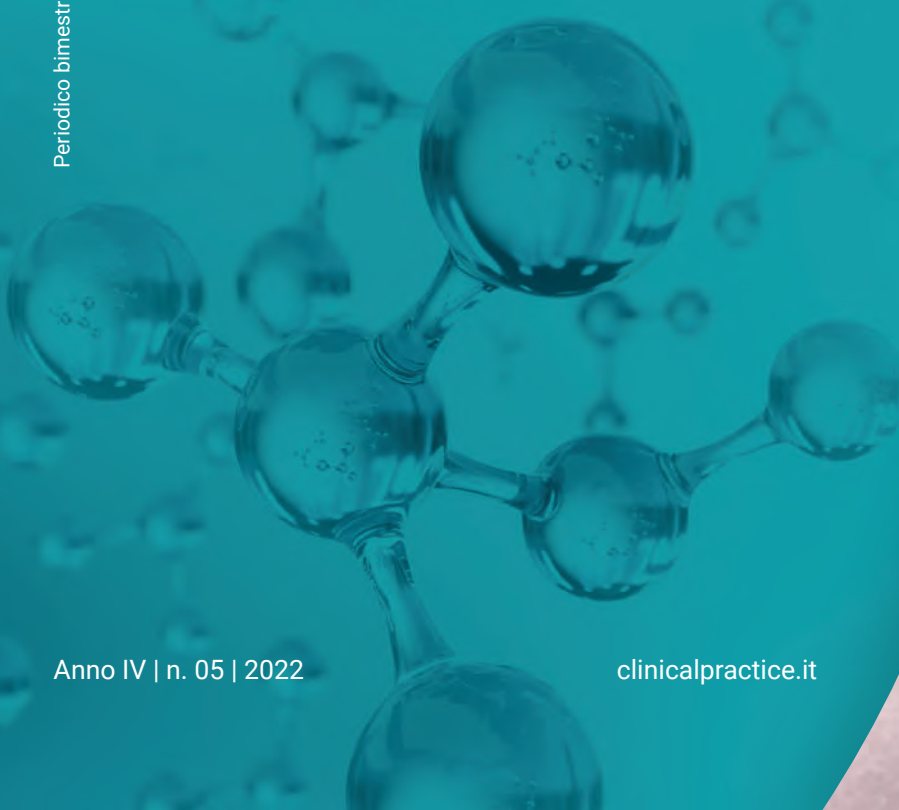
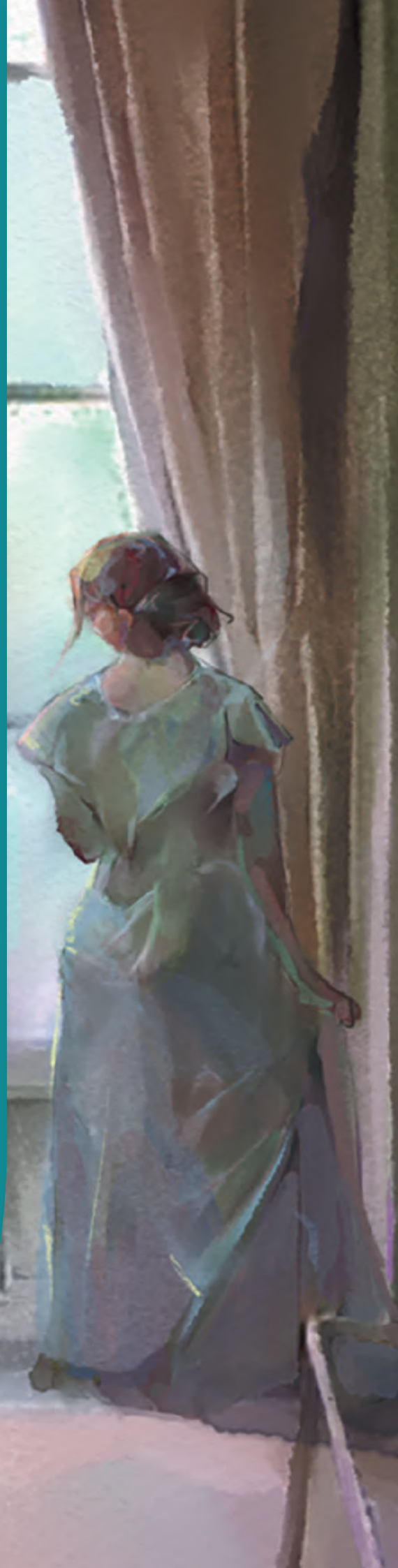


Utilizzo dei FANS nelle infezioni virali respiratorie, incluso COVID-19 Focus su ketoprofene sale di lisina

Francesco Scaglione

Responsabile del Centro Antiveleni
e Farmacologia Clinica
dell'Ospedale Niguarda di Milano,
Professore Ordinario di Farmacologia,
Università degli Studi di Milano



Utilizzo dei FANS nelle infezioni virali respiratorie, incluso COVID-19 Focus su ketoprofene sale di lisina

Francesco Scaglione

Responsabile del Centro Antiveneni e Farmacologia Clinica dell'Ospedale Niguarda di Milano,
Professore Ordinario di Farmacologia, Università degli Studi di Milano

Il mondo è attualmente colpito dalla diffusione della pandemia dovuta al virus SARS-CoV-2 che causa la ormai nota sindrome respiratoria acuta grave, definita come COVID-19. Numerosi sforzi sono stati messi in atto per superare la morbilità e la mortalità causate da questo nuovo virus. Tuttavia, questi sforzi sono stati ostacolati dalla mancanza di conoscenza del virus SARS-CoV-2, in particolare per quanto riguarda la virulenza, i fattori di rischio individuali, per definire il trattamento appropriato. Nonostante ciò, è sorprendente come in un tempo relativamente breve siano stati approntati numerosi trattamenti efficaci, che vanno dalla prevenzione con i vaccini, ai trattamenti indiretti, come gli anticorpi monoclonali, fino ad arrivare a trattamenti diretti, come i nuovi antivirali.

È ormai chiaro che la malattia inizia in modo paucisintomatico e, in alcuni casi, può arrivare a livelli potenzialmente letali; è, altrettanto chiaro, che l'aumento dell'incidenza di casi potenzialmente letali causati da SARS-CoV-2 sono, almeno in parte, la conseguenza di una "tempesta di citochine".

In questa breve revisione, ci focalizzeremo sui trattamenti della fase iniziale della sindrome COVID-19 e, in particolare, sul ruolo dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) nella terapia precoce.

Bisogna ricordare che i FANS hanno avuto fortune alterne nella terapia del COVID-19. Le preoccupazioni sono emerse dopo che il Ministero della Salute francese ha emesso un parere, il 14 marzo 2020, per evitare l'uso di FANS, in particolare ibuprofene, per trattare i sintomi del COVID-19.¹ Ciò

ha innescato un grande dibattito all'interno della comunità scientifica molto amplificato all'interno dei *social* e dei *media*, ulteriormente propagato dall'evidenza che l'ibuprofene sembra essere associato ad una sovraregolazione di ACE2,² il recettore dove SARS-CoV-2 si aggancia, aumentando potenzialmente la suscettibilità al virus. Questo ha determinato un aumento dell'uso di paracetamolo causando una carenza globale,³ lasciando ai medici delle cure primarie una scelta limitata per i trattamenti sintomatici.

Il problema si è ridimensionato in breve tempo con il comunicato emesso dal Comitato per la sicurezza dei farmaci dell'EMA (PRAC), il 18 marzo del 2020, a seguito della revisione sulla sicurezza avviata l'anno precedente sui medicinali antinfiammatori non steroidei, nel quale si sostiene, in linea con le Linee Guida terapeutiche nazionali dell'UE, che non vi sono elementi clinici per non utilizzare i FANS nei pazienti con COVID.⁴

FANS e infezioni virali

I FANS agiscono attraverso l'inibizione degli enzimi della cicloossigenasi (COX), che catalizzano la conversione in due fasi dell'acido arachidonico in trombossano, prostaglandine e prostaciline.¹ Attualmente, sono riconosciuti due tipi di COX: COX-1, costitutivamente espressa nell'organismo e coinvolta nelle funzioni omeostatiche, comprese quelle relative alla protezione della mucosa gastrointestinale, alla funzione renale e alle piastrine; COX-2, che viene espressa

durante una risposta infiammatoria e in cui vengono prodotti mitogeni e citochine.

I FANS, oltre alla loro azione antalgica e antipiretica, potrebbero avere un ruolo importante nel contrastare l'isoforma COX-2, enzima importante coinvolto in numerosi processi fisiologici e patologici.

In particolare, nelle infezioni virali COX-2 svolge un ruolo critico, tramite la regolazione dei livelli di espressione di molte proteine sieriche,⁵ giocando un ruolo importante nella polmonite alveolare, interstiziale di origine virale e nell'infiammazione sistemica. È stato dimostrato che COX-2 ha un effetto importante sulle citochine pro-infiammatorie e la sua inibizione non attenua la risposta immunitaria contro le malattie virali.

Esiste una vasta letteratura che dimostra che nelle infezioni virali e, in particolare, nell'influenza, esiste una iperespressione di COX-2 e che l'utilizzo di FANS porta benefici clinici.⁶⁻⁹ In particolare, per quanto riguarda i coronavirus, è stato dimostrato che nella sindrome respiratoria acuta grave (SARS) le proteine S e N del nucleocapside virale inducono COX-2 nelle cellule dei mammiferi.^{10,11} Questo rappresenta un punto cardine per indurre successive cascate infiammatorie intracellulari che esitano in cascate intercellulari. L'inibizione di COX da parte dei FANS porta a benefici, sia per la riduzione dei sintomi sia per la progressione della malattia. Tuttavia, sembra che l'inibizione della COX-2 sia più rilevante rispetto all'inibizione della COX-1.^{12,13}

L'inibizione farmacologica della COX-2 da parte dei FANS diminuisce i livelli di TNF- α , G-CSF e IL-6 senza un aumento significativo dei titoli virali nel liquido di lavaggio broncoalveolare nei topi con infezione da influenza A.^{14,15}

Molti di questi effetti critici legati all'iperespressione di COX-2 potrebbero essere controllati dai FANS. Questi passaggi fisiopatologici potrebbero essere particolarmente importanti nella progressione della malattia dallo stadio 1 allo stadio 2, durante il quale molti pazienti possono essere trattati in regime ambulatoriale, impedendo la progressione infiammatoria delle infezioni virali.

Fatta questa premessa legata al ruolo che i FANS potrebbero avere nelle infezioni virali per il loro meccanismo d'azione, si vuole approfondire alcuni aspetti legati al ketoprofene, farmaco di largo impiego che possiede alcune caratteristiche utili per un possibile impiego nel COVID-19.

Ketoprofene

Il ketoprofene, dal punto di vista chimico, appartiene al gruppo dei derivati dell'acido 2-arilpropionico (2-APA) (**Figura 1**) ed è uno dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) più comunemente usati. Il farmaco possiede tutte le pro-

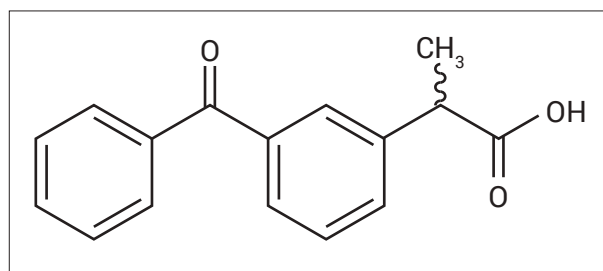


Figura 1. Struttura chimica di ketoprofene.

prietà analgesiche, antinfiammatorie e antipiretiche tipiche della classe.

In particolare, la salificazione del ketoprofene con l'amminoacido lisina ha consentito un miglioramento delle caratteristiche della molecola.¹⁶ Ketoprofene sale di lisina (KLS) ha, infatti, una solubilità maggiore rispetto al ketoprofene acido; questa caratteristica facilita un più rapido e completo assorbimento del principio attivo, con un'elevata concentrazione sierica di picco raggiunta dopo 15 minuti dalla somministrazione orale di KLS, rispetto a 60 minuti dopo la somministrazione di ketoprofene.^{17,18} Il rapido assorbimento del KLS si traduce in una più rapida attività farmacologica, con un'attività analgesica osservata in meno di 30 minuti dopo la prima somministrazione orale, in modalità statisticamente significativa rispetto al placebo.¹⁹

Basi razionali per l'impiego di ketoprofene sale di lisina nel COVID-19

Attività antinfiammatoria, antalgica ed antipiretica

L'attività antalgica ed antipiretica del ketoprofene è ampiamente nota.^{20,21} Il ketoprofene ha dimostrato, in molteplici studi clinici, di avere il più alto rapporto tra effetto antinfiammatorio ed effetto analgesico risultando, tra i FANS non selettivi, il più potente (**Figura 2**).^{22,23}

Un altro aspetto interessante di questa molecola, il ketoprofene, è la capacità di inibire l'aggregazione piastrinica e la produzione di trombossano B(2), che è sovrapponibile a quella ottenuta dall'aspirina.²⁴ Questo effetto è di particolare importanza nell'ambito del COVID-19, in particolare perché è stato ampiamente dimostrato che, durante la tempesta citochinica, l'endotelio dei vasi sanguigni si attiva, riducendo la produzione di prostaciline e ossido nitrico, due importanti fattori antiaggreganti; in questa fase, vengono rilasciate nel flusso sanguigno microvescicole con elevato potenziale protrombotico, portando ad un aumento dell'aggregazione piastrinica, con formazione di microaggregati che possono ostruire il microcircolo polmonare.

La capacità antiaggregante di un FANS nelle fasi precoci

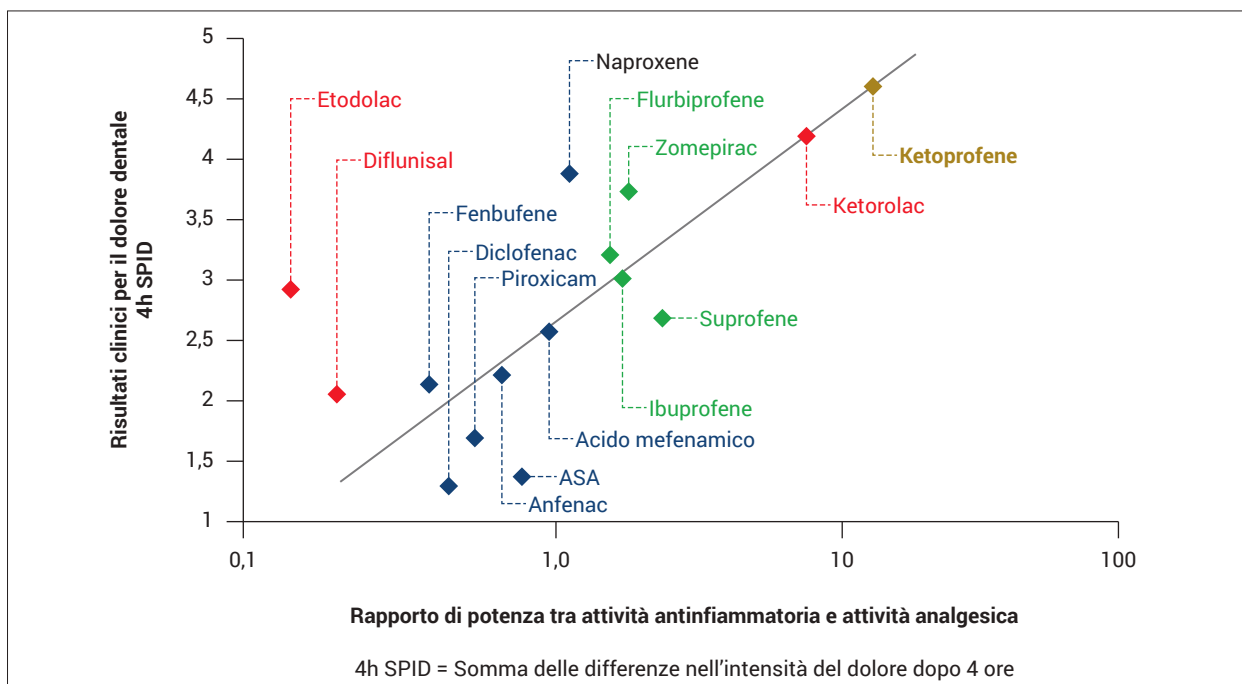


Figura 2. L'efficacia clinica analgesica, in un modello di dolore dentale, a confronto con l'attività antinfiammatoria di differenti FANS. Mettendo in relazione l'efficacia con il rapporto tra effetto antinfiammatorio ed effetto analgesico, il ketoprofene è risultato il migliore rispetto a tutti gli altri FANS con cui è stato confrontato. Questi dati sono stati confermati da una metanalisi condotta su 13 studi controllati randomizzati. Gli autori hanno scoperto che l'efficacia del ketoprofene nel dare sollievo in caso di dolore da moderato a grave è significativamente maggiore rispetto a quella dell'ibuprofene e/o del diclofenac.²²

della malattia, pertanto, risulta essere di particolare importanza clinica, in particolare, nella progressione della patologia e va considerata come uno dei fattori potenzialmente differenzianti nella scelta del FANS. Questo effetto, infatti, non è comune a tutti i FANS: ad esempio, ibuprofene ha un effetto antiaggregante piastrinico basso o, addirittura, trascurabile.²⁵

Come sottolineato, l'effetto primario dei FANS nel contrastare l'infiammazione dovuta alle infezioni virali, si esercita attraverso l'inibizione della COX-2. Il paradigma attuale è che la COX-2 è indotta dalle citochine che si liberano, in seguito all'infezione virale.^{26,27}

La COX-2, una volta indotta, guida e mantiene la cascata proinfiammatoria attraverso un complesso ciclo di *feedback* positivo durante l'infezione virale.²⁸ L'impiego di FANS COX-2 inibitori ha mostrato di ridurre la cascata infiammatoria, sia in altre infezioni virali respiratorie sia nel COVID-19.²⁹⁻³¹

Ketoprofene è un FANS non selettivo con un'elevata attività sulla COX-2, che è tra le più potenti tra i FANS utilizzati nel COVID-19 (**Tabella 1**); questo elemento è una base farmacologica importante per un possibile razionale di impiego di ketoprofene nel COVID-19. Inoltre, dalla **Tabella 1** emerge che, oltre alla potente azione su COX-2, ketoprofene ha

Tabella 1. Concentrazione di alcuni FANS (IC50) che ha inibito il 50% dell'attività della ciclossigenasi (COX) nel sangue.³⁹

FANS	COX-2 IC50 µM sangue	COX-1 IC50 µM sangue
Nimesulide	0.18	10.48
Indometacina	0.37	0.21
Ketoprofene	0.88	0.11
Ibuprofene	9.90	5.90
Aspirina	13.88	4.45
Naproxene	28.19	32.01

una buona azione su COX-1. Elemento chiave nell'approccio farmacologico è il buon bilanciamento di azione su COX-1 e COX-2, in grado di ridurre il rischio trombotico. In particolare, è noto che gli inibitori altamente selettivi della COX-2 (noti anche come coxib) sono stati associati al maggior rischio di effetti vascolari avversi³² e, inoltre, mancano di un equilibrio di inibizione tra le due isoforme di COX.

È importante anche ricordare che il ketoprofene si distribuisce rapidamente e prontamente in tutti i tessuti, incluso il sistema nervoso centrale, superando la barriera ematoen-

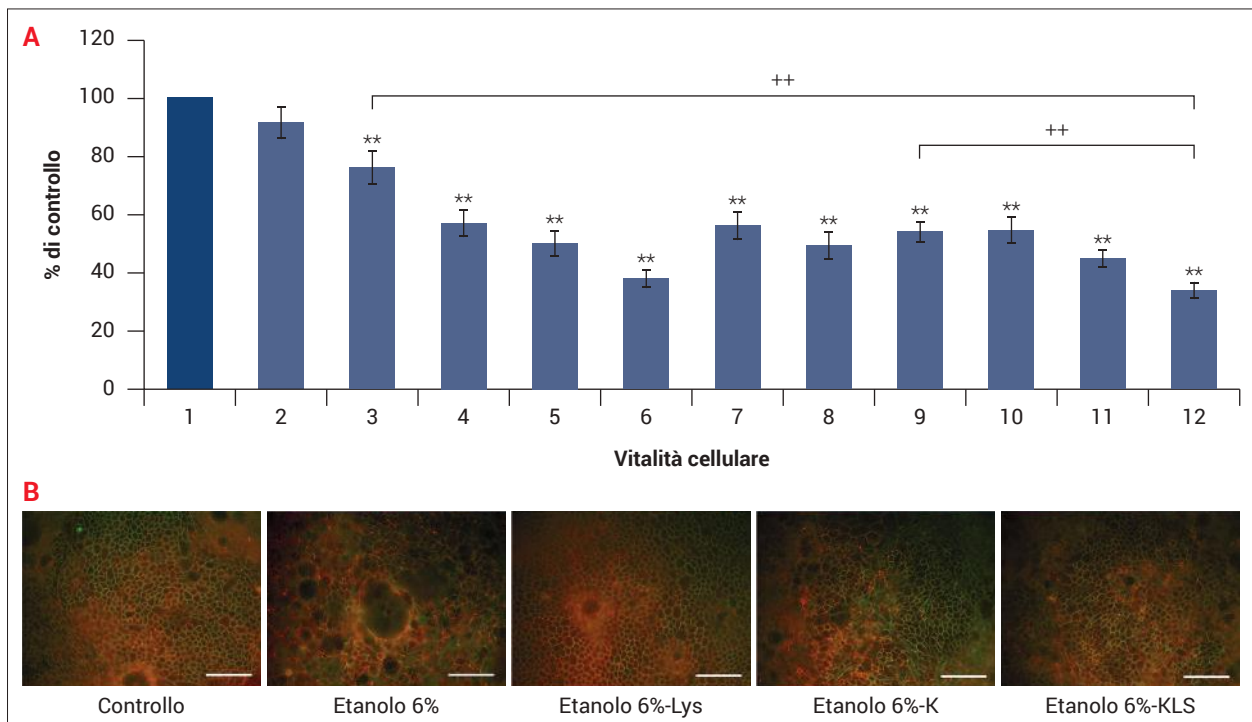


Figura 3. (A) L'effetto protettivo di KLS sull'epitelio gastrico su cellule NCI-N87 trattate con etanolo al 6% per 72 ore. In figura viene riportato l'effetto dell'etanolo somministrato da solo o in combinazione con 250 mM di ketoprofene (K) o ketoprofene sale di lisina (KLS). Il trattamento con K si traduce in una significativa diminuzione della vitalità cellulare dipendente dal tempo alla concentrazione di etanolo del 6% utilizzata, mentre il trattamento con KLS è risultato protettivo dopo 72 ore di incubazione rispetto all'etanolo. L'effetto protettivo della L-lisina sull'epitelio gastrico potrebbe spiegare la minore gastrotossicità del KLS, rispetto a K.

1: cellule di controllo; 2: cellule trattate con lisina; 3: cellule trattate con etanolo; 4: cellule trattate con etanolo e lisina; 5: etanolo e ketoprofene 24 h; 6: etanolo e ketoprofene 48 ore; 7: etanolo e ketoprofene 72 ore; 8: etanolo e KLS 24 ore; 9: etanolo e KLS 48 ore; 10 etanolo e KLS 72 ore. ** P<0,001.⁴⁰

(B) KLS protegge la morfologia cellulare e l'integrità delle giunzioni delle cellule dell'epitelio gastrico. Adesione e integrità cellulare valutata attraverso saggi di immunofluorescenza per E-caderina, marcatore delle giunzioni aderenti (verde), e ZO-1, marcatore di giunzioni strette (rosso) in monostrati della linea cellulare epiteliale gastrica umana NCI-N87, in seguito al trattamento rispettivamente con etanolo, etanolo/L-lisina, etanolo/K ed etanolo/KLS per 72 ore. Le cellule trattate con etanolo hanno riportato un evidente danneggiamento della membrana che risulta in una perdita delle giunzioni strette. Il trattamento con L-lisina assicura la protezione della morfologia cellulare e l'integrità delle giunzioni. In accordo con questa evidenza, le cellule trattate con etanolo e ketoprofene base appaiono gravemente danneggiate con perdita dell'integrità tissutale, mentre le cellule trattate con etanolo e KLS vengono preservate dal danno da etanolo.⁴⁰

cefalica in 15 minuti, grazie al suo alto livello di liposolubilità.^{33,34} Le caratteristiche di liposolubilità del ketoprofene gli consentono di entrare anche nel tessuto adiposo. Questo dato assume una certa importanza nel COVID-19; infatti, è stato recentemente dimostrato che il tessuto adiposo è sede di invasione da parte del virus SARS-CoV-2, ma ancora più importante è fonte di attività proinfiammatoria.³⁵ In base a questo dato e da quanto citato sopra, esiste un forte razionale per ipotizzare che il ketoprofene abbia un'elevata attività nel prevenire la progressione delle malattie virali respiratorie e, in ogni caso, almeno pari ai FANS proposti o utilizzati nel COVID-19, inclusi quelli selettivi sulla COX-2.³⁶⁻³⁸

Appare interessante, a questo punto, riportare alcune note sulla tollerabilità del ketoprofene.

Tollerabilità gastrica

È noto che l'effetto lesivo dei FANS sulla mucosa gastrica è legato alla loro capacità di inibire la COX-1. Il ketoprofene base è diverso dal ketoprofene sale di lisina (KLS), sia in termini farmacocinetici sia in termini di tollerabilità gastrica. Infatti, il KLS, oltre a migliorare la farmacocinetica del ketoprofene, offre vantaggi a livello della mucosa gastrica. La presenza di L-lisina in KLS determina un effetto meno dannoso del farmaco sullo strato della mucosa gastrica; è stato ampiamente dimostrato che la lisina contrasta il danno sulla mucosa gastrica, indotto sia dall'etanolo sia dai FANS, regolando le proteine gastroprotettive (Figura 3).⁴⁰ Questo meccanismo è alla base della ridotta gastrotossicità segnalata di KLS, rispetto alla forma non salificata del farmaco, come pure verso altri FANS.⁴¹ In un recente studio *in*

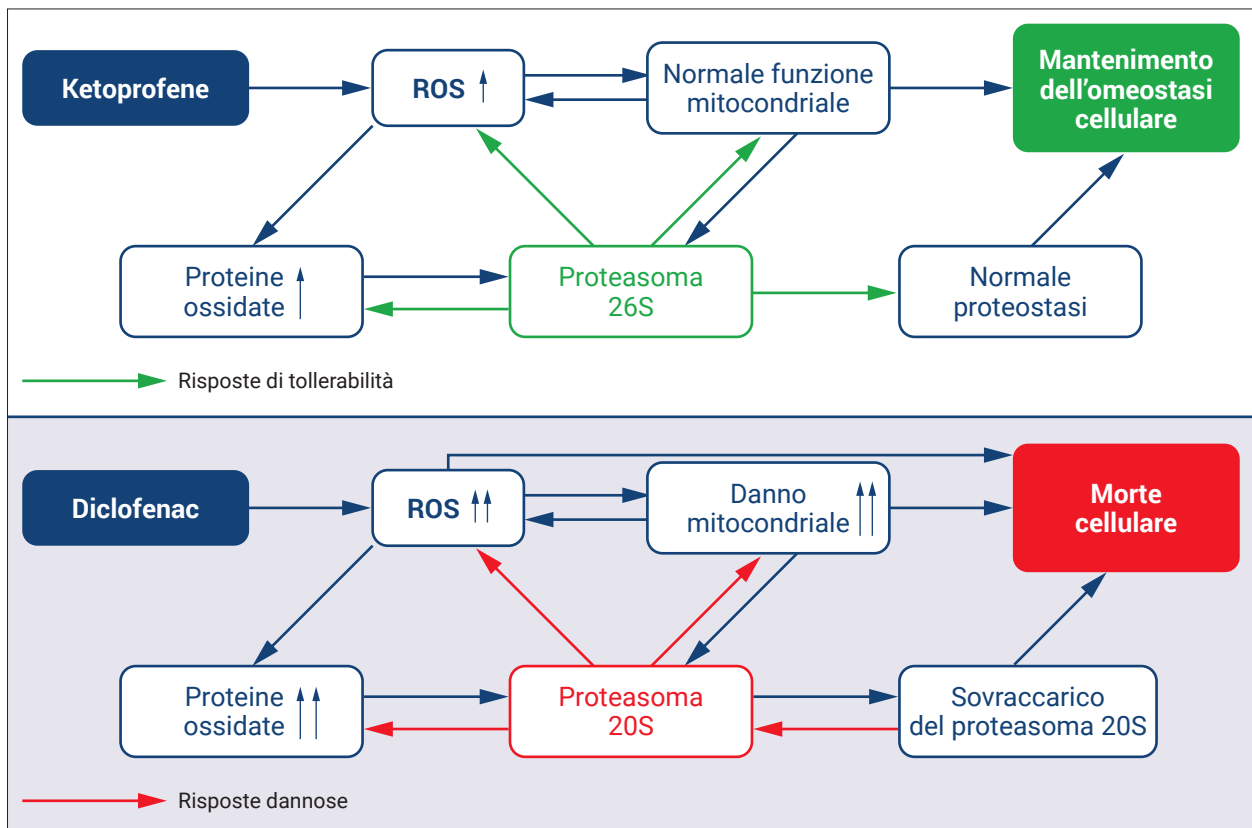


Figura 4. Rappresentazione schematica del meccanismo proposto rispettivamente per ketoprofene e diclofenac nei cardiomiociti umani. Il ketoprofene non ha influenzato la vitalità cellulare, mentre diclofenac induce morte cellulare per apoptosi. Il meccanismo probabilmente è legato all'effetto dei due farmaci sui mitocondri. Ketoprofene non aumenta i ROS mitocondriali, ma diminuisce leggermente il potenziale di membrana mitocondriale (MMP), senza influenzare il numero dei mitocondri. Al contrario, diclofenac aumenta i ROS mitocondriali, riducendo il numero dei mitocondri e il MMP in maniera drastica. A causa dell'elevato stress indotto da ROS, vi è un sovraccarico del proteasoma 20s. Le cellule trattate con diclofenac non sono in grado di innescare una risposta citoprotettiva, favorendo così la probabilità di morte cellulare per apoptosi. Quando, invece, i cardiomiociti umani vengono esposti a ketoprofene, questi sono in grado di tollerare bene lo stress e, pertanto, sono in grado di preservare l'attività proteolitica del proteasoma.⁴⁷

in vitro di confronto, infatti, è stato dimostrato che ibuprofene risulta significativamente più dannoso sulla mucosa gastrica, rispetto a ketoprofene acido; inoltre, l'aggiunta di lisina al ketoprofene dimostra un significativo effetto gastroprotettivo, mentre l'arginina associata a ibuprofene è risultata inefficace nel contrastare il danno indotto da etanolo.⁴¹

Tollerabilità cardiovascolare

Con l'avvento dei FANS selettivi sulla COX-2, è emerso il rischio di eventi avversi a livello cardiovascolare; in seguito, vari studi hanno evidenziato che tale rischio era presente anche in FANS non selettivi.⁴²⁻⁴⁴ Per quanto riguarda il ketoprofene, oggetto della nostra trattazione, diversi studi e metanalisi, compreso lo studio S.O.S. (*Safety of NSAIDs*), uno dei più grandi studi effettuati a livello internazionale sulla tollerabilità dei FANS, commissionato da EMA che ha coinvolto 8,9 milioni di pazienti trattati con FANS, hanno evidenziato che il farmaco non produce effetti

negativi a livello cardiovascolare, mostrando un profilo di tollerabilità migliore rispetto a molti altri FANS di uso comune.^{45,46} A questo proposito, un recente studio, applicando un modello molto elegante, supporta l'ipotesi che i cardiomiociti umani esposti al ketoprofene non mostrano segni di sofferenza; al contrario, l'esposizione al diclofenac innesca la morte cellulare (*Figura 4*).⁴⁷

Conclusioni

I FANS hanno avuto un inizio controverso nel COVID-19, per poi essere rapidamente e pienamente riabilitati. Oggi, possiamo affermare che non esistono prove di un effetto dannoso dei FANS prescritti di routine, né sulla progressione della malattia né sulla morte correlata al COVID-19. Le persone che, attualmente, usano FANS per le loro condizioni cliniche dovrebbero continuare il trattamento come parte delle loro cure di routine.

In più, i FANS assunti in fase iniziale potrebbero migliorare l'andamento della malattia. Il ketoprofene sale di lisina, in particolare, possiede caratteristiche di elevata efficacia antinfiammatoria, antipiretica, analgica e un particolare effetto antiaggregante piastrinico, unitamente a caratteristiche farmacologiche di liposolubilità e di equilibrio nell'inibizione

delle due isoforme della ciclossigenasi, che lo rendono, tra i FANS, un farmaco da preferire nel trattamento delle infezioni virali respiratorie, incluso il COVID-19. È, comunque, necessario seguire le comuni raccomandazioni di impiego dei FANS, usando le dosi più basse possibili e per il periodo necessario.

Si ringrazia Dompé Farmaceutici per il contributo incondizionato

Bibliografia

1. Day M. Covid-19: European drugs agency to review safety of ibuprofen. *BMJ* 2020;368:m1168
2. Fang L et al. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8:e21.
3. Newton P N et al. COVID-19 and risks to the supply and quality of tests, drugs, and vaccines. *Lancet Glob Health* 2020;8:e754-e755.
4. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>
5. Wright W R et al. Cyclooxygenase and cytokine regulation in lung fibroblasts activated with viral versus bacterial pathogen associated molecular patterns. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2013;107:4-12.
6. Liu L et al. High-throughput screen of protein expression levels induced by cyclooxygenase-2 during influenza a virus infection. *Clin Chim Acta.* 2011;412:1081-1085.
7. Lee S M et al. Antiviral effect of a selective COX-2 inhibitor on H5N1 infection in vitro. *Antiviral Res.* 2011;91:330-334.
8. Lee S M Y et al. Hyperinduction of cyclooxygenase-2-mediated proinflammatory cascade: a mechanism for the pathogenesis of avian influenza H5N1 infection. *J Infect Dis.* 2008;198:525-535.
9. Lee M Y et al. Role of cyclooxygenase-2 in H5N1 viral pathogenesis and the potential use of its inhibitors. *Hong Kong Med J.* 2013;19 Suppl 4:29-35.
10. Liu M et al. Amino acids 1 to 422 of the spike protein of SARS associated coronavirus are required for induction of cyclooxygenase-2. *Virus Genes* 2006;33:309-317.
11. Yan X et al. Nucleocapsid protein of SARS-CoV activates the expression of cyclooxygenase-2 by binding directly to regulatory elements for nuclear factor-kappa B and CCAAT/enhancer binding protein. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2006;38:1417-1428.
12. Carey M A et al. Contrasting effects of cyclooxygenase-1 (COX-1) and COX-2 deficiency on the host response to influenza A viral infection. *J Immunol.* 2005;175:6878-6884.
13. Capuano A et al. NSAIDs in patients with viral infections, including Covid-19: Victims or perpetrators? *Pharmacological Research.* 2020;157:104849.
14. Carey M A. Pharmacologic inhibition of COX-1 and COX-2 in influenza A viral infection in mice. *PLoS One* 2010;5:e11610.
15. Liu L et al. High-throughput screen of protein expression levels induced by cyclooxygenase-2 during influenza a virus infection. *Clin Chim Acta.* 2011;412:1081-1085.
16. D'arienzo M et al. Ketoprofen lysine: ketoprofen serum levels and analgesic activity. *Drugs Exp Clin Res* 1984;10: 863-866.
17. Panerai A E et al. A new ketoprofen lysine salt formulation: 40 mg orodispersible granules. *Trends Med.* 2012;12:159-167.
18. Sarzi-Puttini P et al. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? *Reumatismo* 2010;62:172-188.
19. Cossellu G et al. Efficacy of ketoprofen lysine salt and paracetamol/acetaminophen to reduce pain during rapid maxillary expansion: A randomized controlled clinical trial. *Int J Paediatr Dent.* 2019;29:58-65.
20. Williams R L et al. The clinical pharmacology of ketoprofen. *J Clin Pharmacol.* 1988;28:S13-S22.
21. Veys E M. 20 years' experience with ketoprofen. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1991;90:1-44.
22. Varrassi G et al. Towards an Effective and Safe Treatment of Inflammatory Pain: A Delphi-Guided Expert Consensus. *Adv Ther.* 2019;36:2618-2637.
23. Sarzi-Puttini P et al. Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31:731-738.

24. Van Solingen R M et al. Comparison of the effects of ketoprofen on platelet function in the presence and absence of aspirin. *Am J Med.* 2001;111:285-289.
25. Stichtenoth D O et al. Effects of ketoprofen and ibuprofen on platelet aggregation and prostanoid formation in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996;51:231-234.
26. Bartlett S R et al. Induction of cyclooxygenase-2 expression in human myometrial smooth muscle cells by interleukin-1: involvement of p38 mitogen-activated protein kinase. *J Physiol.* 1999;520:399-406.
27. Fong C Y et al. TGF-1 stimulates IL-8 release, COX-2 expression, and PGE(2) release in human airway smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2000;279:L201-L207.
28. Lee S M Y et al. Hyperinduction of cyclooxygenase-2-mediated proinflammatory cascade: a mechanism for the pathogenesis of avian influenza H5N1 infection. *J Infect Dis.* 2008;198:525-535.
29. Hong W et al. Celebrex adjuvant therapy on COVID-19: An experimental study. *MedRxiv* 2020.
30. Castro V M et al. Identifying common pharmacotherapies associated with reduced COVID-19 morbidity using electronic health records. *MedRxiv* 2020.
31. Robb C T et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and COVID-19. *Br J Pharmacol.* 2020;177:4899-4920.
32. Schjerning A-M et al. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:574-584.
33. Kantor T G. Ketoprofen: a review of its pharmacologic and clinical properties. *Pharmacotherapy* 1986;6:93-103.
34. Kokki H et al. Diffusion of ketoprofen into the cerebrospinal fluid of young children. *Paediatr Anaesth.* 2002;12:313-316.
35. Colleluori G et al. Visceral fat inflammation and fat embolism are associated with lung's lipidic hyaline membranes in subjects with COVID-19. *Int J Obes (Lond).* 2022;26:1-9.
36. Baghaki S et al. COX2 inhibition in the treatment of COVID-19: Review of literature to propose repositioning of celecoxib for randomized controlled studies. *Int J Infect Dis.* 2020;101:29-32.
37. Suter F et al. A recurrent question from a primary care physician: How should I treat my COVID-19 patients at home? An update. *Clin Med Invest.* 2020;5:1-9.
38. Suter F et al. A simple, home-therapy algorithm to prevent hospitalisation for COVID-19 patients: A retrospective observational matched-cohort study. *EclinicalMedicine* 2021;37:100941.
39. Cryer B et al. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 1998 May;104:413-421.
40. Cimini A et al. Gastroprotective effects of L-lysine salification of ketoprofen in ethanol-injured gastric mucosa. *J Cell Physiol.* 2015;230:813-820.
41. Brandolini L et al. Differential protein modulation by ketoprofen and ibuprofen underlines different cellular response by gastric epithelium. *J Cell Physiol.* 2018;233:2304-2312.
42. McGettigan P et al. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* 2011;8:e1001098.
43. Trelle S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:c7086.
44. Bhala N et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-779.
45. Arfè A et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016;354:i4857.
46. Masclee G M C et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS One* 2018;13:e0204746.
47. Brandolini L et al. NSAIDs-dependent adaption of the mitochondria-proteasome system in immortalized human cardiomyocytes. *Sci Rep.* 2020;10:18337.

© 2022 Clinical Practice
Registrazione del Tribunale di Milano n. 60 del 17.02.2019
BIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO Anno IV | n. 05 | 2022

Editore

Clinical Network Srl
Via Gallarate, 106
20151 Milano
Tel. +39 02 3669 2890
redazione@clinicalnetwork.it

Direttore Scientifico

Augusto Martellini

Segreteria di redazione

Marta Agostani

Responsabile di redazione

Mauro Pignataro

Redazione

Antonella Laudano
Gioia Lenzone

Illustrazione copertina

Izzy

Sono riservati all'Editore tutti i diritti di divulgazione, traduzione e riproduzione con ogni procedimento (Art. 13 L.d.A.). Copie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo del periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dall'Editore. Tutte le figure e le tabelle sono tratte integralmente dalle fonti bibliografiche citate in didascalia e sono state modificate graficamente, a eccezione di quelle elaborate da dati tratti dalla fonte bibliografica citata. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione. L'Editore e il suo organico hanno posto la massima cura nella compilazione del contenuto di questa pubblicazione; tuttavia, declinano la responsabilità per ogni eventuale utilizzo della pubblicazione stessa e per eventuali errori, omissioni o inesattezze e per le conseguenze che da ciò possono derivare. Ogni prodotto menzionato deve essere utilizzato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

ISSN 2785-0897 (Online)
ISSN 2785-3047 (Printed)

