

Magdalena Kocot-Kępska

Zakład Badania i Leczenia Bólu, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Naproksen – multifunkcyjny niesteroidowy lek przeciwzapalny

Wstęp

Naproksen to multifunkcyjny niesteroidowy lek przeciwzapalny (NLPZ) sprawdzony w praktyce klinicznej w szerokim zakresie wskazań, ale aktualne badania ukazują także nowe oblicza tego popularnego leku. Dotychczasowe badania kliniczne, metaanalizy oraz przeglądy systematyczne potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo naproksenu jako środka przeciwbólowego i przeciwzapalnego u chorych z różnorodnymi zespołami bólowymi w układzie mięśniowo-szkieletowym, a także jako środka przeciwgorączkowego u chorych z gorączką infekcyjną i nieinfekcyjną. Nowe oblicze leku pokazały rozpoczęte w latach 90. badania eksperymentalne u zwierząt laboratoryjnych. Potwierdziły one skuteczność naproksenu w hamowaniu replikacji wirusa grypy, co być może zmieni obraz tej molekuly w praktyce klinicznej. Naproksen ze względu na swój mechanizm cyklooksyzogenazowy jest NLPZ wielozadaniowym, gdyż zapewnia chorym skuteczne i stabilne działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne i przeciwgorączkowe.

Naproksen – farmakologia kliniczna

Naproksen jest pochodną kwasu propionowego stosowaną w praktyce klinicznej od 1976 r., początkowo jako lek na receptę, a od 1994 r. także

bez recepty. Działa przeciwbólowo, przeciwzapalnie i przeciwgorączkowo przez nieselektywne i odwracalne hamowanie izoform cyklooksyzogenazy COX-1 i COX-2. Po jednorazowym podaniu zahamowanie aktywności cyklooksyzogenaz jest zrównoważone i wynosi 95% dla COX-1 oraz 71% dla COX-2 [1]. Poprzez hamowanie COX-1 naproksen wykazuje efekt przeciwplatekujący podobny do kwasu acetylosalicylowego (*acetylsalicylic acid* – ASA), natomiast w przeciwieństwie do ASA jest to efekt odwracalny. Naproksen jest pochodną kwasową o pK_a 4,15, dlatego w środowisku kwaśnym (np. w miejscu stanu zapalnego) występuje głównie w formie niezjonizowanej. Tym samym szybko przechodzi przez błony komórkowe do wnętrza komórki, gdzie hamuje COX-2 i kumuluje się w tkankach objętych stanem zapalnym [2]. W badaniach eksperymentalnych i klinicznych wykazano także, że naproksen ma liczne działania pozacyklooksyzogenazowe, które mogą się przyczyniać do efektu przeciwbólowego, przeciwzapalnego i przeciwgorączkowego obserwowanego w różnych zespołach chorobowych [3–7]:

- hamowanie uwalniania cytokin prozapalnych TNF- α i IL-6 z uszkodzonych komórek,
- chondroprotekcja – zmniejszenie aktywności metaloproteinaz i katabolizmu chrząstki,

zahamowanie degradacji chrząstki w modelu septycznego zapalenia stawu,

- zmniejszenie aktywności enzymów proteolitycznych – elastazy i mieloperoksydazy – w miejscu zapalenia,
- zmniejszenie stężenia substancji P i IL-6 (pro-bólowych i prozapalnych) w płynie maziowym u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS),
- zmniejszenie aktywacji i proliferacji limfocytów T jako wtórnej odpowiedzi immunologicznej,
- zahamowanie aktywności kaspaz – enzymów biorących udział w zapaleniu i apoptozie,
- blokada receptorów purynowych P2X3 dla ATP w zwoju nerwu V i następcze zmniejszenie zapalenia neurogennego w modelu migreny.

W postaci doustnej naproksen jest dostępny jako sól sodowa lub wolny kwas. Dobrze się wchłania w kwaśnym środowisku żołądka, dostępność biologiczna to ok. 95%. Istotną zaletą soli sodowej naproksenu jest szybsze wchłanianie z przewodu pokarmowego w porównaniu z formą kwasową, gdyż czas do osiągnięcia C_{max} wynosi 1–2 godziny dla soli sodowej w porównaniu z 2–4 godzinami dla wolnego kwasu. Sól sodowa działa zatem szybciej niż wolny kwas, więc może być stosowana w sytuacjach wymagających szybkiego efektu leczniczego [8].

Naproksen wiąże się z albuminami w 99%, a 95% leku jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Okres półtrwania to średnio 13 godzin (12–17 godzin), więc lek może być stosowany co 8–12 godzin [2, 8]. Stosunkowo długi okres półtrwania i silne wiązanie z białkami są niewątpliwymi zaletami naproksenu, gdyż zapewniają stabilny efekt przeciwbólowy i przeciwgorączkowy. W praktyce klinicznej ważny jest fakt, że u osób starszych okres półtrwania naproksenu może być wydłużony, dlatego maksymalna rekomendowana dawka w tej grupie chorych to 550 mg/dobę [2, 8].

W Polsce naproksen (sól sodowa) jest zarejestrowany w leczeniu objawowym RZS, choroby zwyrodnieniowej stawów (ChZS), zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, a także ostrych stanów zapalnych narządu ruchu (np. zwichnięcia i skręcenia, bezpośrednie urazy, ból odcinka krzyżowo-lędźwiowego, zapalenie kaletki maziowych, zapalenie pochewki maziowej ścięgien), ostrego napadu dny moczanowej, bolesnego miesiączkowania, ostrego bólu pooperacyjnego i obrzęków (np. po zabiegu chirurgicznym, po ekstrakcji zęba) [8]. Niektóre preparaty naproksenu są także zareje-

strowane w leczeniu migreny oraz gorączki. Naproksen może być stosowany krótkotrwale przez kilka dni (np. uśmierzanie bólu, gorączki), ale także długoterminowo, jakkolwiek wskazania do stosowania przewlekłego są nieliczne i obejmują głównie leczenie przyczynowe schorzeń typowo zapalnych (m.in. RZS, ZZSK). Preparaty naproksenu są w Polsce dostępne także bez recepty, co ułatwia stosowanie go jako leku przeciwbólowego i przeciwgorączkowego w życiu codziennym. Naproksen może być także stosowany topikalnie, miejscowo w postaci żelu [2].

Dawkowanie naproksenu do stosowania doustnego [2, 8]:

1) lek na receptę:

- dorośli i młodzież powyżej 16. roku życia – maksymalna dawka w Polsce 1100–1250 mg/dobę, w USA 1500 mg/dobę, u osób w wieku podszłym maksymalnie 500–550 mg/dobę,
- dzieci powyżej 5. roku życia – 10 mg/kg m.c./dobę w 2 dawkach podzielonych (uwaga: tylko niektóre preparaty są zarejestrowane u dzieci);

2) lek bez recepty (OTC):

- maksymalna dawka u dorosłych i młodzieży powyżej 16. roku życia 440–660 mg/dobę.

Naproksen jako multifunkcyjny NLPZ

Działanie przeciwbólowe

Klasycznym wskazaniem do stosowania NLPZ, w tym także naproksenu, jest choroba zwyrodnieniowa stawów i kręgosłupa. W metaanalizie randomizowanych badań klinicznych (*randomized controlled trial* – RCT) oceniających przeciwbólową skuteczność NLPZ oraz opioidów u chorych ze zwyrodnieniem stawu kolanowego potwierdzono skuteczność NLPZ, w tym naproksenu. Leki z grupy NLPZ stosowane systemowo zmniejszały nasilenie bólu w skali WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*) średnio o 18 punktów (w skali VAS od 0 do 100) [9].

Udowodniono przydatność naproksenu także w innych niezapalnych schorzeniach mięśniowo-szkieletowych, w tym u chorych z ostrym bólem krzyża. Ostry ból krzyża to jeden z najczęściej występujących zespołów bólowych w społeczeństwach rozwiniętych. Szacuje się, że może wystąpić nawet u 80% dorosłej populacji, a nieprawidłowo leczony może ulec chronifikacji i przejść w przewlekły ból krzyża [10]. Potwierdzenie skuteczności naproksenu w postaci soli sodowej (Nalgessin Forte®) u chorych z bólem krzyża uzyskano w najnowszym badaniu klinicznym NEST [11]. W tym otwartym badaniu

naproksen stosowany przez 2 tygodnie w dawce 2 razy 550 mg u chorych z ostrym niespecyficznym bólem krzyża ($n = 90$) znacząco zmniejszał nasilenie bólu o minimum 30% w 7. dniu obserwacji u 88,5% chorych, a w 14. dniu obserwacji u 93%. Zupełną ulgę w bólu stwierdzano u 44,8% badanych w 7. dniu stosowania leku, a u 67,8% w 14. dniu obserwacji. Stosowanie naproksenu poprawiało także znacząco funkcjonowanie pacjenta w codziennych czynnościach (oceniane w kwestionariuszu Oswestry), takich jak stanie, chodzenie, siedzenie, spanie, podnoszenie, co więcej – istotnie (o 27%) poprawiało ruchomość kręgosłupa (poprawa ruchomości z 15,7 cm w czasie pierwszej wizyty do 20,0 cm podczas wizyty kontrolnej) ocenianą w teście Schobera. U 94,3% pacjentów nie obserwowano żadnego objawu niepożądanego, jedynie u 5 pacjentów (5,7%) wystąpiły łagodne objawy z przewodu pokarmowego (nudności, dyskomfort w nadbrzuszu). Badanie prowadzono u pacjentów stosunkowo młodych (średni wiek 43 lata) i bez poważnych obciążeń ogólnoustrojowych.

Działanie przeciwzapalne

Niesteroidowe leki przeciwzapalne stanowią podstawową grupę leków zalecanych i stosowanych u chorych z zapalnymi schorzeniami kręgosłupa, w tym ZZSK. Jedna z ostatnich analiz skuteczności poszczególnych NLPZ u chorych z ZZSK wykazała, że naproksen skuteczniej zmniejszał nasilenie bólu niż meloksykam, diklofenak i celekoksyb, natomiast wykazywał słabsze działanie przeciwbólowe niż etorykoksyb. Naproksen lepiej niż diklofenak i celekoksyb poprawiał funkcjonowanie pacjenta oceniane w kwestionariuszu BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*). Autorzy podkreślają również, że ryzyko powikłań z przewodu pokarmowego było wyższe w grupie stosującej naproksen i diklofenak w porównaniu z placebo (naproksen – OR = 2,87, 95% CrI: 1,06–7,67, diklofenak – OR = 2,38, 95% CrI: 1,08–4,93), ale ogólne ryzyko jakichkolwiek objawów niepożądanych dla naproksenu nie różniło się istotnie od placebo (OR = 1,17, 95% CrI: 0,70–2,08) [12]. W leczeniu chorych z zapalnymi zespołami bólowymi istotny jest fakt, że naproksen jest pochodną kwasową o pK_a 4,15. Dlatego w środowisku kwaśnym (np. w miejscu stanu zapalnego) występuje głównie w formie niezjonizowanej i szybko przechodzi do wnętrza komórki, gdzie hamuje COX-2.

Zarówno wytyczne *American College of Rheumatology* [13], jak i EULAR [14] zalecają u chorych z ostrym

napadem dny moczanowej jako leczenie pierwszego wyboru kolchicynę, NLPZ lub steroidy systemowo, także w terapii łączonej. Kolchicina i NLPZ nie powinny być stosowane u chorych z ciężką niewydolnością nerek z klirensem kreatyniny $CrCl < 30$ ml/min. W badaniach klinicznych wykazano, że naproksen w dawce 500 mg 2 razy dziennie charakteryzuje się skutecznością analgetyczną porównywalną ze steroidami i kolchicyną, przy czym naproksen jest lepiej tolerowany niż kolchicina [15, 16].

W Polsce naproksen oraz sól sodowa naproksenu są jednymi z niewielu NLPZ (obok etorykoksybu, diklofenaku i acemetacyny) zarejestrowanych zgodnie z ChPL w leczeniu ostrych napadów dny moczanowej [8].

Działanie przeciwgorączkowe

Najczęstsze objawy ogólnoustrojowe, które towarzyszą infekcjom wirusowym (na przykładzie infekcji SARS-CoV-2) [17, 18]:

- gorączka – u 83% pacjentów,
- kaszel – 82%,
- duszność – 31%,
- bóle mięśni i stawów – 11%,
- splątanie – 9%,
- ból głowy – 8%,
- ból gardła – 5%,
- katar – 4%,
- ból w klatce piersiowej – 2%,
- biegunka – 2%,
- nudności, wymioty – 1%.

Bóle mięśni i stawów, bóle głowy i gorączka w trakcie infekcji wirusowej powstają na skutek masywnej uwolnienia cytokin prozapalnych w odpowiedzi na ekspozycję organizmu na obecność wirusa. Cytokiny prozapalne, uwalniane po kontakcie z wirusem, indukują enzym COX-2 oraz syntezę prostaglandyn i interleukin, co ma na celu aktywację komórek układu immunologicznego, uruchomienie odpowiedzi zapalnej, mechanizmów obronnych i naprawczych organizmu. Klinicznie objawia się to tzw. odpowiedzią chorobową (ang. *sickness response*), powszechnie opisywaną jako objawy grypopodobne [18–20]. Z uwagi na zapalny mechanizm powstawania bólu mięśni, stawów, głowy oraz gorączki w trakcie infekcji wirusowej lekami z wyboru powinny być NLPZ, z uwzględnieniem ich indywidualnego profilu skuteczności i bezpieczeństwa. Analiza bazy Cochrane dotycząca skuteczności NLPZ, w tym naproksenu, w przebiegu wykazała, że NLPZ znacząco zmniejszają nasilenie kichania, bólu głowy, bólu uszu, bólu mięśni i stawów, natomiast nie wpływają

na ogólne nasilenie objawów, kaszlu i nie skracają czasu trwania przeziębienia [21].

Naproksen pod kątem profilu farmakokinetycznego jest lekiem szczególnym u chorych gorączkujących. Jego skuteczność w leczeniu gorączki wykazano w przeglądzie systematycznym 15 RCT dotyczących chorych na nowotwór z nieinfekcyjną gorączką nowotworową i gorączką o nieznannej etiologii, otrzymujących leki przeciwgorączkowe. Mechanizm powstawania gorączki u chorych na nowotwór jest podobny jak w infekcji wirusowej i także wiąże się z aktywnością cytokin prozapalnych, dlatego wyniki uzyskane z analizy można ekstrapolować na leczenie gorączki u chorych z infekcją wirusową [23]. W analizie tej wykazano, że naproksen w dawce 125–750 mg/dobę skutecznie obniżał gorączkę u 67–94% chorych na nowotwór, a efekt przeciwgorączkowy pojawiał się szybciej w porównaniu z innymi ocenianymi NLPZ (ibuprofen, rofekoksyb, diklofenak, indometacyna). Naproksen i inne NLPZ były także skuteczniejsze w obniżaniu gorączki niż sterydy, które były skuteczne tylko u 50% chorych. Zalecany czas stosowania naproksenu w leczeniu gorączki to 3 dni. Dodatkową zaletą jest jego długi okres półtrwania i stabilny efekt przeciwgorączkowy oraz możliwość łączenia go z innymi lekami przeciwgorączkowymi, np. paracetamolem lub metamizolem.

Działanie przeciwwirusowe

W badaniach eksperymentalnych u zwierząt wykazano, że niektóre z NLPZ mają działanie przeciwwirusowe. Jest to efekt bezpośredni i wielokierunkowy, niezależny od hamowania COX. Takie działanie wykazuje także naproksen. Udowodniono, że lek ten wiąże nukleoproteinę NP wirusa grypy A i B, powodując oddziaływania elektrostatyczne i hydrofobowe z RNA, co znacząco utrudnia replikację wirusa i eksport na zewnątrz z zainfekowanej komórki. W badaniach eksperymentalnych u myszy efekt przeciwwirusowy naproksenu utrzymywał się nawet po 8 pasażach wirusa, co świadczy o braku rozwoju oporności wirusa na lek. Efekt przeciwwirusowy naproksenu był silniejszy niż w przypadku nimesulidu, celekoksylu i indometacyny [26]. Efekt przeciwwirusowy naproksenu był na tyle obiecujący, że obecnie w eksperymentach u zwierząt badane są analogi strukturalne naproksenu, pozbawione działania na COX-2 [27–29].

Przeciwwirusowy efekt naproksenu obserwowany w eksperymencie został wykorzystany w praktyce klinicznej w trakcie infekcji wirusem grypy typu A

(H3N2). Założeniem badania klinicznego było, że zarówno naproksen, jak i klarytromycyna działają przeciwwirusowo. Obserwacja kliniczna dotyczyła 217 chorych (wiek średnio 80 lat, mężczyźni 54%) z potwierdzoną laboratoryjnie grypą typu A (H3N2) wymagających hospitalizacji z powodu ciężkiego przebiegu choroby i gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$, obrazu zapalenia płuc w radiogramie lub tomografii komputerowej klatki piersiowej (zagęszczenia miąższowe) oraz co najmniej jednego z innych objawów przy przyjęciu do szpitala. Zastosowanie połączenia klarytromycyna 500 mg + naproksen 200 mg + oseltamiwir 75 mg 2 razy na dobę przez 2 dni, a następnie oseltamiwir 75 mg 2 razy na dobę przez 3 dni skutkowało niższą ogólną śmiertelnością w 30. (0,9% vs 8,2%, $p = 0,01$) i 90. (1,9% vs 10%, $p = 0,01$) dniu obserwacji, szybszym ustępowaniem objawów zapalenia płuc i krótszym czasem hospitalizacji w porównaniu z samym oseltamiwirem.

Zaletą naproksenu w infekcji wirusowej o ciężkim przebiegu może być także jego działanie antycytokinowe, potencjalnie hamujące burzę cytokinową. Naproksen może więc łączyć działanie przeciwwirusowe o szerokim spektrum z działaniem przeciwzapalnym, co może pomóc zmniejszyć wysoką śmiertelność związaną z COVID-19 i grypą [30]. Zaplanowane jest również badanie kliniczne ENACOVID mające na celu ocenę skuteczności naproksenu w dawce 2 razy 250 mg połączonego ze standardowym leczeniem u osób w ciężkim stanie hospitalizowanych z powodu COVID-19 [31].

Bezpieczeństwo

Ryzyko objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, układu sercowo-naczyniowego, nerek i wątroby związanych ze stosowaniem NLPZ zwykle wzrasta wraz z dawką i czasem trwania terapii.

Naproksen hamuje obydwie izoformy COX w podobnym stopniu, wykazuje silny efekt przeciwplateletkowy, podobny do ASA, dlatego uważany jest za najbezpieczniejszy NLPZ w odniesieniu do powikłań sercowo-naczyniowych. Analiza Bhala i wsp. [34] wykazała, że stosowanie naproksenu nie jest związane z wyższym ryzykiem niektórych powikłań sercowo-naczyniowych, w tym incydentów naczyniowych zakrzepowo-zatorowych oraz zgonu z ich powodu, w porównaniu z placebo, a jednocześnie ryzyko to jest dwukrotnie niższe niż dla diklofenaku lub ibuprofenu w wysokich dawkach.

Krótkotrwałe stosowanie naproksenu w niskich dawkach nie ma także wpływu na ciśnienie tętnicze krwi i skuteczność leków hipotensyjnych [35]. Na podstawie licznych RCT i analiz można uznać naproksen za lek o niskim ryzyku powikłań w zakresie układu sercowo-naczyniowego [35, 36], jakkolwiek FDA wskazuje, że nie ma obecnie na rynku leku z grupy NLPZ zupełnie pozbawionego ryzyka takich powikłań [37].

Fakt, że naproksen silnie hamuje COX-1, może skutkować wyższym ryzykiem powikłań dotyczących przewodu pokarmowego, jakkolwiek ryzyko zależy od dawki naproksenu i czasu jego stosowania. Ryzyko to można zmniejszyć, stosując równocześnie leki zobojętniające (antacida, inhibitory pompy protonowej, mizoprostol) lub przyjmując naproksen równocześnie z pokarmem [2]. U chorych z przewidywanym wyższym ryzykiem powikłań z przewodu pokarmowego terapia naprokse-
nem powinna być indywidualizowana, a pacjent monitorowany i poinformowany o potencjalnym ryzyku.

Podsumowanie

Naproksen to multifunkcyjny NLPZ, obecny w praktyce klinicznej od lat. Badania eksperymentalne i kliniczne ostatnich lat dostarczyły wielu dowodów, że lek ten wyróżnia się na tle innych NLPZ.

Najważniejsze cechy wyróżniające naproksen:

- liczne pozacyklooksygenazowe działania przeciwbólowe i przeciwzapalne,
- szybki początek działania (sól sodowa) – szybki efekt przeciwbólowy i przeciwgorączkowy,
- szybszy efekt przeciwgorączkowy w porównaniu z innymi NLPZ,
- stabilny i długotrwały efekt przeciwbólowy i przeciwgorączkowy,
- potwierdzona skuteczność u chorych z bólami głowy, synergizm z tryptanami,
- potwierdzone działanie przeciwwirusowe w badaniach eksperymentalnych,
- korzystny profil bezpieczeństwa i ryzyka powikłań z układu sercowo-naczyniowego,
- akceptowalny profil bezpieczeństwa i ryzyka powikłań z przewodu pokarmowego.

Badania eksperymentalne wskazują na potencjalne nowe możliwości zastosowania naproksenu w codziennej praktyce klinicznej, być może także w nowych obszarach terapeutycznych. Z uwagi na potwierdzone stabilne działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe naproksen jest przydatny również w leczeniu chorych z objawami infekcji.

Piśmiennictwo

1. Van Hecken A, Schwartz JI, Depré M i wsp. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 1109-1120.
2. Brutzkus JC, Shahrokhi M, Varacallo M. Naproxen. W: StatPearls. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing, 2020.
3. Cicala C, Ianaro A, Fiorucci S i wsp. NO-naproxen modulates inflammation, nociception and downregulates T cell response in rat Freund's adjuvant arthritis. *Br J Pharmacol* 2000; 130: 1399-1405.
4. Tahami SM, Aminian A, Azarpira N. Experimental study on protective role of NSAID on articular cartilage destruction in septic arthritis. *Arch Bone Jt Surg* 2020; 8: 89-93.
5. Glazer PA, Rosenwasser MP, Ratcliffe A. The effect of naproxen and interleukin-1 on proteoglycan catabolism and on neutral metalloproteinase activity in normal articular cartilage in vitro. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 109-114.
6. Ounissi-Benkalha H, Pelletier JP, Tardif G i wsp. In vitro effects of 2 antirheumatic drugs on the synthesis and expression of proinflammatory cytokines in synovial membranes from patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 16-23.
7. Hautaniemi T, Petrenko N, Skorinkin A, Giniatullin R. The inhibitory action of the antimigraine nonsteroidal anti-inflammatory drug naproxen on P2X3 receptor-mediated responses in rat trigeminal neurons. *Neuroscience* 2012; 209: 32-38.
8. Naproksen sodowy – Charakterystyka Produktu Leczniczego.
9. Smith S, Deshpande B, Collins J i wsp. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2016; 24: 962-972.
10. Rice ASC, Smith BH, Blyth FM. Pain, and the global burden of disease. *Pain* 2016; 157: 791-796.
11. Levin OS, Skoromets AA, Tabeeva GR i wsp. [The efficacy and safety of naproxen in the treatment of nonspecific lumbalgia: the results of an open multi-center study (NEST)]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2019; 119: 27-31.
12. Fan M, Liu J, Zhao B i wsp. Indirect comparison of NSAIDs for ankylosing spondylitis: Network meta-analysis of randomized, double-blinded, controlled trials. *Exp Ther Med* 2020; 19: 3031-3041.
13. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020; 72: 744-760 [Erratum: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020; 72: 1187].
14. Richette P, Doherty M, Pascual E i wsp. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 29-42.
15. Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH i wsp. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet* 2008; 371: 1854-1860.
16. Roddy E, Clarkson K, Blagojevic-Bucknall M i wsp. Open-label randomised pragmatic trial (CONTACT) comparing naproxen and low-dose colchicine for the treatment of gout flares in primary care. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 276-284.

17. Chen N, Zhou M, Dong X i wsp. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395: 507-513.
18. Huang C, Wang Y, Li X i wsp. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506. [Erratum: *Lancet* 2020; 395: 496].
19. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 718-725.
20. Matsuda M, Huh Y, Ji RR. Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain. *J Anesth* 2019; 33: 131-139.
21. Kim SY, Chang YJ, Cho HM i wsp. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (9): CD006362.
22. Josa M, Urizar JP, Rapado J i wsp. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of antipyretic and anti-inflammatory effects of naproxen in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 297: 198-205.
23. Zhang H, Wu Y, Lin Z i wsp. Naproxen for the treatment of neoplastic fever: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e15840.
24. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache* 2015; 55: 3-20.
25. Syed YY. Sumatriptan/naproxen sodium: a review in migraine. *Drugs* 2016; 76: 111-121.
26. Zheng W, Fan W, Zhang S i wsp. Naproxen exhibits broad anti-influenza virus activity in mice by impeding viral nucleoprotein nuclear export. *Cell Rep* 2019; 27: 1875-1885.
27. Lejal N, Tarus B, Bouguyon E i wsp. Structure-based discovery of the novel antiviral properties of naproxen against the nucleoprotein of influenza A virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 2231-2242.
28. Dilly S, Fotso Fotso A, Lejal N i wsp. From naproxen repurposing to naproxen analogues and their antiviral activity against influenza A virus. *J Med Chem* 2018; 61: 7202-7217.
29. Tarus B, Bertrand H, Zedda G i wsp. Structure-based design of novel naproxen derivatives targeting monomeric nucleoprotein of Influenza A virus. *J Biomol Struct Dyn* 2015; 33: 1899-1912.
30. Hung IFN, To KKW, Chan JFW i wsp. Efficacy of clarithromycin-naproxen-oseltamivir combination in the treatment of patients hospitalized for influenza A(H3N2) infection: an open-label randomized, controlled, phase IIb/III trial. *Chest* 2017; 151: 1069-1080.
31. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04325633?cond=COVID-19&draw=3&view=record>
32. Bennett JS, Daugherty A, Herrington D i wsp. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2005; 111: 1713-1716 [Erratum: *Circulation* 2005; 111: 1717].
33. DeArmond B, Francisco CA, Lin JS, et al. Safety profile of over-the-counter naproxen sodium. *Clin Ther* 1995; 17: 587-586.
34. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; Bhala N, Emberson J, Merhi A i wsp. 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.
35. Angiolillo DJ, Weisman SM. Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen. *Am J Cardiovasc Drugs* 2017; 17: 97-107.
36. White WB, Kloner RA, Angiolillo DJ, Davidson MH. Cardiorenal safety of OTC analgesics. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2018; 23: 103-118.
37. Pirlamarla P, Bond RM. FDA labeling of NSAIDs: Review of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 2016; 26: 675-680.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska, EDPM
Zakład Badania i Leczenia Bólu
Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński
ul. Śniadeckich 10
31-531 Kraków
e-mail: mkocotkepska@gmail.com