

EDIZIONI
MINERVA
MEDICA



Beniamino PALMIERI, Maria VADALÀ, Raffaele LUCÀ, Anna ASPIRO, Erio BARBIERI, Raffaele IMBROGNO,
Andrea GARELLI, Paolo MILAN, Giovanni LAZZARONI, Michele MELCHIONDA, Lucia PALMIERI

**DICLOFENAC LOW DOSE:
OBIETTIVO PARI EFFICACIA E PIÙ SICUREZZA**

VOL. 179-2020

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE

GAZZETTA MEDICA ITALIANA

ORIGINAL ARTICLE

Diclofenac low dose: obiettivo pari efficacia e più sicurezza

Beniamino PALMIERI^{1,2,3}, Maria VADALA^{1,2,3}*, Raffaele LUCÀ³, Anna ASPIRO³,
Erio BARBIERI^{3,4}, Raffaele IMBROGGNO^{3,5}, Andrea GARELLI^{3,6}, Paolo MILAN^{3,7},
Giovanni LAZZARONI^{3,8}, Michele MELCHIONDA^{3,9}, Lucia PALMIERI^{3,10}

¹Department of Surgical, Dental and Morphological Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy; ²Second Opinion Medical Consulting Network, Modena, Italy; ³Medico Cura Te Stesso Onlus, Modena, Italy; ⁴AVSL Modena, Modena, Italy; ⁵AVSL Modena, Sassuolo, Italy; ⁶Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Casilino Polyclinic, Rome, Italy; ⁷Medical Center, Noale, Venice, Italy; ⁸Medical Center, Borgo San Giacomo, Brescia, Italy; ⁹AVSL Modena, Rovarino, Italy; ¹⁰Nephrology, Dialysis and Transplantation Complex Structure, Polyclinic of Modena, Modena, Italy

*Corresponding author: Maria Vadala, Department of Surgical, Dental and Morphological Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy. E-mail: mary.vadala@gmail.com

RIASSUNTO

OBiettivo: I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) rappresentano ad oggi la categoria maggiormente in uso nel mondo, nonostante i frequenti effetti collaterali riscontrati a livello renale, nonché cardiovascolare e gastrointestinale. Lo scopo del nostro studio è stato la valutazione di efficacia di una nuova formulazione di diclofenac a basso dosaggio su soggetti che si sono rivolti spontaneamente al nostro Network del Secondo Parere (Second Opinion Medical Consulting Network), in quanto ricorrevano da lungo tempo ad utilizzo settimanale o quotidiano di FANS commercialmente disponibili, per infiammazione e dolore a varia eziologia, al fine ultimo di ridurre il rischio di effetti indesiderati, senza possibilità di indebolire il controllo della molecola sulla infiammazione e sul dolore.

METODI: La casistica includeva 500 individui, affetti da dolori cronici, di età compresa tra i 18 e i 95 anni, che facevano ad assumere 1-3 capsule molli di Fiectorgo® al giorno ad intervalli di 4-6 ore per una posologia massima totale di 37,5 mg/die, per non oltre 3 giorni consecutivi.

RISULTATI: In tutti i pazienti, è stata riscontrata una rapidità di azione con significativa riduzione del dolore, ottima tollerabilità ed assenza di effetti collaterali gravi.

CONCLUSIONI: I dati raccolti nella survey del Network del Secondo Parere confermano i benefici dell'utilizzo di una bassa dose di diclofenac. Ulteriori studi sono necessari al fine di raccogliere maggiori informazioni sull'utilizzo di tale formulazione, sui dati di sicurezza a lungo termine, sulla *satisfaction* dei pazienti e sulle percezioni dei medici curanti riguardo la efficacia di tale dosaggio.

ABSTRACT

LOW DOSE DICLOFENAC: SAFER AND MORE EFFECTIVE

BACKGROUND: The non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used despite the well-known cardiovascular, gastrointestinal and kidney side effects. Aim of the present study was to evaluate the safety and effectiveness of new low dosage (12.5 mg) diclofenac formula on patients referring to our Second Opinion Medical Consulting Network (Modena, Italy), because of different kinds of acute and chronic pain, unsuccessfully treated with long term full dosage NSAID use, with different administration schedules; the switch to low dose diclofenac was intended to reduce the risk of the side effects, achieving a good control of inflammation and pain.

METHODS: Five-hundred patients both sexes, aged between 18 and 95 years, at the same time affected by chronic pain, with periodic, regular use of anti-inflammatory drugs on the market turned to Second Opinion Medical Network. We visited and prescribed 1-3 soft gels of Fiectorgo® dose up to a maximum dosage of 37.5 mg/day for no more than 3 days. RESULTS: In this cohort of patients a very quick molecule bioavailability achieved meaning full pain relieve excellent tolerability and absence of severe side effects.

CONCLUSIONS: This spontaneous anecdotal Second Opinion clinical study confirms the effectiveness and benefits of low dose diclofenac administration. Further observations are needed about the safety of subcontinuous or continuous low dose schedule, the customers satisfaction and family doctor's awareness about the advantages of this new dose formulation in comparison with the higher concentration of NSAIDs molecules currently prescribed.

(Cite this article as: Palmieri B, Vadalà M, Lucà R, Aspro A, Barbieri E, Imbrogno R, et al. Diclofenac low dose: obiettivo pari efficacia e più sicurezza. Gazz Med Ital - Arch Sci Med 2020;179. DOI: 10.23736/S0393-3660.20.04452-6)

KEY WORDS: Diclofenac; Pain; Anti-inflammatory agents, non-steroidal.

I farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS)

uso nel mondo, trovando impiego in tutte le età della vita, la cui degradazione è prevalentemente epatica e per taluni (naprossene, ibuprofene) anche renale. Il loro effetto farmacologico si spiega attraverso la inibizione di cicloossigenasi (COX1 e COX2) con cui viene interrotta la trasformazione delle prostaglandine PGG2 e PGH2 a partire dall'acido arachidonico.² che tramite specifici isomeri tissutali si trasformerebbero in prostanoidei. Viene quindi in tal modo inibita la sintesi delle 5 principali classi dei prostanoidei, ad opera di isomerasi tessuto-specifici che modulano la infiammazione attraverso specifici recettori (Figura 1).¹ Sia i benefici terapeutici che gli eventi avversi dei FANS dipendono quindi dalla loro capacità (diversa da composto a composto) di inibire COX-1 e COX-2 (Figura 2). In particolare, il blocco di COX1 risulta particolarmente rischioso, mentre i FANS che inducono inibizione selettiva di COX2 paiono meglio tollerati.

Figura 1.—Dall'acido arachidonico ai prostanoidei. Modificato da Gangemi et al.¹

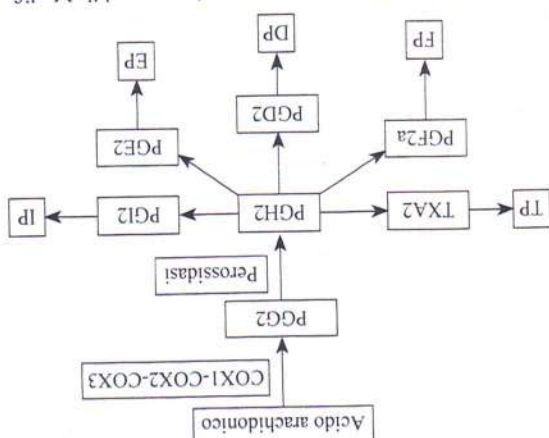
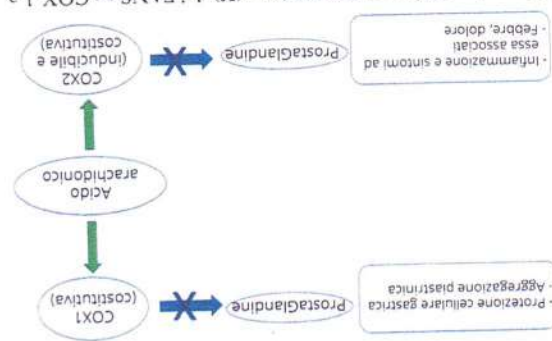


Figura 2.—Effetto dell'inibizione (X) dei FANS su COX-1 e COX-2. Modificato da Gangemi et al.¹



possono accusare effetti indesiderati a livello renale (insufficienza renale acuta o cronica, necrosi papillare, nefropatia interstiziale acuta, ipertensione, ritenzione di sodio e acqua), causati dalla soppressione dell'effetto protettivo che le prostaglandine hanno sul circolo renale in condizioni di ridotta volemia come antagone del effetto vasocostrittore delle catecolamine.²⁻⁴ Dei FANS sono inoltre noti i rischi di ordine cardiovascolare (infarto miocardico acuto e *strokes*), gastrointestinale (emorragie e perforazioni) e renale (insufficienza renale acuta e cronica).⁵

Gli studi osservazionali ci documentano infatti che ogni anno più di 100.000 pazienti vengono ricoverati per complicanze iatrogene da FANS all'apparato digestivo e che 16.500 pazienti muoiono a causa di questi effetti indesiderati.⁶⁻⁹ Tali fenomeni sono stati accertati essere dose/dipendenti, onde nel 2006 il Comitato di Sicurezza dell'EMA ha allertato prescrivitori e consumatori su tali eventi, valutando l'effettiva necessità di utilizzo e raccomandando l'uso dei FANS alla dose più bassa e per il più breve tempo possibile.¹⁰ Un modo razionale ed efficace per scegliere il farmaco e il suo utilizzo potrebbe essere quello di cercare, da parte del medico, di dare una risposta

TABELLA I.—Schema da utilizzare in caso di prescrizione/utilizzo di FANS.

Domande da porre al momento di prescrizione/consumo di FANS	
SI	NO
1. Il farmaco è necessario?	
2. I suoi sintomi/patologia sono indicati nel foglietto illustrativo?	
3. Ha provato alternative terapeutiche meno tossiche prima del FANS?	
4. Ha mai riscontrato effetti indesiderati con i FANS?	
5. Se sì, quali?	
6. Quale dose e modalità di somministrazione ha seguito?	
7. Cosa fare se la terapia risulta inefficace o mal tollerata?	

ne del composto e di un assorbimento facilitato lungo il tratto gastrointestinale (Figura 3, 4).

Un ulteriore prodotto di basso dosaggio e di ottima biodisponibilità e rapidità di azione anche inferiore a quello commercializzato e prodotto con la tecnologia SoluMatrix® è costituito non da polvere micronizzata ma da una fase solubile di diclofenac sotto forma di sale di epolamina: Flectorgo® della IBSA Farmaceutici Italia (Tabella II).

Il sale di epolamina del diclofenac ha una elevata solubilità in acqua, maggiore degli altri sali di diclofenac presenti sul mercato (sale sodico o sale potassico). La fase liquida in cui è contenuto il diclofenac epolamina (una soluzione ottimizzata di polietilenglicole, glicerolo ed acqua) permette di mantenere il principio attivo in soluzione.

La capsula altamente stabile e facilmente solubile è costituita da un guscio di gelatina, gli-

sta ad una serie di domande, poste nel momento in cui si prescrive un FANS (Tabella I).¹¹

Tale esigenza di sicurezza ha stimolato la ricerca farmaco-tecnologica a studiare e produrre nuovi approcci efficaci alla sintesi di FANS a basso dosaggio, ma di pari efficacia clinica, in considerazione del fatto che le posologie dei FANS registrate e commercializzate negli anni passati si riferivano a composti sintetizzati con materie prime ed eccipienti, tali da condizionare con la inerzia relativa alle caratteristiche molecolari del loro effetto "massa", la biodisponibilità e la farmacocinetica del principio attivo.

Ci si è quindi orientati allo utilizzo di aggregati molecolari ad alta diffusione e rapido assorbimento, con la finalità di intercettare la incalzante escalation del processo infiammatorio doloroso, in una fase precoce rispetto all'acme flogistica, con dosi relativamente minori, proprio grazie alla precocità e rapidità dello intervento farmacologico.

Negli Stati Uniti, il primo prodotto ispirato a questa strategia terapeutica è stato configurato secondo la tecnologia SoluMatrix® (Zorvolex™, Zyla Life Sciences, USA) che consente di ridurre il volume delle particelle dell'ingrediente farmacologicamente attivo fino a dimensioni di 200-800 nm aumentando il rapporto superficie-massa con la conseguenza di una più rapida dissolu-

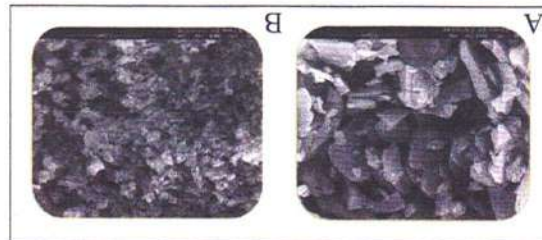


Figura 3.—A) Principio attivo secondo tecnologia API; B) principio attivo secondo tecnologia SoluMatrix®.

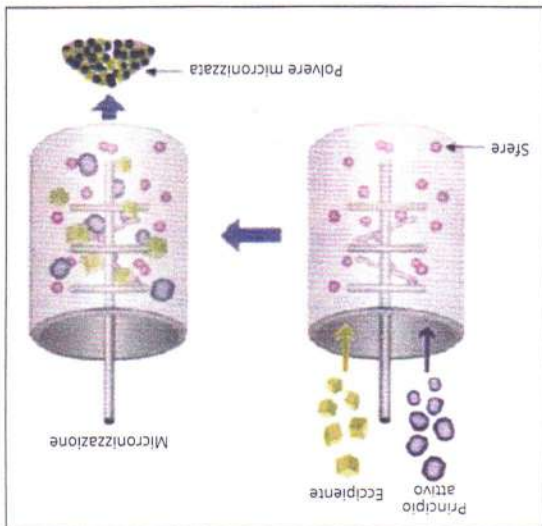


Figura 4.—Tecnologia SoluMatrix® (Zorvolex™, Zyla Life Sciences, USA).

colta dati tramite consenso informato. bassa dose e che avevano acconsentito alla raccolta dati tramite consenso informato. assunto la nuova formulazione di diclofenac a inclusi soggetti che negli ultimi 6 mesi avevano utilizzato lungo datante. Nella indagine sono stati con il ricorso a formule diverse di FANS con un andamento acuto/cronico, affrontati in passato ad agnizione dei curanti che soffrivano di dolori ad venienti da altre istituzioni o ambulatori su se- zienti a noi rivolti spontaneamente oppure pro- Per questa survey sono stati selezionati pa- conseguito.

indicazioni di cura e la efficacia del trattamento pubblicazioni circa la appropriatazza delle nuove con il medesimo principio attivo per ricavarne esaminati i casi clinici trattati aneddoticamente Semestralmente vengono retrospettivamente o terapeutica ed un giudizio consuntivo.

che non sono adeguatamente curate e per le quali si rende necessaria una rivalutazione diagnostica modo da raccogliere e pubblicare dati su malattie vista telefonica o regolari visite di controllo; in vengono periodicamente monitorizzati con inter- revole nel vissuto di malattia dei pazienti. Essi o consentire comunque una progressione favo- esistenti in grado di migliorare la qualità di vita richiama anche principi attivi e composti già erboristiche, nutraceutiche per raccogliere con- Per tale ragione, lo staff di ricercatori del Se- inoddisfacenti delle terapie cui sono sottoposti. allo scopo di correggere o migliorare i risultati ificato ai pazienti che richiedono un consulto centralizzata offre un parere il più possibile qua- po di specialisti referenti che vengono di volta volta consultati in tempo reale da una regia Il Secondo Parere tramite un complesso grup-

Formulazione	Dosaggio	Solubilità	Permeabilità	Stabilità	Brevettato
Zorvolex™	Capsule con polvere micronizzata	Bassa, essendo polvere	Media	Media	SI
Flectorgo®	Capsule molli con formulazione liquida	12,5 e 25 mg (basso dosaggio)	Bassa, accelerata dalla fase solubile	Alta	SI
					Alta, presenza di idrossipropilclodestirina (HPBCD)

TABELLA II.—Differenze e analogie tra Zorvolex™ e Flectorgo®.



Figura 5.—Vantaggi delle capsule molli di Flectorgo® (IBSA Farmaceutici Italia).

E' stata condotta una survey per raccogliere dati su soggetti che ricorrevano da lungo tempo (mesi o anni) ad utilizzo settimanale o quotidiano di FANS commercialmente disponibili, per infiam- mazione e dolore a varia eziologia e che avevano accettato la proposta di utilizzare la nuova for- mulazione di diclofenac a basso dosaggio per ri- durre il rischio di effetti indesiderati, senza pos- sibilmente indebolire il controllo della molecola sulla infiammazione e sul dolore.

Materiali e metodi

Le matrici ciclodestirine favoriscono a loro volta la diffusione del farmaco nel dissolvimento dello involucro, consentendo al principio attivo di rag- giungere concentrazioni ematiche attive nel giro di 15-20 minuti, ed agendo sul processo flogisti- co fin dalle sue fasi iniziali.¹² Il prodotto, presen- te in commercio con la posologia di 12,5 mg e 25 mg, ha riscosso la nostra attenzione proprio in funzione della ipotesi che una riduzione del dosaggio possa consentire una diminuzione pro- porzionale degli effetti collaterali (Figura 5).

da maggio a dicembre 2019.

Lo studio si è svolto attraverso 5 medici del Network del Secondo Parere nel periodo che va

di coumadin per fibrillazione atriale, valvulopatia di assunzione del composto durante l'uso cronico ne il ricorso ad oppiacei. Molto apprezzata anche la co-

Nelle nevralgie ricorrenti zoosteriane la co-

Nel dolore da endometriosi, il farmaco es-

Dal confronto poi tra i vari gruppi di patologia

quenza di stimoli minuzionali notturni.

Inoltre, il 30% dei pazienti assumeva il pro-

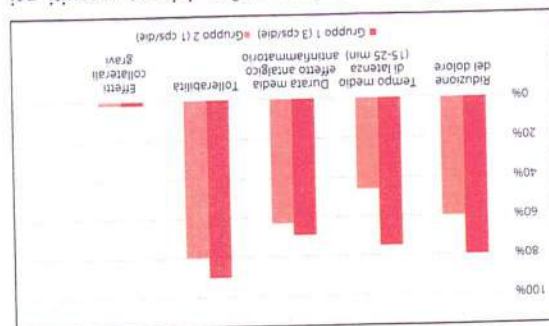
In particolare, il raffronto storico con le tera-

Eventuali effetti collaterali

I risultati sono stati suddivisi per raggrupp-

(N.=200) ha assunto 1 capsula al bisogno (grup-

Figura 6.—Rappresentazione grafica dei test eseguiti nei



La stabilità al prodotto confezionato, ha una liquefazione rapidissima una volta assunta la capsula. Proprio in virtù di questa complessa sinergia di elementi diretti a massimizzare la velocità della attivazione terapeutica, è possibile che una bassa dose di farmaco sia sufficiente ad intercettare ed abbattere tempestivamente dolore e infiammazione prima del raggiungimento della "esplosione" massima di citochine infiammatorie.

Tale approccio consente di spegnere precocemente il focolaio o comunque di controllare l'evoluzione riprendendo l'assunzione di basse dosi e, moderando anche l'effetto distruttivo della flogosi acuta su cartilagini e tessuti di sostegno.¹²

Al di là di questa caratteristica farmacocinetica del composto in esame, è il caso di sottolineare anche il ruolo che la filosofia low dose riveste nel neutralizzare o ridurre al minimo la incidenza di eventi avversi severi, che specialmente l'uso cronico dei FANS comporta.

Siamo impegnati a sorvegliare la eventuale comparsa tardiva di danno renale in casi di somministrazione spontanea *long run*, ma è ragionevole ritenere che un quarto di dose richieda un cumulo assai maggiore di farmaco assunto per scatenare tale insufficienza di organo. Nei casi fino ad ora esaminati, la creatinina ematica non ha subito alterazioni di rilievo anche in soggetti molto anziani con valori aumentati tra 1,5-1,8 mg %.

Limiti dello studio

Non abbiamo ad oggi elementi di *follow-up* a lungo termine consistenti per confermare i lievementi di SAFETY che emergono da questi primi mesi di disponibilità commerciale del farmaco.

Conclusioni

In conclusione, i dati raccolti nella survey del Network del Secondo Parete confermano i benefici dell'utilizzo di una bassa dose di diclofenac. Ulteriori studi sono necessari per raccogliere maggiori informazioni sull'utilizzo della bassa dose di diclofenac, sui dati di sicurezza a lungo termine, sulla soddisfazione dei pazienti e sulle percezioni dei medici curanti sull'utilizzo di questa dose.

Il delicato bilancio dei parametri coagulativi, tie o cardio-valvole biologiche senza modificare quanto alla tollerabilità il nostro studio osservazionale ci ha conferito dati estremamente confortanti: il basso dosaggio unito a rapido assorbimento gastrico o gastroduodenale è risultato molto ben tollerato, e non si sono osservati ad oggi anche negli accertamenti successivi al *follow-up* telefonico reazioni gastroesofagiche rilevanti né emorragie, né intolleranze, anche in coloro che ricorrevano all'uso prolungato (non da noi consigliato, ma spontaneo) per qualche settimana consecutiva.

In particolare, l'apparato gastroenterico, primo bersaglio degli effetti collaterali della molecola di diclofenac, ha mostrato ottima tollerabilità anche in soggetti con reflusso gastrico medio-severo in trattamento o meno con inibitori di pompa e antiacidi: non denunciati sintomi da recrudescenze ulcerose, gastroduodenali né reazioni a carico della motilità del colon anche in soggetti affetti da screzi di IBD.

Un paio di segnalazioni di modesta piroli nella prima ora dopo l'assunzione non hanno richiesto supplementi di inibitori di pompa o antiacidi-tampone, ma semplicemente un aumentato apporto idrico o una tazzina di latte. Un solo caso di prurito sine materia per una probabile intolleranza in paziente con alterata permeabilità intestinale che non ha comportato la interruzione del farmaco, ma una integrazione di breve durata con antistaminico orale (Zirtec 1 cp la sera per tre sere) fino alla scomparsa del fenomeno.

Discussione

I risultati sulla rapidità d'azione di questo studio confermano la ipotesi di lavoro esposta in premessa.

Il composto su cui sono stati raccolti i dati è in assoluto quello a più basso dosaggio esistente in commercio anche rispetto al prodotto Zorvo-lexTM, da cui si differenzia per la presenza in soluzione di un sale altamente solubile di diclofenac che rende quasi "istantanea" la biodisponibilità del principio attivo. Infatti, diclofenac si trova già in fase liquida e, raggiunge rapidamente la circolazione sanguigna, una volta dissolto il guscio della capsula molle che, pur garantendo un'eleva-

Referenze

1. Gangemi G., Valletta E. Tenere a mente il danno renale. Focus farmacovigilanza 2015;86:5-6.
2. Hariforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. J Pharm Pharm Sci 2013;16:821-47.
3. Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. Rheumatol Int 2012;32:1491-502.
4. Saif MWI, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. Expert Opin Drug Saf 2009;8:669-81.
5. Misurac JM, Knoderer CA, Leiser JD, Naltescu C, Wilson AC, Andreoli SP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are an important cause of acute kidney injury in children. J Pediatr 2013;162:1153-9, 1159.e1.
6. Davis A, Robson J. The dangers of NSAIDs: look both ways. Br J Gen Pract 2016;66:172-3.
7. Cryer B. NSAID-associated GI mortality: the rise and fall of NSAID-associated GI mortality. Am J Gastroenterol 2005;100:1694-5.
8. Sondergaard KB, Gislason G. NSAIDs and cardiac arrest: MA: Arthritis and Rheumatology. Epub ahead of print. rheumatology meeting; 2018 Oct 19-24; Chicago, IL, USA. Boston, MA: Arthritis and Rheumatology. Epub ahead of print.
9. Gunter BR, Butler KA, Wallace RL, Smith SM, Hariforoosh S. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. J Clin Pharm Ther 2017;42:27-38.
10. Public CHMP assessment report for medical products containing non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). European Medicines Agency; 2006 [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/reference/public-chmp-assessment-report-medical-products-containing-non-selective-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-2006.pdf> [cited 2020, Jul 18].
11. Del Favero A, Acciarini A, Dionisi S. L'impegno razionale dei farmaci antinfiammatori non steroidei. Informazione sui farmaci, 2001 [Internet]. Available from: <http://www.informazionisuifarmaci.it/impiego-razionale-dei-farmaci-antinfiammatori-non-steroidi/> [cited 2020, Jul 18].
12. Ianniti T, Wong C, Laurino C, Vadalà M, Morales-Medina JC, McDermott MF, et al. Diclofenac low concentration promotes an anti-inflammatory profile in knee arthritis synovial fluid. Proceedings of the American College of Rheumatology meeting; 2018 Oct 19-24; Chicago, IL, USA. Boston, MA: Arthritis and Rheumatology. Epub ahead of print.

Conflicts of interest.—The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

Authors' contributions.—Beniamino Palmieri has given substantial contribution to the conception and design of the manuscript, patients recruitment and monitoring of treatments, Maria Vadalà to writing, data analysis and monitoring of treatment, Anna Aspiro to patients recruitment and discussion, Lucia Palmieri to patients recruitment and monitoring of treatment, Andrea Garelli to statistical analysis. All authors read and approved the final version of the manuscript.

History.—Manuscript accepted: July 21, 2020. - Manuscript received: June 4, 2020.