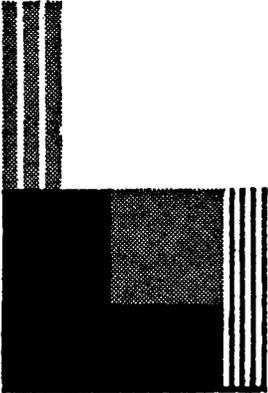


Estratto da:



ortopedia
e
traumatologia
oggi

Vol. II - n. 4
Ottobre-Dicembre 1982

*A. Surace **, *A. M. Previtara **, *C. Sarchi ***, *V. Pietrogrande **

SULL'IMPIEGO DI UN NUOVO ANTIFLOGISTICO IN ORTOPEDIA

CIC EDIZIONI
INTERNAZIONALI
GRUPPO EDITORIALE MEDICO

Università degli Studi di Milano
* Istituto Clinica Ortopedica e Traumatologica
Direttore: Prof. V. Pietrogrande
** Reparto Medico Ricerche Cliniche
Cilag S.P.A. - Cologno Monzese (MI)

SULL'IMPIEGO DI UN NUOVO ANTIFLOGISTICO IN ORTOPEDIA

A. Surace *, A. M. Previtera *, C. Sarchi **, V. Pietrogrande *

Riassunto

In una ricerca controllata in doppia cecità tra soggetti, sono stati trattati 60 pazienti, sofferenti di lombosciatalgia o di forme infiammatorie post-traumatiche o post-chirurgiche con suprofen (200 mg 3 volte al giorno) o con ossifenbutazone (100 mg 3 volte al giorno).

Entrambi i farmaci hanno indotto significative diminuzioni dell'intensità del dolore, della V. E. S. ed un lieve decremento dei leucociti.

I giudizi clinici sull'efficacia terapeutica sono risultati favorevoli (buono o discreto) nel 76,7% dei casi trattati con il suprofen e nel 79,3% di quelli trattati con l'ossifenbutazone.

Non si sono osservate differenze significative tra farmaci. L'incidenza di effetti collaterali, in prevalenza gastroenterici, correlati ai trattamenti, è risultata bassa ed analoga per entrambi i farmaci.

Parole chiave: Antiflogistici - dolore.

Summary

In a controlled double-blind between subjects trial, 60 patients, suffering from low back pain and sciatica or post-traumatic or post-operative inflammations, were treated with suprofen (200 mg t.i.d.) or with oxyphenbutazone (100 mg t.i.d.).

Both drugs induced significant decrease of pain intensity, ESR and a slight reduction of white blood cells.

Clinic assessments on the therapeutic efficacy were favourable (good or moderate) in 76,7% of the cases treated with suprofen and in 79,3% of the oxyphenbutazone group.

No significant differences between drugs were observed. The frequency of the drug related side effects, especially gastrointestinal, resulted low and similar for both drugs.

Key words: Anti-inflammatory - pain.

Introduzione

L'infiammazione è una componente spesso presente in maniera rilevante accanto al dolore ed alla limitazione della motilità della articolazione o dell'area colpita in diverse malattie articolari e non articolari di origine traumatica, nonché nel decorso post-operatorio di interventi chirurgici di pertinenza ortopedica.

Appare pertanto utile un trattamento con farmaci antiflogistici per controllare la sintomatologia algico-flogistica.

Un nuovo farmaco antiinfiammatorio non steroideo a struttura eterociclica (9), il suprofen, acido α -metil-4-(2-tienilcarbonyl) benzene acetico (Fig. 1), si è rivelato,

in numerosi modelli sperimentali nell'animale da laboratorio (1) (2) (4) (5) (6) (7) (8), provvisto di attività antiinfiammatoria, analgesica ed antipiretica.

In particolare in diversi test effettuati nel ratto (2, 6), nel cane (7) e nella cavia (11) il suprofen ha esercitato una attività antiinfiammatoria superiore a quella dell'acido acetilsalicilico, dell'indometacina e del

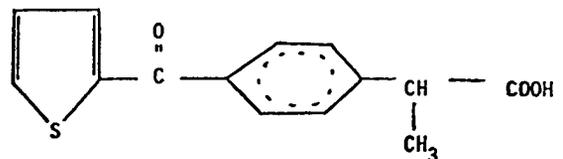


Fig. 1 - Formula di struttura del suprofen.

fenilbutazone, standard di riferimento universalmente accettati.

In base a tali premesse di natura sperimentale si è deciso di indagare l'utilità di un trattamento con suprofen in pazienti portatori di forme flogistiche dell'apparato locomotore, di origine traumatica e chirurgica e di lombosciatalgia.

A tale proposito si è preferito valutare l'attività terapeutica del suprofen in confronto all'ossifenilbutazone, farmaco di riferimento ad attività antiinfiammatoria ben conosciuta.

Materiale e metodi

a) Selezione dei pazienti

Sono stati ammessi alla sperimentazione 60 pazienti di entrambi i sessi, tutti ospedalizzati, affetti da lombosciatalgia o comunque portatori di forme infiammatorie dell'apparato locomotore, di origine traumatica e chirurgica (Tabella I), necessitanti di terapie antiflogistiche.

TAB. I - CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI.

N. paz.	Suprofen	Ossifenbutazone
	30	29
Sesso (M/F)	23/7	21/8
Età (anni \pm E.S.)	44.9 \pm 2.27	43.7 \pm 2.70
Peso (kg \pm E.S.)	67.6 \pm 2.03	69.8 \pm 2.91
DIAGNOSI		
Esiti post-traumatici	14	8
Lombosciatalgia	13	19
Esiti post-operatori	2	1
Altri	1	1
Durata del trattamento (giorni \pm ES.)	6.9 \pm 0.29	6.6 \pm 0.32

Sono stati esclusi pazienti con sospetta infezione batterica dell'area interessata, donne gravide o in allattamento, nonché quei pazienti che presentavano controindicazione ai derivati pirazolici.

b) Disegno sperimentale, posologia e durata del trattamento

La sperimentazione controllata è stata effettuata in condizioni di doppia cecità randomizzata tra soggetti; pertanto un gruppo di 30 pazienti ha ricevuto suprofen 200 mg e l'altro gruppo di 30 pazienti ha ricevuto ossifenbutazone 100 mg. I farmaci in-

distinguibili per forma, colore e peso sono stati forniti sotto forma di cialdini in flaconi contrassegnati dal numero progressivo dei pazienti.

La posologia adottata è stata di 1 cialdino tre volte al giorno per entrambi i farmaci per un periodo massimo di 1 settimana, corrispondente a dosi giornaliere di 600 mg per suprofen e 300 mg per ossifenbutazone.

Il trattamento poteva essere sospeso in qualunque momento, a discrezione dello sperimentatore, per intolleranza o inefficacia.

Si è evitata per quanto possibile la contemporanea somministrazione di altri farmaci, in particolare di farmaci analgesici, per non interferire con la valutazione del farmaco in esame.

c) Parametri di valutazione dell'attività antiinfiammatoria ed analgesica

Dolore valutato mediante la seguente scala ordinale:

0 = assente

1 = lieve:

dolore discontinuo o continuo che scompare dopo assunzione di analgesici.

2 = moderato:

dolore discontinuo o continuo che scompare o meno dopo analgesici e che dà rigidità.

3 = intenso:

dolore insopportabile che non regredisce con il riposo o dopo analgesici.

4 = molto intenso:

dolore continuo che non regredisce e che dà completa impotenza funzionale.

Il dolore è stato rilevato tutti i giorni per tutto il periodo di trattamento.

V.E.S. e leucociti

All'inizio ed al termine del trattamento sono stati effettuati i seguenti esami di laboratorio: leucociti e velocità di eritrosedimentazione alla 1 ora, utili ad evidenziare obiettivamente gli effetti antiinfiammatori.

Giudizi globali soggettivi

Al termine del trattamento sia lo sperimentatore sia il paziente hanno espresso separatamente un giudizio complessivo sul-

l'attività terapeutica secondo una comune scala di valutazione (ottima, buona, discreta, scarsa, nulla).

d) *Parametri di valutazione della tollerabilità.*

Quantunque non fosse la tollerabilità lo scopo della presente ricerca, è stata presa debita nota di qualunque eventuale reazione secondaria si fosse manifestata nel corso del trattamento, indicando il tipo di effetto osservato, il giorno di insorgenza, l'intensità (1= lieve; 2= modesto; 3= grave), la durata, il provvedimento adottato (1= riduzione dose; 2= somministrazione di antiacidi; 3= sospensione; 4= altri) ed il ruolo causale secondo i criteri di F. E. Karch e L. Lasagna (3).

Un giudizio complessivo è stato formulato al termine del trattamento sia dallo sperimentatore sia dal paziente sulla tollerabilità del farmaco secondo la seguente scala ordinale: ottima, buona, discreta, scarsa.

e) *Elaborazione biometrica.*

L'analisi statistica è stata effettuata mediante l'applicazione di test parametrici (analisi di varianza e covarianza) e non parametrici (χ^2) a seconda delle variabili in esame.

Risultati

Premettiamo che 1 paziente del gruppo trattato con ossifenbutazone è stato escluso dalla ricerca dopo 2 giorni di trattamento perché affetto da TBC.

Pertanto la valutazione dei risultati è stata effettuata su 2 gruppi di 30 e 29 pazienti trattati rispettivamente con suprofen ed ossifenbutazone.

All'apertura del codice, i gruppi sono risultati omogenei per età, sesso, peso, distribuzione delle diagnosi e durata del trattamento (Tabella I).

L'intensità del dolore ha subito un continuo decremento a partire dal secondo

giorno di trattamento, già netto dopo soli 4 giorni (circa 40%) ed altamente significativo ($p < 0,01$) al termine della settimana di terapia in entrambi i gruppi trattati (fig. 2).

La riduzione % è stata superiore al 55% con entrambi i farmaci dopo 7 giorni di trattamento.

L'indagine biometrica (analisi della varianza e della covarianza) non ha evidenziato differenze statisticamente significative fra il suprofen ed il farmaco di confronto durante l'intero periodo di trattamento.

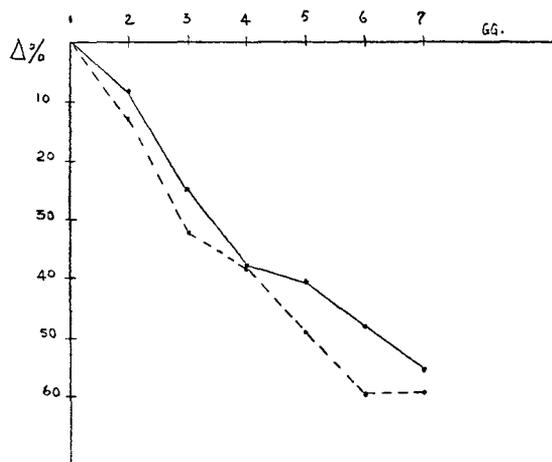


Fig. 2 - Decremento % dell'intensità del dolore durante somministrazione di suprofen 200 mg (----) e di ossifenbutazone 100 mg (— — — —).

La velocità di eritrosedimentazione (Tabella II), che quando è elevata costituisce un segno obiettivo della presenza di uno stato infiammatorio, ha evidenziato netto decremento sia nel gruppo trattato con suprofen (25% circa) sia in quello trattato con ossifenbutazone (35% circa). Le differenze osservate fra trattamenti non sono risultate statisticamente significative.

I leucociti hanno subito una lieve diminuzione in entrambi i gruppi (Tabella II); va rilevato che nei pochi casi in cui si era osservata all'inizio dello studio una leucocitosi (1 nel gruppo suprofen e 4 nel gruppo ossifenbutazone), si è assistito alla

TAB. II. - V.E.S. 1 ORA E LEUCOCITI (media ± E.S.).

	SUPROFEN		Δ%	OSSIFENBUTAZONE		Δ%
V.E.S. (mm)	basale	10.48 (±2.19)	—	13.67 (±3.87)	—	—
	finale	7.88 (±1.43)	24.8	8.92 (±2.39)	34.7	34.7
Leucociti	basale	7.492 (±458.6)	—	8.030 (±454.4)	—	—
	finale	7.383 (±436.1)	1.46	7.221 (±270.9)	10.10	10.10

TAB. III. - GIUDIZI DI ATTIVITA' TERAPEUTICA (% pazienti).

		Suprofen	Ossifenbutazone
MEDICO	ottimo + buono	60.0	37.9
	discreto	16.7	41.4
	scarso + nullo	23.3	20.7
PAZIENTE	ottimo + buono	50.0	37.9
	discreto	26.7	34.5
	scarso + nullo	23.3	27.6

normalizzazione dei valori al termine del trattamento.

I giudizi complessivi (Tabella III) espressi al termine del trattamento sull'efficacia terapeutica dei farmaci in esame mostrano come secondo il parere del medico sperimentatore suprofen sia stato attivo nel 76,7% dei casi (buono + discreto) e l'ossifenbutazone nel 79,3% dei pazienti (ottimo + buono + discreto).

Le differenze osservate non sono risultate statisticamente significative.

In 2 soli casi l'attività di suprofen è stata giudicata nulla e in altri 5 scarsa, contro i 6 casi di scarsa efficacia del farmaco di confronto.

Di poco diverso è stato il parere del paziente: 76,7% di casi positivi, ma con diversa ripartizione fra buoni e discreti, per il suprofen e 72,4% per l'ossifenbutazone. Anche in tal caso le differenze tra farmaci non sono significative.

Per quanto riguarda la tollerabilità, suprofen è stato discretamente o ben tollerato dall'80% dei pazienti (ottima + buona + discreta), sia a giudizio del medico che del paziente, ed il farmaco di riferimento dall'89,6% (medico) o dall'86,2% (paziente) dei casi (Tabella IV).

TAB. IV. - GIUDIZI DI TOLLERABILITA' (% pazienti)

		Suprofen	Ossifenbutazone
MEDICO	ottimo	6.7	0
	buono	63.3	72.4
	discreto	10.0	17.2
	scarso	20.0	10.4
PAZIENTE	ottimo	6.7	0
	buono	63.3	72.4
	discreto	10.0	13.8
	scarso	20.0	13.8

Di nuovo le differenze osservate nei giudizi sulla tollerabilità ai trattamenti non sono risultate statisticamente significative. Gli effetti secondari sono prevalentemente di natura gastroenterica (nausea, pirosi, vomito, diarrea) come era del resto logico attendersi da farmaci antiinfiammatori non steroidei.

L'incidenza di tali effetti è sembrata superiore nel gruppo trattato con il suprofen (12 sintomi contro 8 del gruppo di controllo) ma l'analisi critica dei fenomeni, completata dalla definizione del nesso di causalità, ha evidenziato che non vi sono differenze nella frequenza degli effetti (4 nel gruppo-suprofen e 3 nel gruppo-ossifenbutazone), per i quali viene definito « probabile » il ruolo causale del farmaco.

L'entità degli effetti era generalmente lieve o modesta nel gruppo suprofen, di intensità maggiore nel gruppo trattato con il farmaco di riferimento.

Nel complesso sono stati adottati provvedimenti di sospensione del trattamento in 6 casi per ciascun gruppo di pazienti.

Discussione

Dall'analisi dei risultati ottenuti scaturisce la conferma in campo clinico dei dati preclinici sull'attività antiinfiammatoria del suprofen.

In particolare la nostra casistica comprendeva pazienti con esiti post-traumatici o post-operatori, o affetti da lombosciatalgie di varia origine, nelle quali sono presenti anche se non sempre rilevabili, flogosi profonde. Il trattamento di tali forme morbose con suprofen ha evidenziato una più che soddisfacente attività antiflogistica, che è risultata non significativamente differente da quella dell'ossifenbutazone, noto antiinfiammatorio non steroideo. E' questa la risultante delle variazioni osservate durante il trattamento a carico dei parametri soggettivi (dolore) ed obiettivi (velocità di eritrosedimentazione e leucociti), tipici segni della presenza di uno stato infiammatorio che subiscono una riduzione durante le fasi di remissione, sia spontanea sia indotta da farmaci, della sintomatologia.

I giudizi complessivi espressi dal medico e dal paziente al termine del trattamento sull'efficacia terapeutica forniscono un'ulteriore conferma che suprofen è attivo nella maggior parte dei casi e che l'efficacia non si discosta significativamente da quella del farmaco di riferimento.

La tollerabilità è risultata soddisfacente (da ottima a discreta) nella maggior parte dei pazienti, sia nel gruppo trattato con suprofen sia nel gruppo trattato con ossifenbutazone.

Le frequenze della sospensione del trattamento per effetti collaterali (20% per ciascun gruppo) possono sembrare piuttosto elevate dopo un primo esame, ma dopo attenta valutazione si possono fare alcune considerazioni.

In primo luogo in 4 casi per ciascun gruppo le sospensioni sono intervenute precocemente (entro i primi 3-4 giorni) mentre i restanti 2 pazienti per ciascun gruppo hanno volontariamente sospeso il trattamento ormai prossimo al termine (dopo 5 o 6 giorni). In secondo luogo, delle suddette 4 sospensioni, solo 2 per ciascun gruppo hanno determinato un miglioramento (dechallenge) dopo l'interruzione della somministrazione e si ritengono pertanto correlate al farmaco somministrato come

« probabili ».

In definitiva, l'incidenza di effetti collaterali gastrici appare accettabile in considerazione del fatto che tali effetti si manifestano piuttosto comunemente durante terapie con antiinfiammatori non steroidei, e che questi fenomeni secondari sono inscindibilmente connessi con l'attività terapeutica dei suddetti farmaci. In conclusione ci sembra di poter affermare che suprofen alla dose di 600 mg/die sia provvisto di attività antiinfiammatoria in pazienti affetti da flogosi di origine traumatica o chirurgica e che l'efficacia antiflogistica non differisca da quella dell'ossifenbutazone, farmaco di provata attività antiinfiammatoria (300 mg/die).

La soddisfacente tollerabilità del suprofen, sovrapponibile a quella del farmaco di riferimento, ne prospetta una proficua utilizzazione nella pratica terapeutica di forme morbose flogistiche di interesse ortopedico.

Bibliografia

1. Awouters F., Niemegeers C. J. E., Lenaerts P. M. H., J.: *Suprofen a potent antagonist of Ultraviolet - Erythema in Guinea Pigs*. *Arzneim. Forsch. (Drug Res)*, 25 (10), 1509, 1975.
2. Awouters F., Niemegeers C. J. E., Lenaerts F. M., Janssen P. A. J.: *The effects of suprofen in rats with Mycobacterium butyricum-induced arthritis*. *Arzneim. Forsch. (Drug Res)*, 25 (10), 1526, 1975.
3. Karch F. E., Lasagna L.: *Evaluating adverse drug reactions*. *Adverse Drug Reaction Bull.*, 59, 204-207, 1976.
4. Niemegeers C. J. E., Van Bruggen W., Awouters F., Janssen P. A. J.: *The effects of suprofen in rats with implanted cotton pellets*. *Arzneim. Forsch. (Drug Res)*, 25 (10), 1524, 1975.
5. Niemegeers C. J. E., Lenaerts F. M., Janssen P. A. J.: *The antipyretic effect of suprofen in rats with Yeast-induced fever*. *Arzneim. Forsch. (Drug Res)*, 25 (10), 1519, 1975.
6. Niemegeers C. J. E., Awouters F., Lenaerts F. M., Janssen P. A. J.: *The activity of suprofen on nystatin induced paw oedema in rats*. *Arzneim. Forsch. (Drug Res)*, 25 (10), 1516, 1975.
7. Niemegeers C. J. E., Janssen P. A. J.: *Suprofen a potent antagonist of sodium urate crystal-induced arthryitis in dogs*. *Arzneim. Forsch. (Drug Res)*, 25 (10), 1512, 1975.
8. Niemegeers C. J. E., Van Bruggen J. A. A., Janssen P. A. J.: *Suprofen a potent antagonist of acetic acid-induced writhing in rats*. *Arzneim. Forsch. (Drug Res)*, 25 (10), 1505, 1975.
9. Van Daele P. G. H., Boey J. M., Sipido V. K., De Bruyn M. L. F., Janssen P. A. J.: *Synthesis of α -methyl-4(2-thienylcarbonyl) benzene acetic acid, suprofen, and derivatives*. *Arzneim. Forsch. (Drug Res)*, 25 (10), 1495, 1975.