso orale.....	10
1.4 EFFETTI COLLATERALI GENERALI.....	12
1.4.1 Effetti avversi gastrointestinali.....	13
1.4.1 a. <i>Quando è opportuna la gastroprotezione</i>	16
1.4.2 Effetti avversi cardiovascolari.....	17
1.4.3 Altri effetti.....	19
1.4.4 Soggetti a rischio.....	20
1.5 INTERAZIONE CON ALTRI FARMACI.....	21
1.6 DOSAGGI CONSIGLIATI.....	22

2. L'EDUCAZIONE AL CORRETTO USO DI FARMACI NELLO SPORT

2.1 OBIETTIVI E METODI.....	23
2.1.1 Peculiarità dell'atleta non agonista.....	23
2.2 IDEAZIONE QUESTIONARIO.....	24
2.3 SERATA INFORMATIVA.....	24

3. ANALISI DELLA REALIZZAZIONE

3.1 VALUTAZIONE DEI DATI ACQUISITI.....	26
3.2 DISCUSSIONE.....	36

4. CONCLUSIONE.....	38
5. RINGRAZIAMENTI	39
6. BIBLIOGRAFIA	40

INTRODUZIONE

Questa ricerca nasce in seguito a recenti studi che dimostrano l'importanza dell'informazione nella popolazione sportiva sugli effetti collaterali che possono derivare dall'assunzione dei Farmaci Antinfiammatori non Steroidei, attualmente più gettonati e acquistabili agevolmente in farmacia senza prescrizione medica.

L'impiego di antinfiammatori in campo sportivo è giustificato nel trattamento dei numerosi infortuni, per alleviare i fastidi causati da traumi, ridurre i sintomi di infiammazioni muscolari, tendinee, ossee e articolari.

I FANS non rientrano nelle classi delle sostanze vietate dalle norme del antidoping, pertanto gli sportivi possono usarli senza incorrere in sanzioni disciplinari ma troppo spesso lo fanno in modo scorretto e inopportuno, se non addirittura ingiustificato.

Spesso l'atleta utilizza questi medicinali senza consultare il medico e tale comportamento può portare a terapie inopportune che possono sfociare in abuso e a gravi danni per la salute.

L'uso di Fans è diventato talmente naturale che spesso non sono considerati i numerosi effetti negativi su organi come il fegato e i reni, già sollecitati dallo sforzo fisico, e in particolar modo sono responsabili di problematiche a carico soprattutto del tratto gastrointestinale.

Gli atleti ne fanno uso anche per potersi allenare in condizioni fisiche non ottimali, riducendo la percezione del dolore e portando a sforzare oltremisura la zona infortunata, rischiando di aggravare l'infortunio in essere.

Per evitare questi rischi è pertanto fondamentale informare gli atleti all'interno delle società sportive sull'importanza di consultare un medico prima di intraprendere qualsiasi terapia farmacologica.

1. FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI

1.1 CLASSIFICAZIONE

I farmaci antinfiammatori si dividono in due categorie: i farmaci steroidei (corticosteroidi) e i farmaci non steroidei (FANS).

I FANS comprendono una serie di composti chimicamente eterogenei e non correlati tra loro, che condividono però gli effetti terapeutici e gli effetti collaterali (in particolare gastrointestinali); sono ampiamente utilizzati nella pratica clinica per la loro azione antinfiammatoria, analgesica e antipiretica.

I farmaci antinfiammatori non steroidei possono essere suddivisi in diverse classi:

- *salicilati*, fra cui l'acido acetilsalicilico (principio attivo dell'aspirina) e il diflunisal. L'acido acetilsalicilico oltre ad avere un effetto antinfiammatorio, antipiretico e analgesico ha anche un effetto antiaggregante piastrinico;
- *derivati dell'acido acetico*, fra cui l'indometacina, il diclofenac, il sulindac e il ketorolac;
- *derivati dell'acido propionico*, fra cui l'ibuprofene, il flurbiprofene, il ketoprofene, il naprossene;
- *derivati dell'acido enolico*, quali il piroxicam, il meloxicam e il nabumetone;
- *inibitori selettivi della COX-2 (coxib)*, quali celecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib.

Altri FANS, che non rientrano nelle classi sopracitate, sono la nimesulide e il nabumetone.

1.2 MECCANISMO D'AZIONE

I FANS esercitano i loro effetti terapeutici essenzialmente attraverso l'inibizione della cicloossigenasi (COX), un enzima che permette la trasformazione dell'acido arachidonico a intermedi instabili, che portano alla produzione di trombossani, prostaciline e diversi tipi di prostaglandine (PG).

Le prostaglandine sono sostanze chimiche che, in condizioni normali, svolgono un ruolo importante nel garantire l'integrità della mucosa gastrica, una normale circolazione renale intervenendo sul sistema renina-angiotensina-aldosterone e una funzione piastrinica efficiente, oltre a essere responsabili dell'aumento della temperatura corporea (febbre).

L'enzima COX possiede due diverse isoforme, denominate COX-1 e COX-2, la prima delle quali regola la sintesi delle PG in condizioni fisiologiche, mentre la COX-2 viene prodotta solo nelle sedi in cui si verifica un'inflammatione.

La COX-1 è localizzata principalmente nei vasi sanguigni, nello stomaco e nel rene e la sua inibizione è responsabile della maggior parte degli effetti gastrolesivi tipici della terapia con FANS.

La COX-2 è presente nel rene e nel cervello ed è coinvolta nella regolazione della funzione renale e di alcune funzioni del sistema nervoso (induzione della febbre, percezione del dolore, funzione cognitiva).

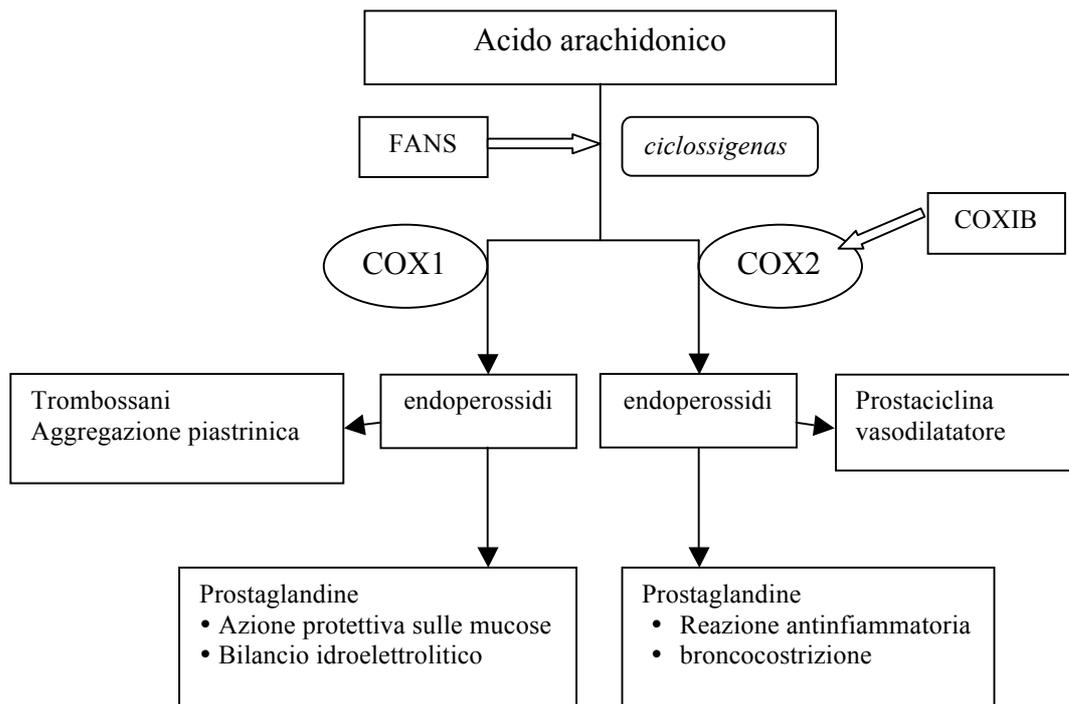
Quindi l'effetto inibitorio dei FANS tradizionali, che si esplica su entrambe le forme della COX, produce necessariamente, oltre alla soppressione della infiammazione e del dolore, una serie di effetti dannosi sui meccanismi di protezione della mucosa gastrica, poiché le prostaglandine riducono ordinariamente la secrezione acida, stimolano la produzione di muco e bicarbonati, favoriscono l'irrorazione sanguigna della mucosa, garantendo in ultima analisi l'integrità della parete dello stomaco.

Oltre a questa azione sistemica, i FANS hanno una azione lesiva locale, indipendente dalla sintesi di prostaglandine, mediata dalla loro capacità di favorire la penetrazione dell'acido cloridrico nella parete dello stomaco con effetti corrosivi sulla mucosa.

Tutti i FANS, pur essendo un gruppo eterogeneo di composti, presentano un'attività simile nel ridurre le manifestazioni sia locali (*dolor, tumor, calor, rubor, functio laesa*) sia generali (febbre) del processo infiammatorio.

Tutti inoltre agiscono sulle COX e inibiscono la produzione di prostaglandine: l'inibizione esercitata dall'acido acetilsalicilico è irreversibile e questo la contraddistingue dagli altri FANS perché la sua durata d'azione è legata al turnover delle ciclossigenasi nei diversi tessuti, mentre quella degli altri FANS dipende più direttamente dal tempo in cui il farmaco è disponibile.

Figura 1. Cascata dell'acido arachidonico e meccanismo d'azione dei farmaci antinfiammatori non steroidei



1.3 EFFETTI TERAPEUTICI

Le principali attività farmacologiche dei FANS sono:

- azione analgesica, nel trattamento del dolore i FANS, somministrati in dose singola occasionale, hanno efficacia sovrapponibile a quella del paracetamolo, che ha meno effetti avversi e che quindi andrebbe preferito. Le associazioni di FANS e oppiacei sono utili per trattare il dolore in oncologia;

- azione antinfiammatoria, i FANS sono utili nella terapia del dolore cronico di tipo flogistico (artrite reumatoide e in alcuni casi di artrosi). Quando la somministrazione prosegue per una settimana l'effetto antidolorifico che si ottiene con gli antinfiammatori non steroidei supera in questo caso le proprietà analgesiche del paracetamolo e anche degli oppiacei. Per avere un effetto antinfiammatorio completo possono servire 2-3 settimane di trattamento. Se trascorso questo periodo non si osservano risultati è necessario rivalutare la terapia;

- azione antipiretica, in caso di febbre i FANS abbassano la temperatura corporea determinando vasodilatazione periferica, sudorazione e conseguente dispersione di calore. Va segnalato tuttavia che nei bambini bisognerebbe sempre preferire il paracetamolo all'acido acetilsalicilico per il rischio di sindrome di Reye.

Tabella 1. Principali indicazioni di documentata efficacia per i FANS

Affezioni non reumatologiche*	<ul style="list-style-type: none">• dolore colico (biliare, renale)• dolore dentale• dismenorrea• cefalea vasomotoria• dolore post traumatico e post operatorio• dolore neoplastico• febbre• infarto del miocardio, ictus, attacco ischemico transitorio (solo per l'acido acetilsalicilico e a basso dosaggio)• stati infiammatori vari (sinusite, otite media)
Affezioni reumatologiche**	<ul style="list-style-type: none">• artriti**• artrosi
* i FANS non sono indicati per il dolore neuropatico, per la cefalea da ipertensione endocranica ** escluse quelle infettive	

1.3.1 FANS per uso topico

E' dimostrato in diversi studi clinici randomizzati che nei soggetti con artrosi di ginocchia e mani, i FANS topici sono in grado di ridurre il dolore da lieve a moderato, migliorare la funzione fisica e ridurre la rigidità articolare. Una recente revisione sistematica ha documentato come ibuprofene, ketoprofene, diclofenac, piroxicam in gel, crema, pomata o spray siano più efficaci del placebo nel trattamento topico del dolore da lieve a moderato. E' inoltre stato documentato che l'incidenza di eventi avversi gastrointestinali nei soggetti trattati con diclofenac topico è tre volte più bassa rispetto ai pazienti trattati con la formulazione per via orale e che i suoi effetti sistemici sono risultati poco frequenti e comunque non diversi da quelli riportati nel gruppo placebo.

Sulla base di queste prove è quindi opportuno considerare le preparazioni di FANS per uso topico tra le possibili scelte di trattamento del dolore da lieve a moderato in

patologie croniche muscolo-scheletriche, soprattutto nei soggetti più anziani, in quelli a maggior rischio di eventi avversi gastrointestinali e per terapie a lungo termine.

1.3.2 FANS per uso orale

L'assorbimento per via orale dei FANS è buono, a eccezione dell'acido acetilsalicilico (40-50%), del diclofenac (55%) e del celecoxib (22-40%). In generale tuttavia le differenze di efficacia tra i singoli FANS sono limitate, per questo la scelta del farmaco si dovrebbe basare sulla valutazione dell'incidenza di effetti avversi previsti per i singoli principi attivi e dei fattori di rischio dei soggetti a cui si deve somministrare il farmaco.

Come in precedenza specificato, l'uso di formulazioni topiche può essere di pari efficacia nel migliorare la sintomatologia dolorosa in soggetti con dolore localizzato ad alcune articolazioni.

Le prove non hanno mostrato una maggiore efficacia delle formulazioni intramuscolari rispetto alle formulazioni per via orale. Le somministrazioni per via intramuscolare sono però un'utile alternativa per i soggetti che non sono in grado di assumere i farmaci per bocca, per presenza di vomito o disfagia.

E' importante ricordare che vi è un'ampia variabilità individuale di risposta: il 60% dei soggetti risponde a tutti i FANS, il rimanente 40% può rispondere in modo differenziato a diversi farmaci anche della stessa classe.

Per questo è importante valutare la presenza o meno di un effetto analgesico/antinfiammatorio e informarne il medico che, in caso di scarsa efficacia, valuterà l'opportunità di provare con un altro principio attivo.

A fronte di una maggiore selettività per le COX-2, in termini di efficacia clinica, la classe dei coxib ha una efficacia analgesica sovrapponibile a quella dei FANS tradizionali.

La plausibilità clinica dell'utilizzo dei coxib risiede nell'ipotesi che questi sono meno gastrolesivi dei FANS tradizionali in quanto non interferiscono con l'azione della COX-1.

Tuttavia negli ultimi anni si sono accumulate prove sempre più consistenti sulla cardiotossicità dei coxib che ha portato per esempio al ritiro dal mercato del rofecoxib e che ne limitano l'impiego nella pratica clinica. Sono comunque emerse anche evidenze sulla cardiotossicità di alcuni FANS non coxib.

Sebbene sembri ormai consolidato che i coxib siano meno gastrolesivi dei FANS tradizionali da soli, ciò appare molto meno sicuro in confronto all'utilizzo dell'associazione FANS e inibitori di pompa protonica.

La terapia con due FANS non fornisce in genere benefici aggiuntivi, mentre aumenta il rischio di effetti indesiderati e di tossicità a livello renale. Nella pratica clinica, un buon effetto analgesico si ottiene in genere in una settimana (mentre per un effetto antinfiammatorio possono anche essere necessarie fino a tre settimane): se trascorso questo tempo non si sono ottenuti dei benefici è bene quindi provare un altro FANS.

Come per altri farmaci, anche i FANS hanno un effetto soglia oltre il quale l'aumento del dosaggio non comporta alcun incremento dell'effetto analgesico, mentre può indurre un aumentato rischio di tossicità e di effetti indesiderati. Occorre quindi utilizzare le dosi consigliate nella scheda tecnica.

Infine, è buona norma che tutti i FANS siano utilizzati alle dosi efficaci più basse e per la durata di tempo più breve possibile.

1.4 EFFETTI COLLATERALI GENERALI

L'effetto collaterale principale dei FANS è la gastrolesività che comprende sintomi come la dispepsia, pirosi, disturbi addominali e lesioni della mucosa (erosioni ed ulcere) che a volte possono essere associate a gravi complicanze come emorragia e perforazione gastrica.

Il principale è il sanguinamento gastrico dopo trattamento cronico.

Ad esempio l'ibuprofene a dosaggio di 1200 mg/die ha una gastrolesività che è circa il doppio di quella dei placebo, la metà di quella del diclofenac, un quarto di quella dei naprossene, un settimo di quella del piroxicam. L'incidenza aumenta, ma non di molto, a dosaggi superiori ai 1800 mg/die.

Molti studi epidemiologici mostrano differenze fra i singoli farmaci relativamente al rischio di sanguinamento gastrointestinale (GI) e di ulcera perforata. In teoria l'ibuprofene, a basso dosaggio, dovrebbe essere il FANS di scelta nei pazienti a rischio.

Il tempo di sanguinamento viene allungato (per coinvolgimento del meccanismo di aggregazione piastrinica), anche se i valori della coagulazione si mantengono nei limiti normali. Esso risulta elevato anche per giorni dopo trattamento con acido acetilsalicilico e di ore dopo altri FANS.

Un problema importante è quello relativo alla complicanza renale. Una insufficienza renale acuta può precipitare nei pazienti con cardiopatia oppure quando è presente una nefropatia; a rischio anche i pazienti che assumono diuretici dell'ansa o che siano ipovolemici con massa ematica inferiore dei 10%.

Anche la questione delle reazioni allergiche è importante. Una causa potrebbe essere individuata nell'elevato legame albuminico che favorirebbe la sensibilizzazione.

Altra ragione è connessa all'inibizione delle ciclo-ossigenasi ed alla maggiore formazione di Slow Reacting Substances of Anaphylaxis (SRS-A) che può scatenare una bronco-costrizione. Tale evento può essere innescato da tutti gli acidi che inibiscono le COX.

Tabella 2. Principali effetti avversi dei FANS

Tipo A	Tipo B
<ul style="list-style-type: none"> § effetti gastrointestinali § insufficienza renale funzionale § squilibri idroelettrolitici § scompenso cardiaco congestizio § broncocostrizione 	<ul style="list-style-type: none"> § nefrite interstiziale § discrasie ematiche § danno epatico § anafilassi § fotosensibilità § reazioni cutanee gravi § esantemi § cefalea § vertigini

1.4.1 Effetti avversi gastrointestinali

Tutti i FANS possono essere gastrolesivi. Gli effetti avversi si manifestano per la maggior parte a livello del tratto gastrointestinale superiore e sono rappresentati da dispepsia, ulcere e sanguinamenti. Può essere colpito anche il tratto gastrointestinale inferiore con ulcerazioni, sangue vivo o occulto nelle feci, con conseguente sviluppo di anemia.

Dispepsia e disturbi gastrointestinali si possono manifestare nel 10-20% dei soggetti trattati con FANS e di questi il 3% ha un'ulcera e l'1% un'emorragia.³ Gli eventi gastrointestinali gravi sono poco frequenti, ma rilevanti visto l'ampio utilizzo di questi farmaci: l'incidenza di eventi clinicamente importanti è del 3-4,5% dei soggetti trattati, mentre il rischio di eventi complicati gravi (sanguinamento gastrointestinale, perforazione) è dell'1,5%.

I soggetti più a rischio di complicanze gastrointestinali sono quelli:

- di età avanzata (>65 anni);
- con storia di ulcera pregressa o di sanguinamento gastrointestinale;
- in terapia con dosi elevate di uno stesso FANS o che in terapia con 2 o più antinfiammatori contemporaneamente (in particolare acido acetilsalicilico e un altro antinfiammatorio non steroideo);
- esposti a terapie a lungo termine;
- che assumono contemporaneamente corticosteroidi e anticoagulanti oppure che assumono alcolici in dosi eccessive;
- con infezione da *Helicobacter pylori*, anche se questo aspetto è ancora controverso.

Inoltre occorre prestare attenzione ai soggetti con diabete mellito e scompenso cardiaco, anche se non ci sono ancora prove per considerare queste patologie come fattori di rischio.

La tossicità gastrointestinale è il principale fattore limitante della terapia con FANS: l'effetto lesivo sulla mucosa può portare ad alterazioni che vanno da petecchie sottomucose a erosioni fino a ulcere acute croniche.

Una caratteristica delle lesioni gastriche da FANS, rispetto ad altri tipi di ulcera, è la maggior frequenza di complicanze, soprattutto emorragiche e la frequente asintomaticità delle lesioni. All'origine della lesione gastrica possono esserci 2 meccanismi diversi:

- irritazione locale, legata all'assunzione del farmaco per bocca;
- inibizione della sintesi delle prostaglandine PGI₂ e PGE₂ che agiscono da agenti protettivi della mucosa gastrica; queste prostaglandine intervengono sia sulla secrezione di muco citoprotettivo e di bicarbonati, sia sull'epitelizzazione della mucosa e sulla regolazione del suo flusso ematico. L'inibizione della sintesi delle prostaglandine aumenta la secrezione acida e l'esposizione della mucosa gastrica agli stimoli lesivi.

Tra i diversi FANS per via orale sono emerse differenze nel rischio di gravi effetti indesiderati a livello del tratto gastrointestinale superiore: l'ibuprofene sembra essere il FANS meglio tollerato; ketoprofene, indometacina, naprosse e diclofenac sono a rischio intermedio, mentre piroxicam e ketorolac avrebbero il rischio maggiore. La combinazione tra un FANS e l'acido acetilsalicilico a basso dosaggio impiegato nella profilassi cardiovascolare aumenta il rischio di effetti gastrointestinali, per cui tale associazione deve essere utilizzata solo se assolutamente necessaria e il soggetto in terapia deve essere monitorato.

Sebbene al momento della loro immissione in commercio i coxib venivano indicati, data la loro selettività per la COX-2, come FANS privi di rischio gastrointestinale, i dati a oggi disponibili hanno dimostrato che il rischio di gastrolesività da parte di questi nuovi FANS è solo lievemente diminuito rispetto ai FANS tradizionali, mentre aumenta il rischio di effetti cardiovascolari.

I coxib sono da preferirsi ai FANS tradizionali solo se vi è una indicazione specifica, come per esempio un rischio molto elevato di ulcera, perforazione o sanguinamento del tratto gastrointestinale e comunque solo dopo un attento esame del rischio cardiovascolare.

Per limitare gli effetti irritativi locali a livello gastrico è utile assumere i FANS a stomaco pieno o con latte. In caso di dispepsia, dolore epigastrico, piroisi, il medico può provare a cambiare farmaco: se i sintomi persistono o se il soggetto è ad alto rischio il medico può consigliare di sospendere la terapia e prescrivere una gastroscopia per valutare la presenza di un'ulcera.

1.4.1 a. Quando è opportuna la gastroprotezione

Si stima che tra il 15 e il 40% dei soggetti in terapia con FANS lamentino una dispepsia a seguito del trattamento. E' inoltre noto che il trattamento cronico con FANS è associato a un aumentato rischio di ulcera peptica e complicanze gastriche (emorragia, perforazione) che aumentano il rischio di ospedalizzazione.

Tali complicanze sono però rare e la gastroprotezione dovrebbe essere riservata ai soggetti ad alto rischio. Il rischio di ospedalizzazione per una complicanza grave è infatti stimato fra l'1 e il 2% per anno, e aumenta fino a 4-5 volte nelle categorie a rischio. Per i soggetti in trattamento cronico con un FANS le prove disponibili suggeriscono che la gastroprotezione è giustificata nel caso in cui siano presenti anche altri fattori di rischio per l'ulcera peptica, quali:

- età avanzata (superiore ai 65 anni)
- storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante
- concomitante terapia con anticoagulanti orali o cortisonici.

Tali condizioni devono essere considerate fattori suggestivi di una popolazione a maggior rischio ma non raccomandazioni tassative per trattare, per esempio, tutti gli anziani o tutti coloro che assumono anticoagulanti con un protettore gastrico. Il farmaco per il quale esistono dati di efficacia (cioè in grado di ridurre le complicanze gravi) è il misoprostolo. Alla dose di 800 microg/die ha però una scarsa tollerabilità, causando nausea, cefalea, vertigini, dispepsia, diarrea, dolore e crampi addominali. E' inoltre un potente abortivo e l'utilizzo è controindicato nelle donne in gravidanza e deve essere usato con estrema cautela nella donne in età fertile che non fanno uso di validi metodi contraccettivi. Il tasso di sospensione risulta pertanto elevato e il suo utilizzo è stato sempre più rimpiazzato dagli inibitori di pompa protonica.

Gli inibitori di pompa protonica (omeprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo, esomeprazolo e lansoprazolo) sono i farmaci più efficaci sia nel guarire le ulcere sia nel prevenire le recidive, anche se non hanno mai dimostrato di ridurre le complicanze gravi che sono il parametro clinico più rilevante cui mira la profilassi farmacologica. Gli antagonisti dei recettori H2 (ranitidina, cimetidina e famotidina) non dovrebbero essere utilizzati poiché non vi sono prove di efficacia nella riduzione dell'incidenza di ulcere gastriche indotte da FANS e nella prevenzione di gravi complicanze gastrointestinali. In dosi standard non riducono significativamente l'incidenza di ulcera gastrica, che è il tipo più frequente in caso di trattamento con FANS, anche se hanno un'efficacia pressoché uguale al misoprostolo sulle ulcere duodenali.

1.4.2 Effetti avversi cardiovascolari

E' ancora aperta la questione se il rischio di complicanze cardiovascolari sia un effetto di classe limitato ai coxib e legato al loro meccanismo d'azione o sia un effetto diffuso a tutti i FANS. Una recente metanalisi sul rischio cardiovascolare di alcuni FANS, compresi i coxib in commercio in Italia (celecoxib ed etoricoxib), ha trovato che il principio attivo meno pericoloso dal punto di vista cardiovascolare è il naprossene. Tale esito era già emerso da precedenti studi di ampie dimensioni. Una metanalisi di 121 studi clinici randomizzati aveva trovato un aumento di due volte del rischio di infarto del miocardio a seguito dell'uso di coxib rispetto all'uso di naprossene. Inoltre nel 2006 una revisione dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), pur avendo confermato un rapporto di beneficio/rischio favorevole per l'intera classe dei FANS, non aveva escluso la possibilità che anche i FANS non selettivi potessero esporre i soggetti a un lieve aumento del rischio assoluto di eventi trombotici (in particolare infarto del miocardio e ictus), soprattutto se utilizzati a dosi elevate e per lungo tempo. Sulla base dei dati allora

disponibili, era infatti emerso un aumento del rischio di infarto miocardico e di ictus con alte dosi di diclofenac (150 mg) e di ibuprofene (2.400 mg)/die ma non di naprossene.

A seguito dei risultati di questi studi, l'EMA ha recentemente avviato una nuova revisione per valutare il rischio cardiovascolare correlato ai FANS non selettivi, focalizzando l'attenzione, visto il loro ampio utilizzo, su diclofenac, ibuprofene e naprossene. Sulla base delle prove disponibili l'EMA ha concluso che non è possibile escludere anche per i FANS non selettivi la possibilità di un aumento del rischio di eventi trombotici. Tra i FANS non selettivi analizzati, il diclofenac ha mostrato il rischio cardiovascolare più elevato, comparabile a quello dei coxib. Sempre sulla base dei dati disponibili sembra vi sia una relazione dose-effetto, mentre non è stato possibile formulare conclusioni sul rischio associato alla durata del trattamento. Ibuprofene e naprossene sembrano avere il miglior profilo di sicurezza cardiovascolare, anche se non può essere escluso un lieve aumento del rischio di eventi trombotici con alte dosi di farmaco e dopo esposizione a lungo termine. Infine, il naprossene ha mostrato il livello di rischio minore sia rispetto a diclofenac sia a ibuprofene e ai coxib. Per gli altri FANS non selettivi non è stato possibile giungere ad alcuna conclusione a causa della scarsità dei dati disponibili.

E' comunque importante controllare la pressione arteriosa in tutti i soggetti trattati con FANS: nel corso di un trattamento prolungato si può verificare un aumento della pressione arteriosa con conseguente aumento del rischio di eventi cardiovascolari e di insufficienza cardiaca congestizia.

Nei soggetti con grave insufficienza cardiaca, i FANS sono controindicati. I coxib sono controindicati anche nel caso di cardiopatia ischemica, nelle patologie cerebrovascolari e arteriose periferiche e nello scompenso cardiaco moderato e grave.

I coxib dovrebbero inoltre essere usati con cautela nei soggetti con storia di insufficienza cardiaca, disfunzioni del ventricolo sinistro, ipertensione arteriosa e nel caso di edema per cause diverse, nonché in presenza di fattori di rischio cardiovascolare.

1.4.3 Altri effetti avversi

A livello renale le prostaglandine PGI₂ e PGE₂ esplicano un effetto vasodilatatore protettivo, aumentano infatti il flusso ematico renale, stimolano la diuresi, la natriuresi e la kaliuresi. Le prostaglandine inibiscono il riassorbimento d'acqua indotto dall'ormone antidiuretico (ADH) e stimolano la secrezione di renina dalla corticale renale per effetto diretto sulle cellule granulari iuxtaglomerulari. I FANS inibendo la produzione di prostaglandine possono provocare nefropatia e insufficienza renale soprattutto in soggetti a rischio che assumono FANS per un lungo periodo di tempo o che sono contemporaneamente in terapia con farmaci nefrotossici o che agiscono a livello renale (per esempio i diuretici).

Una valutazione anamnestica, e se necessario con richiesta dei parametri di laboratorio per la funzionalità renale, è opportuna nei soggetti che rientrano in queste categorie: soggetti con diabete mellito, ipertensione arteriosa, età >60 anni e familiarità per patologie renali croniche e/o insufficienza renale.

Non è a tutt'oggi definito se il controllo della funzionalità renale nei soggetti a rischio che stanno assumendo FANS riduca il tasso di mortalità e morbilità.

Nel 5,4% dei soggetti trattati con acido acetilsalicilico e nel 2,9% di quelli trattati con altri FANS si registra un aumento transitorio delle transaminasi.¹ Il disturbo è più frequente con diclofenac, sulindac e nimesulide, ma si può avere anche con inibitori selettivi della COX 2. In particolare, la nimesulide ha un rischio epatotossico maggiore degli altri FANS e per questo non può essere utilizzata per il trattamento cronico della osteoartrosi e delle altre patologie infiammatorie croniche.

Occorre quindi valutare se il soggetto ha segni o sintomi di disfunzione epatica (nausea, anoressia, ittero, epatomegalia) e se sono alterati i test di funzionalità epatica. Il

trattamento con i FANS deve essere interrotto se si osservano segni di insufficienza epatica o vengono riscontrate alterazioni persistenti dei test di funzionalità epatica. Generalmente le epatopatie da FANS sono dose-dipendenti, ma in alcuni casi si possono verificare anche indipendentemente dalla dose assunta.

Circa il 15% dei soggetti che assumono acido acetilsalicilico va incontro a reazioni di ipersensibilità. I sintomi vanno dall'orticaria generalizzata alla broncocostrizione, all'edema angioneurotico. E' raro lo shock anafilattico.

Tutti i FANS possono provocare reazioni di ipersensibilità, ma tali reazioni sono più frequenti nei soggetti che assumono acido acetilsalicilico.

Molto raramente sono state riportate reazioni cutanee gravi, alcune delle quali fatali. In particolare sono stati descritti casi di dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica.

Gli effetti avversi sul sistema nervoso centrale sono rari e si manifestano soprattutto nelle persone anziane: in questi pazienti sono stati segnalati tinnito, deficit cognitivo e depressione. Sono stati segnalati anche casi di cefalea, disturbi visivi, convulsioni, capogiri, sonnolenza, confusione mentale.

1.4.4 Soggetti a rischio

- Soggetti anziani (l'età avanzata è associata a un aumentato rischio di tossicità gastrointestinale).
- Soggetti che assumono farmaci che possono aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia gastro-intestinale (corticosteroidi, anticoagulanti, eparine, acido acetilsalicilico e altri antiaggreganti piastrinici, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina).
- Soggetti che assumono farmaci che hanno effetti sulla funzionalità renale (ACE-inibitori, sartani, diuretici, tacrolimus, ciclosporina).

- Soggetti con fattori di rischio cardiovascolare come ipertensione, diabete, iperlipidemia, abitudine al fumo.
- Soggetti con storia di malattia infiammatoria cronica intestinale (malattia di Crohn, colite ulcerosa).
- Soggetti con reazioni bollose inclusa la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi tossica epidermica.

1.5 INTERAZIONE CON ALTRI FARMACI

Quando si somministra un FANS a un soggetto in terapia con più farmaci bisogna tenere in considerazione il rischio di interazione. In particolare i FANS possono interagire con gli antipertensivi, gli antidepressivi, gli antidiabetici, i corticosteroidi, gli immunosoppressori e gli anticoagulanti.

Da un punto di vista generale, l'alta frequenza d'uso di questi farmaci specie nell'anziano costituisce di per sé un rischio di interazioni con altri farmaci.

Le tradizionali categorie di soggetti a rischio (anziani, soggetti con pluripatologie e/o politerapie, soggetti con insufficienza renale o epatica, soggetti con malattie “instabili”, per esempio scompenso cardiaco, aritmie cardiache, diabete mellito, epilessia, broncopneumopatie croniche) meritano particolare attenzione quando si prescrive loro un FANS sia per il rischio di interazioni tra farmaci sia per il rischio di eventi avversi.

Anche per la questione delle interazioni tra farmaci non è possibile avanzare nessuna conclusione definitiva su una “maggior sicurezza” degli inibitori selettivi della COX-2 rispetto ai FANS tradizionali. E' opportuna quindi un'estrema cautela nella scelta del farmaco per i soggetti a rischio e un attento controllo della risposta terapeutica e dell'eventuale insorgenza di effetti avversi una volta prescritto un FANS.

Infine, il rischio di interazioni con i FANS per via topica è in genere, alle dosi raccomandate e per una breve durata, piuttosto basso; per un uso prolungato e a dosaggi elevati è comunque opportuno tenere presente l'eventualità di potenziali interazioni.

La valutazione dei fattori di rischio individuali associata alla conoscenza delle categorie di farmaci a maggior rischio di interazione, costituisce un criterio utile per prevenire o ridurre il rischio di interazioni.

1.6 DOSAGGI CONSIGLIATI

La dose deve essere quella più bassa che risulti efficace: questo perché vi è un rapporto dose/tossicità sia per quanto attiene il danno gastrointestinale che per quanto riguarda la tossicità renale.

La durata seguirà lo stesso criterio cercando di limitarla al periodo più breve possibile. Per alcune indicazioni però (es. artrite reumatoide) questo non è attuabile e va ricordato che il rischio di tossicità gastrointestinale non si riduce con il tempo come da alcuni sostenuto.

Particolare attenzione va posta alle modalità d'uso. Come per tutti i farmaci anche per i FANS andranno considerate tutte le controindicazioni, avvertenze d'uso, effetti indesiderati ed interazioni. In modo particolare va caldeggiato l'impiego prudente e il più limitato possibile della via di somministrazione parenterale gravata dagli stessi effetti gastrolesivi della via orale e più problematica per la potenziale nefrotossicità.

2. L'EDUCAZIONE AL CORRETTO USO DEI FARMACI NELLO SPORT

2.1 OBIETTIVI E METODI

Lo scopo della ricerca è sensibilizzare l'atleta non agonista a fare un buon uso delle medicine, invitarlo ad evitarne l'assunzione senza prima una consultazione medica, o perlomeno informarlo riguardo gli effetti benefici, quelli collaterali e sulla pericolosità di interazione con altri farmaci.

Per raggiungere l'obiettivo è stato inserito un esperto all'interno di un impianto sportivo, competente sia nel confronto verbale durante lezioni ed allenamenti, sia nell'organizzazione di serate informative a tema.

Nel caso della sottoscritta, ho scelto l'impianto natatorio "Piscine di Feletto" presso il comune di Tavagnacco, gestito dalla società sportiva Tavagnacco Nuoto.

In qualità di istruttrice ho effettuato la campagna di informazione riguardo l'uso corretto dei farmaci in corsi di nuoto per adulti e in corsi di fitness in acqua per un periodo compreso tra giugno e novembre 2015.

2.2.1 Peculiarità dell'atleta non agonista

Secondo il decreto del Ministero della Salute del 24 aprile 2013, si definiscono attività sportive non agonistiche quelle praticate dai seguenti soggetti:

- alunni che svolgono attività sportiva organizzata dalle scuole nell'ambito delle attività parascolastiche in orario extra-curriculare;
- studenti che partecipano ai Giochi della Gioventù nelle fasi precedenti a quella nazionale;
- tutti coloro che svolgono attività organizzate dal CONI, da società sportive affiliate alle Federazioni sportive nazionali, agli enti di promozione sportiva riconosciuti dal CONI, che però non siano considerati atleti agonisti.

Tutti gli iscritti presso l'impianto natatorio delle Piscine di Feletto devono presentare il certificato medico per attività sportiva non agonistica in quanto la società è

affiliata alla Federazione Italiana Nuoto FIN e al Centro Sportivo Educativo Nazionale CSEN.

2.2 IDEAZIONE DEL QUESTIONARIO

Ho ideato un questionario riguardo l'uso dei farmaci antinfiammatori non steroidei indirizzato agli utenti dell'impianto, al fine di conoscere il loro grado di informazione circa il metodo di somministrazione, la durata, gli effetti collaterali e per testare la frequenza d'uso nonché l'interesse verso l'argomento.

Su un totale di venti domande, alcune riguardano direttamente l'assunzione in concomitanza dell'attività sportiva, i motivi di tale assunzione e l'eventuale beneficio che vi si è tratto.

Su cento questionari distribuiti ne sono stati rinvenuti una quarantina compilati.

2.3 SERATA INFORMATIVA

In collaborazione con il direttore tecnico, ho ideato una serata informativa riguardo il corretto utilizzo dei farmaci nello sport presso la struttura natatoria delle Piscine di Feletto.

Con questo evento ho allargato la campagna d'informazione, permettendo l'ingresso, oltre agli iscritti dell'impianto, ad atleti, allenatori, preparatori atletici e sportivi in generale esterni alla società.

Abbiamo pensato fosse opportuno l'intervento di un medico dello Sport al fine di illustrare le problematiche dell'uso di farmaci in ambito sportivo, e l'intervento straordinario dell'Arma dei Carabinieri del Nucleo Operativo Antisofisticazione e Sanità

NAS, al fine di portare l'attenzione sul loro operato in casi di compravendita e utilizzo di sostanze illecite chiaramente legate alle società sportive, nonché di ottenere informazioni sulla loro attività nel nostro territorio. Purtroppo per questioni di sicurezza e di tempi ristretti, non abbiamo avuto la possibilità di avere questi ultimi come ospiti.

Per una maggiore visibilità abbiamo invitato le autorità comunali ed abbiamo pensato di trasformare la serata in una tavola rotonda per poterci confrontare direttamente con i partecipanti in seguito all'esposizione del medico dello sport e della sottoscritta, incaricata di rendere noti i dati raccolti attraverso i questionari.

3. ANALISI DELLA REALIZZAZIONE

Hanno partecipato alla tavola rotonda sul doping il Sindaco di Tavagnacco, il Consigliere delegato allo Sport, il medico dello Sport, il direttore tecnico della società sportiva e la sottoscritta.

Dopo un primo intervento delle autorità, che hanno provveduto ad esprimere l'importanza di informare la popolazione sportiva su un argomento di rilevanza come il doping e la corretta assunzione di farmaci, è intervenuto il medico dello sport.

Il suo intervento è stato prezioso per dare alcune indicazioni sul quadro generale in cui si costruiscono determinate abitudini: l'uso di medicinali e di sostanze illecite al fine di migliorare le prestazioni sportive, i rischi che si corrono a seguito dell'abuso di farmaci, l'utilizzo sbagliato che spesso atleti di alto e basso livello fanno di molti medicinali.

Durante il mio intervento, subito dopo, ho reso pubblici i dati riguardanti l'analisi dei questionari raccolti presso l'impianto.

3.1 VALUTAZIONE DEI DATI ACQUISITI

Il campione di iscritti preso in esame ha un'età compresa tra i 21 e i 63 anni.

Il 52% è composta da maschi mentre il restante 48% da femmine.

L'attività più praticata risulta essere il nuoto libero con il 72% degli uomini, a seguire i corsi di nuoto per adulti con il 23%; per le donne il 58% pratica fitness in acqua, a seguire il nuoto libero con il 21%.

Viene praticata attività sportiva al di fuori dell'impianto natatorio con una percentuale del 53% dei maschi e 57% delle femmine.

A queste prime informazioni generali sui soggetti intervistati seguono i grafici in cui vengono illustrati i dati più significativi della ricerca.

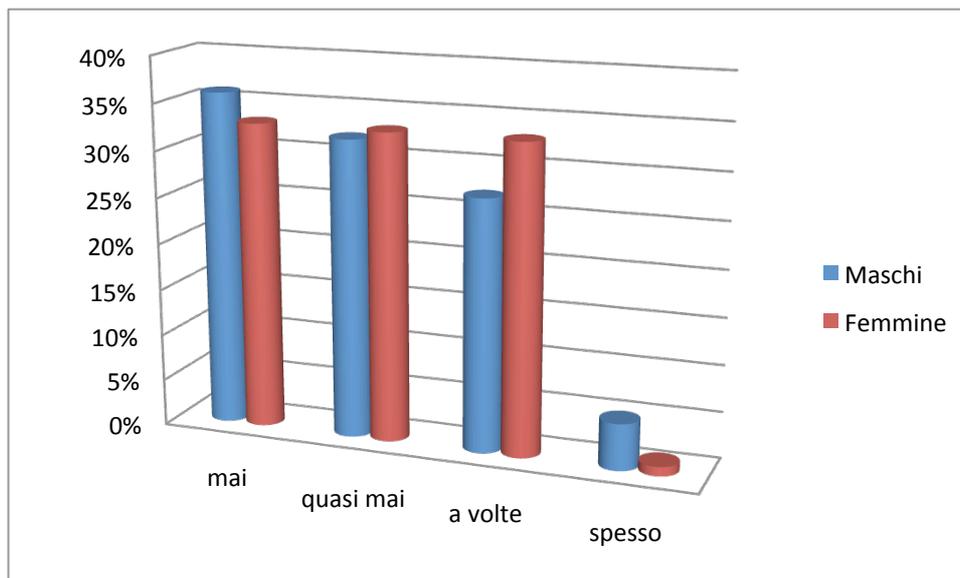
“Usa farmaci antinfiammatori non steroidei”?

	Maschi	Femmine
Mai	36%	33%
Quasi mai	32%	33%
A volte	27%	33%

Spesso

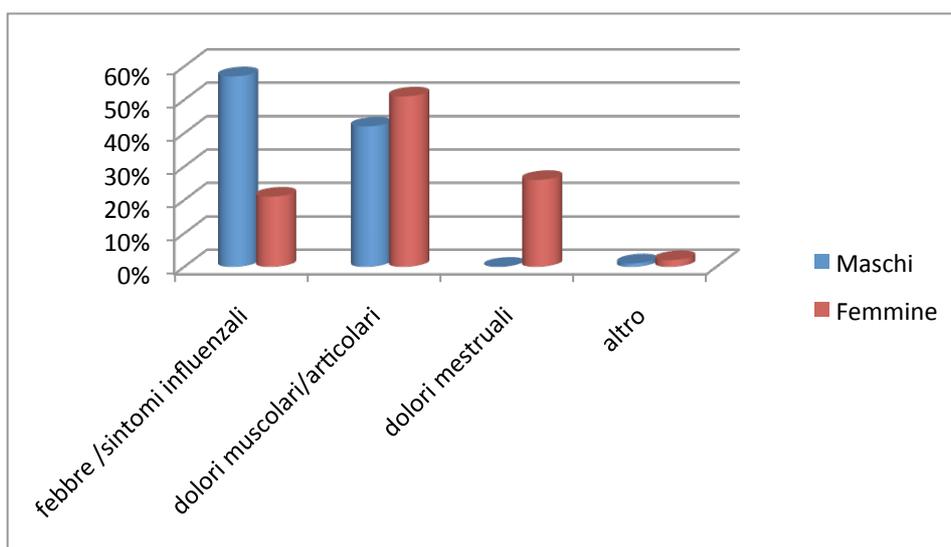
5%

1%



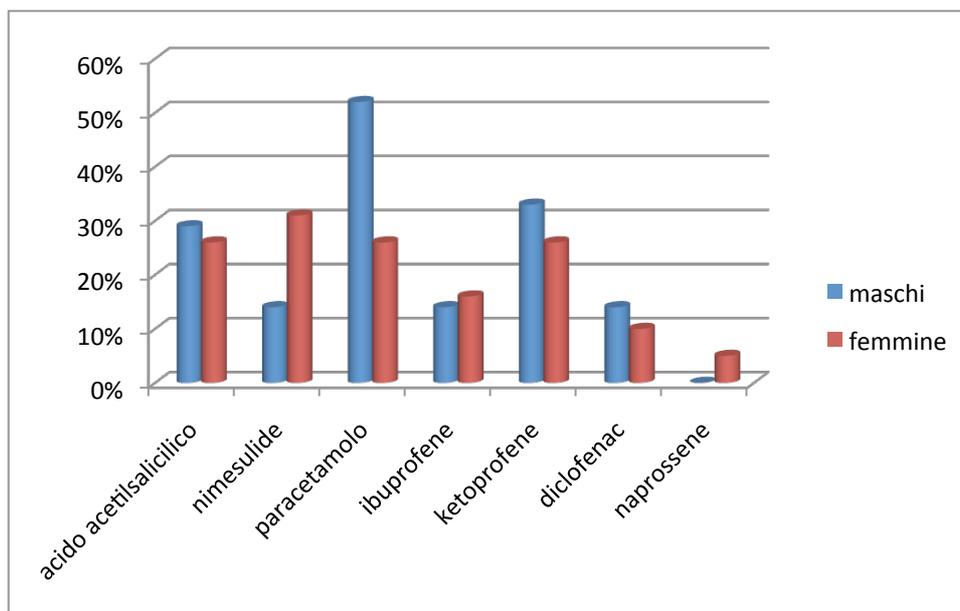
“Per quale motivo?”

	Maschi	Femmine
febbre/sintomi influenzali	57%	21%
dolori muscolari/articolari	42%	51%
dolori mestruali	0%	26%
Altro	1%	2%



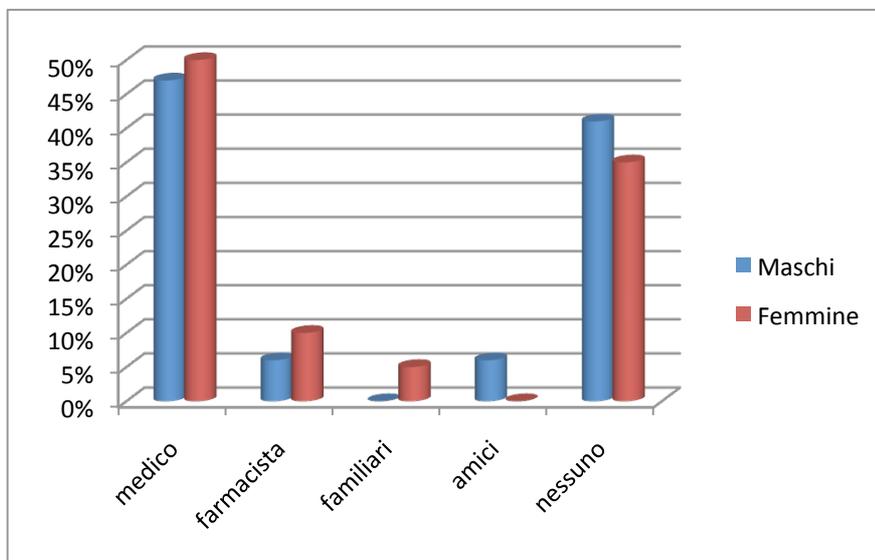
”Quali dei seguenti Fans utilizza?”

	maschi	femmine
acido acetilsalicilico	29%	26%
nimesulide	14%	31%
paracetamolo	52%	26%
ibuprofene	14%	16%
ketoprofene	33%	26%
diclofenac	14%	10%
naprossene	0%	5%



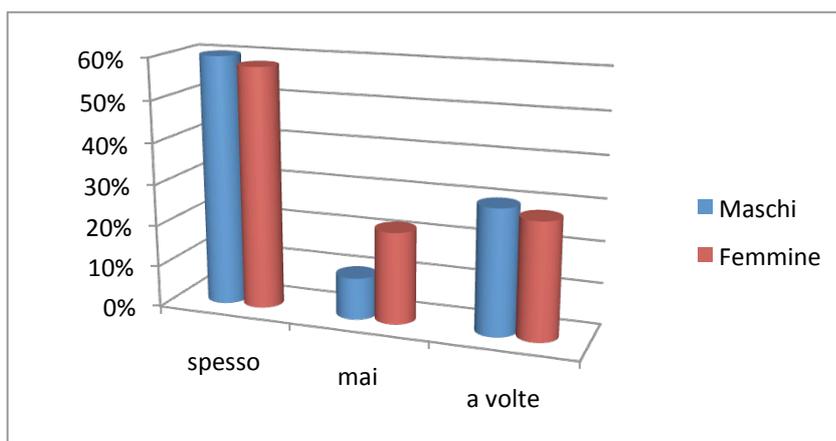
“Chi le ha consigliato il farmaco?”

	Maschi	Femmine
Medico	47%	50%
farmacista	6%	10%
familiari	0%	5%
Amici	6%	0%
nessuno	41%	35%



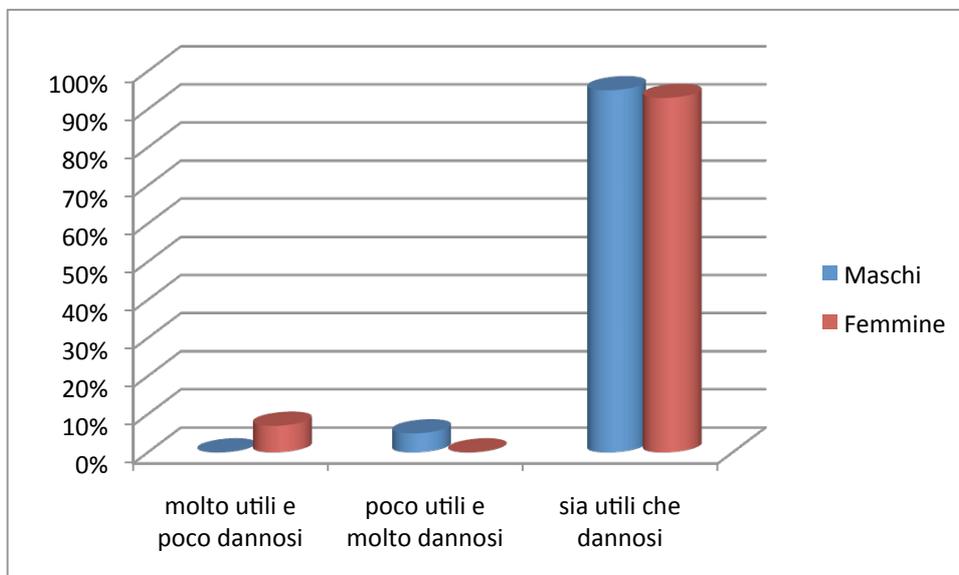
“Legge il foglietto illustrativo?”

	Maschi	Femmine
Spesso	60%	58%
Mai	10%	22%
a volte	30%	28%



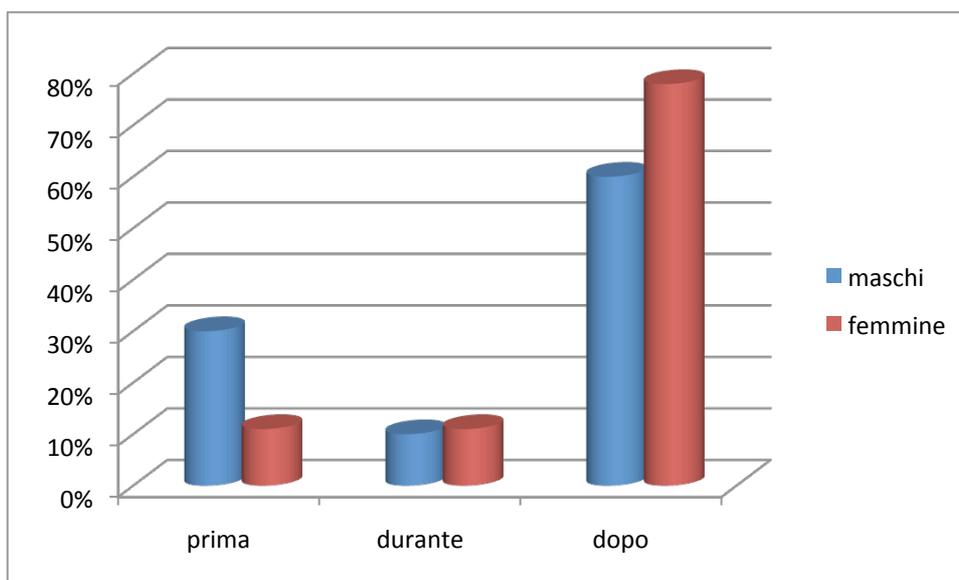
“Secondo lei quanto sono utili questi farmaci?”

	Maschi	Femmine
molto utili e poco dannosi	0%	7%
poco utili e molto dannosi	5%	0%
sia utili che dannosi	95%	93%



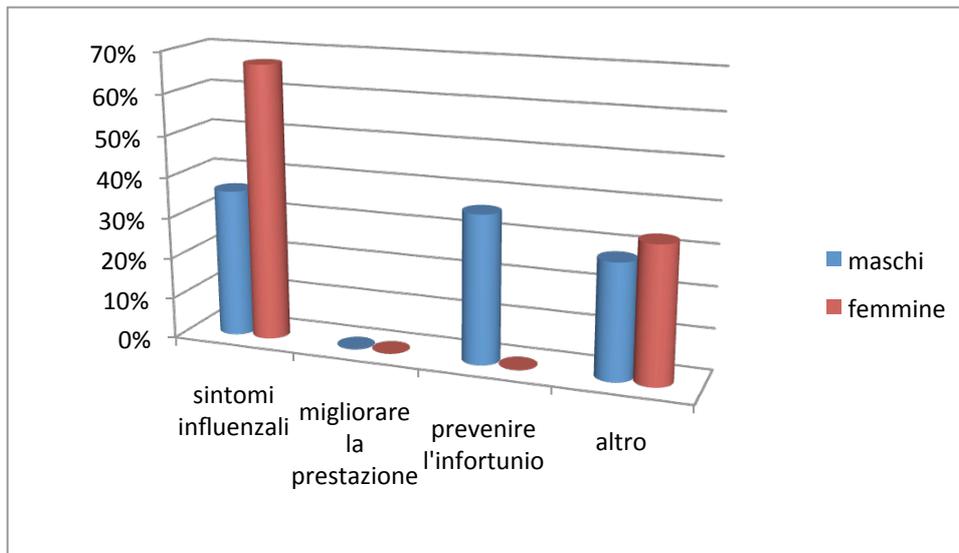
“Ha mai usato l’antinfiammatorio prima/dopo/durante l’attività sportiva?”

	maschi	femmine
Prima	30%	11%
durante	10%	11%
Dopo	60%	78%



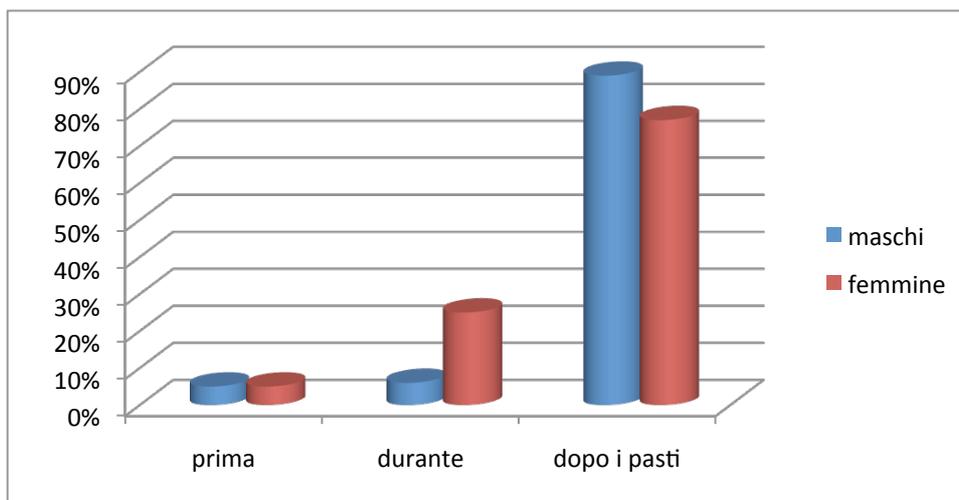
“Per quale motivo?”

	maschi	femmine
sintomi influenzali	36%	67%
migliorare la prestazione	0%	0%
prevenire l'infortunio	36%	0%
altro	28%	33%



“Quando è preferibile utilizzare il farmaco?”

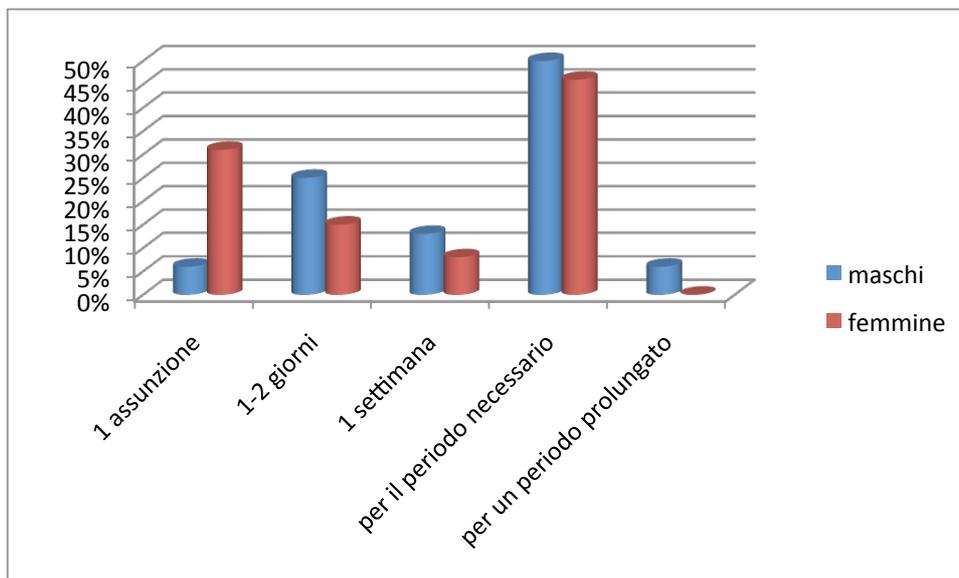
	maschi	femmine
prima	5%	5%
durante	6%	25%
dopo i pasti	89%	77%



“Per quanto tempo?”

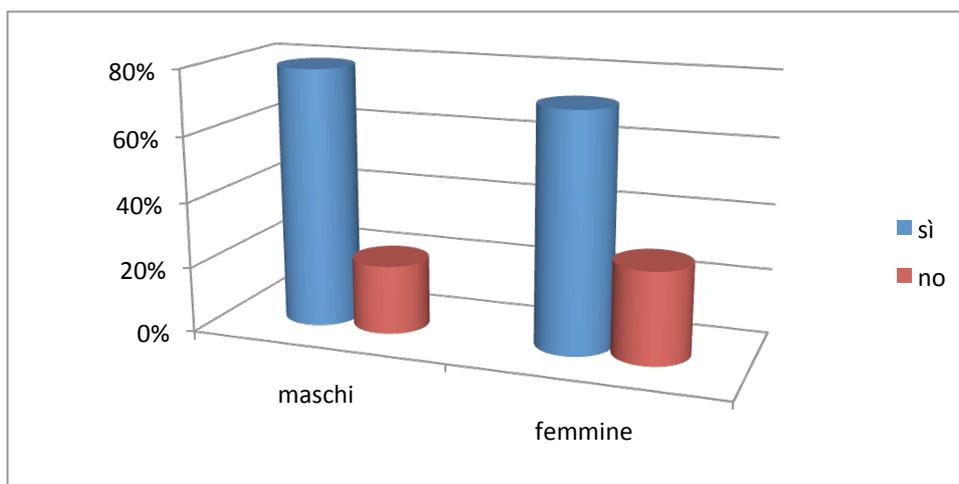
	maschi	femmine
1 assunzione	6%	31%
1-2giorni	25%	15%
1 settimana	13%	8%

per il periodo necessario	50%	46%
per un periodo prolungato	6%	0%



“Conosce gli effetti collaterali?”

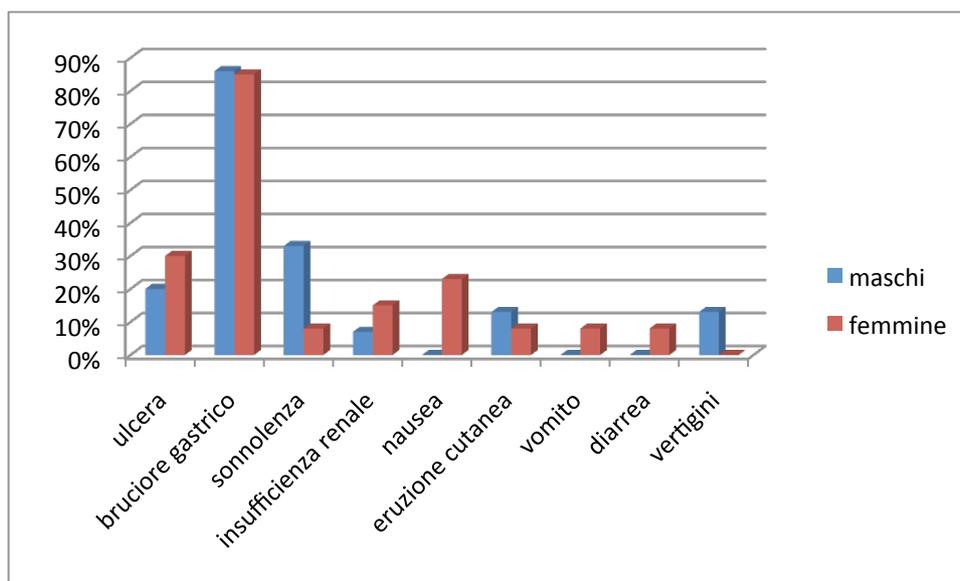
	maschi	femmine
Sì	79%	72%
No	21%	28%



“Indichi gli effetti collaterali”

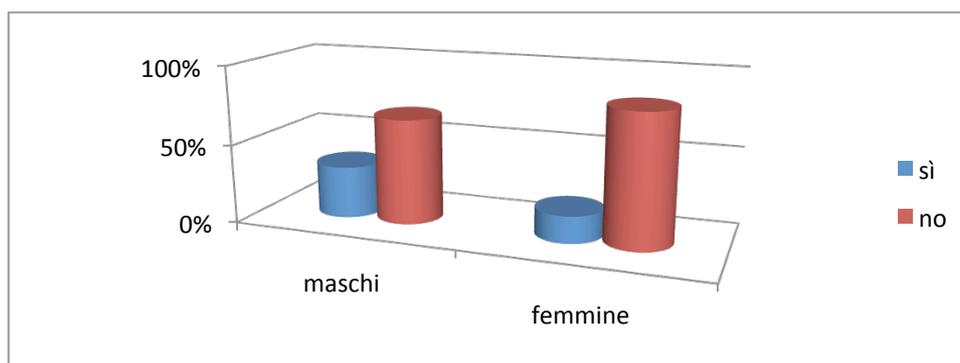
	maschi	femmine
Ulcera	20%	30%
bruciore gastrico	86%	85%

sonnolenza	33%	8%
insufficienza renale	7%	15%
Nausea	0%	23%
eruzione cutanea	13%	8%
Vomito	0%	8%
Diarrea	0%	8%
vertigini	13%	0%



“Ha mai avuto problemi gastrici in seguito all’assunzione?”

	maschi	femmine
Sì	33%	17%
No	67%	83%



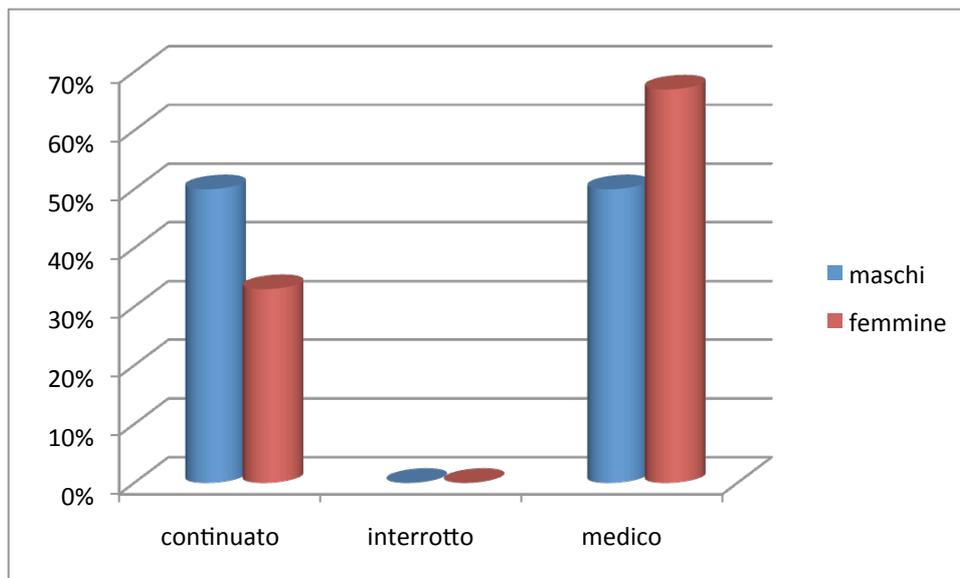
“Come si è comportato?”

	maschi	femmine
continuato	50%	33%
interrotto	0%	0%

medico

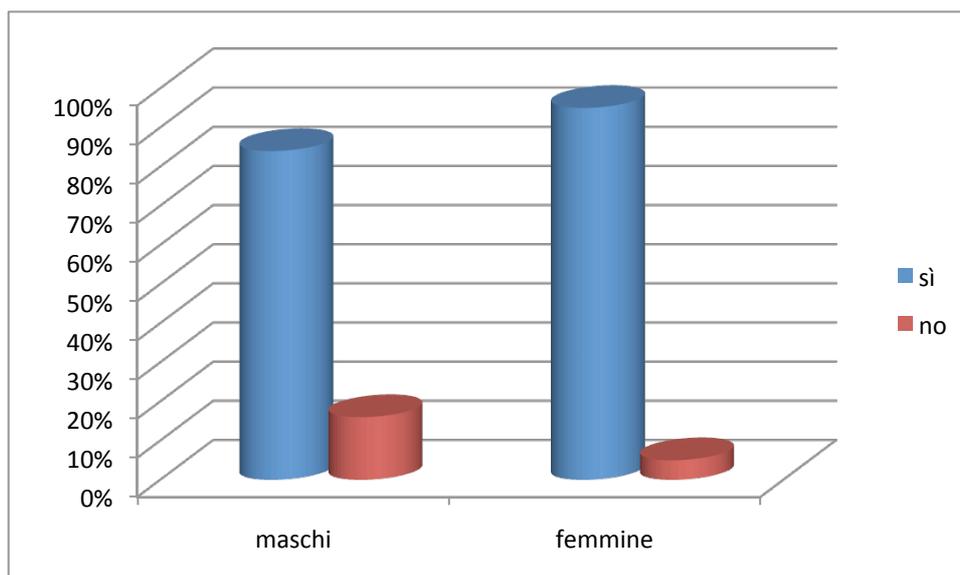
50%

67%



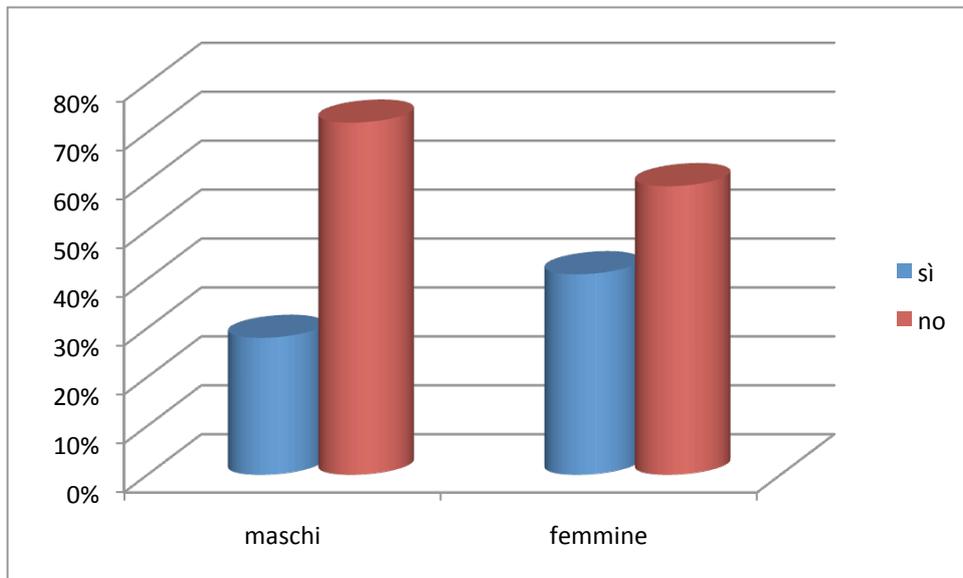
“Sa cos’è un farmaco gastroprotettore?”

	maschi	femmine
Sì	84%	95%
No	16%	5%



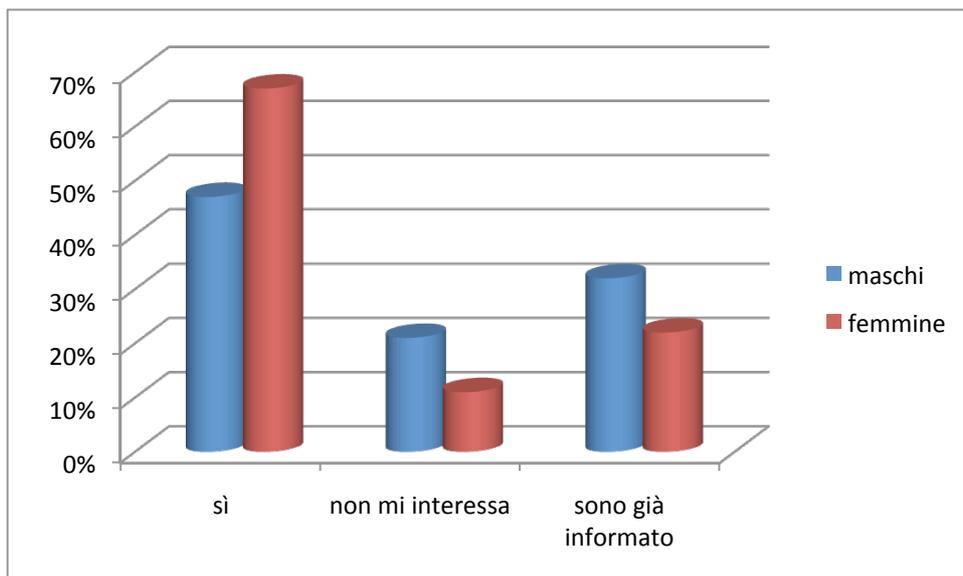
“Ha mai associato un gastroprotettore ad un FANS?”

	maschi	femmine
Sì	28%	41%
No	72%	59%



“Parteciperebbe ad una serata informativa sull’uso corretto dei Fans?”

	maschi	femmine
Sì	47%	67%
non mi interessa	21%	11%
sono già informato	32%	22%



3.2 DISCUSSIONE

Un'altissima percentuale del campione di iscritti preso in esame dichiara di utilizzare i farmaci antinfiammatori mai o quasi mai.

Si potrebbe giustificare questo dato in base al fatto che il nuoto non sia uno sport traumatico, né ad alto livello né a livello non agonistico; l'assenza di gravità e la mancanza di impatto col terreno permette di escludere la maggior parte degli infortuni e delle infiammazioni a carico dell'apparato muscolo-tendineo.

Infatti tra i motivi per cui hanno assunto il farmaco prevale, per quanto riguarda gli uomini, a causa di febbre e sintomi influenzali, mentre per le donne a causa di dolori muscolari o articolari che però possono essere dovuti a precedenti stati di infiammazione.

L'utilizzo del farmaco in concomitanza dell'attività sportiva risulta essere avvenuto in buona percentuale per gli stessi motivi tranne per un 30% della popolazione maschile che dichiara di aver utilizzato il farmaco prima dell'allenamento al fine di prevenire un eventuale infortunio.

È da riflettere su questo dato in quanto la campagna informativa sulla quale si basa la ricerca tende proprio ad evitare che possano crearsi tra la popolazione sportiva certi tipi di credenze. Per fortuna, per quanto riguarda le donne, la percentuale è nulla.

Alla domanda riguardante l'automedicazione è stato dichiarato che il 50% degli intervistati ha fatto uso di antinfiammatori senza aver consultato il medico. Vogliamo porre l'attenzione anche su questo perché una buona percentuale degli utenti non risulta sia a conoscenza di quali danni possano arrecare questi farmaci, e nonostante ciò ne facciano ugualmente uso senza consultare la figura di competenza.

Circa il 60% dichiara di leggere sempre il foglietto illustrativo, decisamente troppo pochi; nonostante un'alta percentuale dichiarò di essere informata sugli effetti avversi, ovvero il 79% degli uomini e il 72% delle donne, pertanto lo è solo in parte. È chiaro per gli atleti che possono esserci conseguenze di tipo gastrointestinale ma, per quanto riguarda gli altri effetti negativi, le percentuali sono quasi irrilevanti.

In generale più del 90% considera i Fans tanto utili quanto dannosi, e questo dato è assolutamente confortante in quanto ci spinge a credere che ci sia una certa coscienza nel valutare l'effettivo bisogno del farmaco.

Per quanto riguarda la modalità di assunzione quasi tutti sono d'accordo sul fatto che sia opportuno aspettare il termine del pasto, mentre per la durata del trattamento le risposte risultano essere di vario tipo: il 50% dei maschi e il 46% delle femmine credono che siano utili terapie "per il tempo necessario", a seguire terapie di un giorno o di singole occasioni. Si presuppone che tale riscontro sia dovuto ad esperienze personali, o comunque in base al motivo per cui è stato necessario assumere il medicinale.

Alla domanda circa la conoscenza del farmaco gastroprotettore e il relativo utilizzo, risulta la maggior parte degli iscritti informata e poco propensa all'utilizzo: d'altronde una percentuale piuttosto bassa fra quelli che hanno compilato il questionario ha sofferto di disturbi gastrici a seguito di terapia con Fans, nel particolare il 33% degli uomini contro il 17% delle donne, e hanno scelto di interrompere l'assunzione o rivolgersi al medico.

Ho chiesto in conclusione quanto fosse interessante per gli atleti poter partecipare ad una serata informativa riguardo l'uso dei suddetti farmaci: il 47% degli uomini ha risposto positivamente, il 32% si ritiene già informato mentre il 21% non è per niente interessato; stessa scala per le donne ma con percentuali diverse, corrispettivamente 67% seguito da 22% e 11%.

4. CONCLUSIONE

Il *trend* consumistico deve far riflettere sull'abuso di Farmaci antinfiammatori non steroidei.

L'assunzione di medicinali, specifici e non specifici per sportivi, è ormai una consuetudine pressoché generalizzata e consolidata tra i soggetti dediti allo sport in ambito professionistico, dilettantistico e anche amatoriale e quasi mai giustificata da valide motivazioni scientifiche.

Il vasto impiego di farmaci, particolarmente quelli utilizzati senza indicazione medica in ambito sportivo, includendo quindi non solo gli atleti tesserati ma anche gli sportivi in genere, appare essere diventato un problema sociale e, soprattutto, un problema di salute pubblica. Particolare attenzione dovrebbe essere posta all'uso dei FANS, la categoria di farmaci maggiormente consumata. Questi medicinali vengono spesso assunti per aiutare ad esplicare un'attività atletico-agonistica, anche in condizioni di salute non ottimali. Accanto a un risultato terapeutico positivo, esiste un concreto pericolo per la salute degli atleti derivante dalla possibile comparsa di reazioni avverse, conosciute e non conosciute, e di interazioni farmacologiche per l'uso concomitante di più antinfiammatori e, in ultimo, per un possibile aggravamento della patologia, mascherata proprio dalla assunzione del farmaco.

L'obiettivo di questo studio è stato di carattere educativo-preventivo: combinare azioni di educazione alla salute e di promozione dei corretti stili di vita avvalendosi della competenza del laureato in Scienze Motorie.

5. RINGRAZIAMENTI

Vorrei ringraziare la mia famiglia, *mio marito* per il sostegno e i *miei genitori* per essersi presi cura delle bambine mentre ero impegnata in questo progetto, e non solo; le *mie figlie Gioia e Chiara* (c'è mancato un soffio che la chiamassi *Efedra*); *il Sindaco di Taipana*.

Inoltre vorrei ringraziare la *dott.ssa Sabrina Licata* per la sua disponibilità e i suoi consigli; i *compagni di corso*; il *direttore tecnico Claudio Arabella* e la *società Tavagnacco Nuoto* per la realizzazione di questa ricerca; gli *amici* che mi hanno incoraggiato tra messaggi su whatsapp e pranzi in agriturismo.

6. BIBLIOGRAFIA

- AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO. GUIDA ALL'USO DEI FARMACI. ELSEVIER-MASSON 2008.**
- ANTMAN EM, DEMETS D, LOSCALZO J. CYCLOOXYGENASE INHIBITION AND CARDIOVASCULAR RISK. CIRCULATION 2005.**
- ALTMAN RD DREISER RL, FISHER CL, ET AL. DICLOFENAC SODIUM GEL IN PATIENTS WITH PRIMARY HAND OSTEOARTHRITIS: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL. J RHEUMATOL 2009.**
- BARAF H, GOLD MS, CLARK MB, ET AL. SAFETY AND EFFICACY OF TOPICAL DICLOFENAC SODIUM 1% GEL IN KNEE OSTEOARTHRITIS: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. PHYS SPORTS MED 2010.**
- BARTOCCIONI S. TERAPIA 2006. LA TREGGIA EDIZIONI 2006.**
- CALDWELL B, ALDINGTON S, WEATHERALL M ET AL. RISK OF CARDIOVASCULAR EVENTS AND CELECOXIB: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. JOURNAL OF THE ROYAL SOCIETY OF MEDICINE 2006.**
- DEL FAVERO A. LE STRATEGIE PREVENTIVE PER RIDURRE LA TOSSICITÀ GASTROINTESTINALE DA FANS. INFORMAZIONI SUI FARMACI 2007.**
- DEL FAVERO A, ACCIARINI A, DIONISI S. L'IMPIEGO RAZIONALE DEI FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI. INFORMAZIONI SUI FARMACI 2001**
- DERRY S, MOORE RA, RABBIE R ET AL. TOPICAL NSAIDS FOR CHRONIC MUSCULOSKELETAL PAIN IN ADULTS. COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS 2012, ISSUE 9.**
- FURST D. PHARMACOLOGY AND EFFICACY OF CYCLOOXYGENASE (COX) INHIBITORS. AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE 1999.**
- GOODMAN GILMAN A. LE BASI FARMACOLOGICHE DELLA TERAPIA. MILANO, MCGRAW-HILL 2012.**
- GRAHAM DJ. COX-2 INHIBITORS, OTHER NSAIDS, AND CARDIOVASCULAR RISK: THE SEDUCTION OF COMMON SENSE. JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION 2006.**

-JEREMY R. PARFITT, DAVID K, ET AL. PATHOLOGICAL EFFECTS OF DRUGS ON THE GASTROINTESTINAL TRACT: A REVIEW. HUMAN PATHOLOGY, 2007.

-KEARNEY PM, BAIGENT C, GODWIN J, ET AL. DO SELECTIVE CYCLO-OXYGENASE-2 INHIBITORS AND TRADITIONAL NON-STEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS INCREASE THE RISK OF ATHEROTHROMBOSIS? META-ANALYSIS OF RANDOMISED TRIALS. BRITISH MEDICAL JOURNAL 2006.

-MCGETTIGAN P, HENRY D. CARDIOVASCULAR RISK AND INHIBITION OF 7 CYCLOOXYGENASE: A SYSTEMATIC REVIEW OF THE OBSERVATIONAL STUDIES OF SELECTIVE AND NONSELECTIVE INHIBITORS OF CYCLOOXYGENASE 2. JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION 2006.

-PAULUS HE. THE LOCOMOTOR SYSTEM. IN RAKEL RE, BOPE ET. CONN'S CURRENT THERAPY. SAUNDERS 2003.

-RAWLINS MD, THOMPSON JW. PATHOGENESIS OF ADVERSE DRUG REACTIONS. IN: DAVIS, TEXTBOOK OF ADVERSE DRUG REACTIONS. OXFORD UNIVERSITY PRESS 1977.

-ROTH SH , SHAINHOUSE JZ. EFFICACY AND SAFETY OF A TOPICAL DICLOFENAC SOLUTION (PENNSAID) IN THE TREATMENT OF PRIMARY OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, VEHICLE-CONTROLLED CLINICAL TRIAL. ARCH INTERN MED 2004.

-SIMON LS, GRIERSON LM, NASEER Z, ET AL. EFFICACY AND SAFETY OF TOPICAL DICLOFENAC CONTAINING DIMETHYL SULFOXIDE (DMSO) COMPARED WITH THOSE OF TOPICAL PLACEBO, DMSO VEHICLE AND ORAL DICLOFENAC FOR KNEE OSTEOARTHRITIS. PAIN 2009.

-SOLL AH. GASTRIC, DUODENAL AND STRESS ULCER IN SLEISINGER M, FORDTRAN J EDITORS. GASTROINTESTINAL DISEASE PHILADELPHIA; WB SAUNDERS 1993.

-TRELLE S, REICHENBACH S, WANDEL S, ET AL. CARDIOVASCULAR SAFETY OF NON STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS: NETWORK META-ANALYSIS. BMJ 2011.

-VANE JR, BOTTING RM. MECHANISM OF ACTION OF ANTI-INFLAMMATORY DRUGS. SCANDINAVIAN JOURNAL OF RHEUMATOLOGY 1996.

-WALLACE JL. NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND GASTROENTEROPATHY: THE SECOND HUNDRED YEARS. GASTROENTEROLOGY 1997.

-WALSON PD. SYMPTOMATIC CARE PENDING DIAGNOSIS. IN RAKEL RE, BOPE ET. CONN'S CURRENT THERAPY. SAUNDERS 2005.

INTERNET

HTTP://WWW.AGENZIAFARMACO.GOV.IT

HTTP://WWW.EMA.EUROPA.EU

HTTP://WWW.FARMACOVIGILANZA.ORG