



NILDE

Network Inter-Library Document Exchange

Il presente documento viene fornito attraverso il servizio NILDE dalla Biblioteca fornitrice, nel rispetto della vigente normativa sul Diritto d'Autore (Legge n.633 del 22/4/1941 e successive modifiche e integrazioni) e delle clausole contrattuali in essere con il titolare dei diritti di proprietà intellettuale.

La Biblioteca fornitrice garantisce di aver effettuato copia del presente documento assolvendo direttamente ogni e qualsiasi onere correlato alla realizzazione di detta copia.

La Biblioteca richiedente garantisce che il documento richiesto è destinato ad un suo utente, che ne farà uso esclusivamente personale per scopi di studio o di ricerca, ed è tenuta ad informare adeguatamente i propri utenti circa i limiti di utilizzazione dei documenti forniti mediante il servizio NILDE.

La Biblioteca richiedente è tenuta al rispetto della vigente normativa sul Diritto d'Autore e in particolare, ma non solo, a consegnare al richiedente un'unica copia cartacea del presente documento, distruggendo ogni eventuale copia digitale ricevuta.

Biblioteca richiedente: Biblioteca Dipartimento Medicina Interna e Specialità Mediche
Data richiesta: 31/10/2016 11:28:24
Biblioteca fornitrice: Biblioteca di Medicina Interna Gasbarrini Sezione della Centralizzata Clinica di Bologna
Data evasione: 02/11/2016 08:56:55

Titolo rivista/libro: La Clinica terapeutica
Titolo articolo/sezione: [treatment of acute rheumatic-articular diseases with nabumetone]
Autore/i: Riccieri V
ISSN: 0009-9074
DOI:
Anno: 1990
Volume: 134
Fascicolo: 3-4
Editore:
Pag. iniziale: 181
Pag. finale: 185

La Clinica Terapeutica

ARTICOLI
ORIGINALI

Valeria Riccieri - Antonio Spadaro - Annamaria Iagnocco
Università degli Studi di Roma « La Sapienza »
Istituto di Radiologia
Direttore: Prof. A. Zoppini

Trattamento di patologie reumo-articolari acute con nabumetone

Key words: Rheumatic Pathology - Nabumetone

Da un punto di vista clinico, la manifestazione più appariscente nelle patologie articolari è rappresentata dal dolore, che risulta sia correlato alla flogosi reattiva, sia evocato dal trauma delle strutture e dei tessuti.

Nel corso di tale reazione vengono ad essere liberati vari mediatori chimici, che stimolano le fibre nervose nocicettive ed algocettive presenti in seno ai tessuti, abbassando la soglia della sensibilità algogena o stimolando le fibre nervose, e che causano un edema reattivo che induce un aumento della pressione tra le cellule e la trazione delle fibre nervose amieliniche (1, 6, 8, 9, 11).

Le articolazioni, infatti, sono strutture riccamente innervate. Il sistema dei recetto-

ri nocicettivi articolari è rappresentato da due tipi di recettori: il primo è costituito da plessi di fibre amieliniche, disposte a reticolo tridimensionale, che si disperdono nell'intero spessore delle capsule articolari, nei batuffoli adiposi articolari e nell'avventizia delle arterie e delle arteriole peri- ed intra-articolari; il secondo tipo consiste in terminazioni nervose amieliniche libere, presenti in tutti i legamenti articolari, nei tendini e nelle inserzioni tendinee.

I farmaci antiflogistici non steroidei, e tra questi il preparato a base di nabumetone utilizzato nella presente ricerca, sono in grado di inibire la ciclo-ossigenasi degli elementi implicati nel processo flogistico, di bloccare, in misura differente l'uno dall'al-

tro, la sintesi e la liberazione di prostaglandine e di bradichinine e di ridurre il richiamo leucocitario ed il rilascio degli enzimi lisosomiali (2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 12, 13, 14).

MATERIALI E METODI

Abbiamo selezionato 20 pazienti, 10 maschi e 10 femmine, con età media di $57,80 \pm 2,95$ anni, da un minimo di 32 anni ad un massimo di 76 anni, con affezioni di pertinenza reumatologica in fase acuta.

L'indagine è stata condotta secondo un piano sperimentale non controllato, con l'obiettivo di valutare l'efficacia e la tollerabilità del preparato antinfiammatorio nabumetone.

In nove casi la diagnosi era di poliartrite in fase acuta, in quattro di riacutizzazione di artrite reumatoide, in quattro di lombalgia da discopatia lumbosacrale, in tre di artrosi alle grosse articolazioni (anca e ginocchio); in tutti era presente una notevole risposta algica.

Sono stati esclusi dalla prova i pazienti con ulcera peptica in atto, con grave alterazione della funzionalità cardiaca, renale o epatica, con documentata ipersensibilità nei confronti di aspirina o di altri farmaci antinfiammatori non steroidei, ed i pazienti in concomitante trattamento con anti-coagulanti orali.

La durata della terapia è oscillata tra gli 8 giorni e i 12 giorni.

La posologia è stata per tutti i pazienti di una compressa da 1 g di nabumetone, con assunzione alla sera prima di coricarsi.

In tutti i pazienti sono state sospese tutte le terapie che potevano modificare i parametri di efficacia prescelti. Abbiamo, invece, mantenuto le terapie specifiche per le patologie concomitanti e/o preesistenti.

Per la valutazione dell'efficacia terapeutica abbiamo seguito le variazioni della risposta algica (dolore spontaneo, dolore al movimento attivo e passivo, dolore alla pressione), della limitazione funzionale, e, qualora fosse presente, dell'edema articolare reattivo.

L'entità dei vari parametri è stata misurata con una scala semiquantitativa (0 = assente, 1 = lieve, 2 = moderata, 3 = grave).

Il controllo della tollerabilità generale al trattamento è stato eseguito mediante l'esecuzione, all'inizio e alla fine del periodo di osservazione, di alcuni esami laboratoristici di routine.

Nel corso della sperimentazione è stata riservata una particolare attenzione all'eventuale insorgenza di effetti collaterali al trattamento e all'intolleranza locale, segnalandone la natura, l'esordio,

la durata, l'evoluzione ed i provvedimenti residui necessari.

Per ogni caso trattato abbiamo espresso al termine della terapia, in relazione all'evoluzione del quadro, un giudizio finale di efficacia e di tollerabilità.

Tutti i raccolti sono stati sottoposti ad analisi statistica delle modificazioni riscontrate; per gli esami laboratoristici si è applicato il test di Student a coppie, mentre per quelli sintomatologici si sono utilizzati tests parametrici e non parametrici (analisi della varianza, Friedman e Wilcoxon). Quale limite di significatività abbiamo scelto il valore di $P < 0,05$.

RISULTATI

Tutti i pazienti ammessi alla prova hanno portato a termine il protocollo terapeutico previsto; il giudizio finale di efficacia del trattamento è risultato ottimo in 4 pazienti, buono in 10, discreto in 1, scarso in 4 e nullo in 1.

La risposta al trattamento è parsa generalmente positiva, specialmente per quanto riguarda la riduzione della risposta algica, presente sia nella componente spontanea, che in quella provocata dal movimento dalla pressione, con intensità media iniziale prossima al valore massimo della scala semiquantitativa utilizzata.

La limitazione funzionale, invece, era inizialmente di moderata gravità; in soli due pazienti concomitava un edema articolare.

Durante il periodo di osservazione, ai controlli effettuati a giorni alterni, si è notata una graduale riduzione della sintomatologia algica, apprezzabile a partire dal controllo dopo 4 giorni sia da un punto di vista clinico, sia da un punto di vista statistico ($P < 0,01$ al test di Wilcoxon).

I successivi controlli hanno confermato il trend di miglioramento, facendo rilevare al termine della terapia una riduzione media del dolore intorno al 62% ($P < 0,001$ al test di Friedman e all'analisi della varianza) (Fig. 1).

La limitazione funzionale, parallelamente, è andata gradatamente regredendo, con sufficiente ripresa della funzionalità articolare alla fine della terapia, come d'altra parte era prevenibile in relazione alle patologie degenerative trattate ($p < 0,05$ al test di Friedman e all'analisi della varianza) (Fig. 2).

Buona e pronta la riduzione dell'edema. La tollerabilità locale, con particolare riguar-

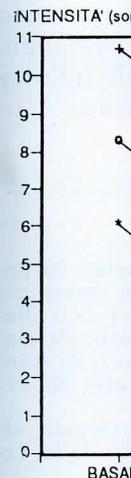


Fig. 1. - Dolore.

TABELLA 1. -

Esami

V. E. S.
Emoglobina
Ematocrito
Eritrociti
Leucociti
linfociti
neutrofili
basofili
eosinofili
monociti
Piastrine
Attività
Uricemia
Azotemia
Glicemia
Creatinina
Fosfatasi
Bilirubina
S. G. O.
S. G. P.
Gamma-GT
Peso specifico
pH (urina)
Pressione arteriale
Pressione venosa
Frequenza cardiaca

INTENSITA' (sommatoria media)

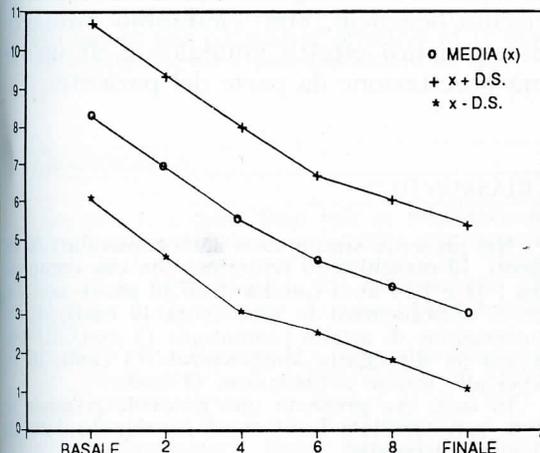


Fig. 1. - Dolore.

INTENSITA' (media)

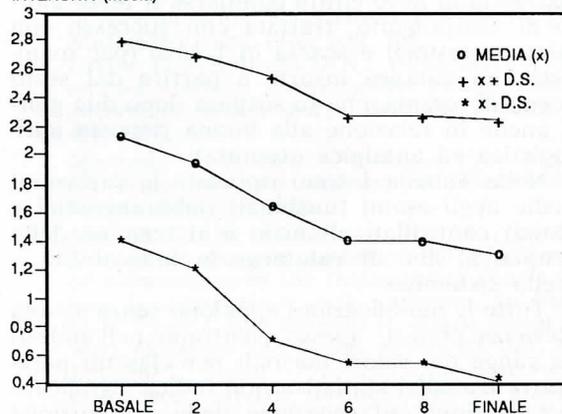


Fig. 2. — Limitazione funzionale.

TABELLA 1. — *Variazione degli esami di tollerabilità a livello sistemico ed analisi statistica (test di Student per dati appaiati).*

Esami funzionali	Inizio terapia		Termine terapia		Analisi statistica	
	media	e. s.	media	e. s.	valore t	valore P
V. E. S.	29,65	5,71	25,45	4,13	1,380	n. s.
Emoglobina	13,38	0,39	13,26	0,38	0,845	n. s.
Ematocrito	38,95	0,99	38,95	1,16	0,000	n. s.
Eritrociti (in milioni)	4,64	0,12	4,65	0,13	- 0,184	n. s.
Leucociti (in migliaia)	6,38	0,34	6,40	0,30	- 0,114	n. s.
linfociti	29,61	1,85	31,22	1,57	- 1,331	n. s.
neutrofili	58,06	2,00	58,32	1,69	- 0,219	n. s.
basofili	0,72	0,07	0,71	0,07	0,172	n. s.
eosinofili	2,96	0,75	2,83	0,50	0,319	n. s.
monociti	6,62	0,39	5,64	0,48	2,587	P < 0,05
Piastrine (in migliaia)	286,10	24,26	275,55	20,47	0,800	n. s.
Attività protrombinica	97,45	1,43	97,15	1,35	0,220	n. s.
Uricemia	4,96	0,28	5,31	0,30	- 1,426	n. s.
Azotemia	18,70	1,22	19,75	1,27	- 0,901	n. s.
Glicemia	107,55	6,10	105,95	7,72	0,309	n. s.
Creatininemia	0,85	0,04	0,80	0,04	1,685	n. s.
Fosfatasi alcalina	93,25	16,60	78,60	9,40	0,913	n. s.
Bilirubinemia totale	0,62	0,06	0,62	0,05	- 0,095	n. s.
S. G. O. T.	20,65	3,74	28,65	8,28	- 1,615	n. s.
S. G. P. T.	21,05	4,09	31,35	8,59	- 2,085	n. s.
Gamma-GT	39,05	12,85	42,95	15,26	- 1,214	n. s.
Peso specifico (urine)	1019,25	1,71	1020,45	1,42	- 0,768	n. s.
pH (urine)	5,68	0,18	5,74	0,14	- 0,305	n. s.
Pressione sistolica	145,50	4,57	139,00	3,56	1,602	n. s.
Pressione diastolica	87,25	2,49	85,50	1,80	0,790	n. s.
Frequenza del polso	71,25	1,49	70,90	0,99	0,344	n. s.

do al sistema gastroenterico, è stata giudicata ottima in 7 casi, buona in 11, discreta in 1 (per gastralgia di lieve entità comparsa il terzo giorno di trattamento, trattata con successo con gastroprotettori) e scarsa in 1 caso (per manifestazioni cutanee insorte a partire dal sesto giorno di terapia, che fu sospesa dopo due giorni anche in relazione alla buona risposta antiflogistica ed antalgica ottenuta).

Nella Tabella 1 sono riportate le variazioni medie degli esami funzionali (laboratoristici e clinici) controllati all'inizio e al termine della terapia, al fine di valutarne la tollerabilità a livello sistemico.

Tutte le modificazioni appaiono senza alcuna rilevanza clinica; spesso rientrano nell'ambito del range dei valori normali per ciascun parametro. L'analisi statistica non indica significative variazioni (ad eccezione della diminuzione della quota percentuale dei monociti).

Nel corso del trattamento non si sono verificati altri effetti collaterali oltre a quelli appena descritti.

CONCLUSIONE

L'attività della terapia anti-infiammatoria a base di nabumetone si è mostrata complessivamente positiva nel 75% dei casi trattati nella nostra indagine, con risultati discreti, buoni ed ottimi.

Le differenze di risposta terapeutica tra i vari pazienti è da ascrivere al tipo di patologie osteoarticolari trattate (malattie croniche, localizzazione diffusa o sistemica, progressi trattamenti farmacologici, ecc.); l'azione antalgica, ad esempio, è risultata generalmente molto buona: precoce nei casi dove il sintomo dolore era predominante (lombosciatalgie o fenomeni articolari acuti); più tardiva nei casi con patologie poliarticolari.

La buona tollerabilità locale, la bassa incidenza di effetti collaterali, la pronta risposta sul piano della sintomatologia soggettiva, l'unica assunzione giornaliera, indicano che con il preparato nabumetone la terapia anti-infiammatoria non steroidea ha raggiun-

to un sensibile miglioramento del rapporto rischio/beneficio, con l'indubbio vantaggio di un sicuro effetto antalgico e di un'ottima accettazione da parte del paziente.

RIASSUNTO

Nel presente studio sono stati controllati 20 pazienti, 10 maschi e 10 femmine, con età compresa tra i 32 e i 76 anni (media di 57,80 anni), con diagnosi di poliartrosi in fase acuta (9 casi), di riarticolazione di artrite reumatoide (4 casi), di lombalgia da discopatia lombosacrale (4 casi), di artrosi alle grosse articolazioni (3 casi).

In tutti era presente una notevole risposta antalgica, con correlata limitazione funzionale delle articolazioni colpite.

Ad ogni paziente è stata somministrata una preparazione a base di nabumetone (cpr da 1 g), alla posologia giornaliera di una compressa alla sera prima di coricarsi, per 8-12 giorni.

Nel corso del trattamento si è osservata una graduale riduzione della sintomatologia accusata, con sufficiente ripresa della funzionalità articolare.

I parametri di controllo della tollerabilità generale non hanno mostrato variazioni degne di nota, ovvero di rilevanza clinica, rispetto al dato iniziale.

La tollerabilità locale è risultata generalmente buona.

In due casi sono stati segnalati fenomeni collaterali di lieve entità (gastralgia e manifestazione cutanea).

Il giudizio di efficacia del trattamento è stato positivo in 15 casi, scarso in 4 e nullo in 1.

SUMMARY

Twenty patients, 10 males and 10 females, age range 32-76, mean age 57.80 years, with diagnoses of acute multiple joint disorders (9 cases), flare-ups of rheumatoid arthritis (4 cases), low back pain due to lumbosacral disc pathology (4 cases), osteoarthritis of large joints (3 cases), all with severe pain and corresponding functional limitation of the joints involved, were treated with a nabumetone preparation (1 g capsules; one capsule at night before going to bed) for 8-12 days.

During treatment, symptoms subsided gradually with adequate recovery of joint function. Parameters concerning general tolerability did not reveal clinically relevant changes compared to baseline. Local tolerability was mostly satisfactory.

Two patients complained of mild side effects (gastric pain and skin phenomena).

Treatment was considered effective in 15 cases, scarcely effective in 4, and ineffective in one.

BIBLIOGRAFIA

1. Bonta I. L. e coll.: *Dual role of prostaglandins in chronic inflammation models: consequences for anti-inflammatory therapy*. In: Future trends in inflammation, III International Meeting on Inflammation. London, 14-18 febbraio 1977.
2. Carle W. K. e Rotman H.: *General practice study of nabumetone and indomethacin in patients with osteoarthritis*. In Panayi G. S., Price J. D. e Rotman H. (Eds): *Nabumetone, a Novel Anti-Inflammatory*. Royal Soc. Med. Congress and Symp. Series 69: 139, 1985.
3. Caruso I.: *A comparative study of nabumetone and naproxen in rheumatoid arthritis*. In Panayi G. S., Price J. D. e Rotman H. (Eds): *Nabumetone, a Novel Anti-Inflammatory*. Royal Soc. Med. Congress and Symp. Series 69: 89, 1985.
4. Crean D. M. e Rotman H.: *An interim report of a study on the effect of nabumetone versus ibuprofen in acute soft tissue injuries in sport*. In Panayi G. S., Price J. D. e H. Rotman (Eds): *Nabumetone, a Novel Anti-Inflammatory*. Royal Soc. Med. Congress and Symp. Series 69: 209, 1985.
5. Crook D. e Collins A. J.: *Prostaglandin synthase activity from human rheumatoid synovial tissue and its inhibition by non-steroidal anti-inflammatory drugs*. *Prostaglandins* 9: 857, 1975.
6. Ferreira S. H. e Vane J. R.: *Prostaglandins, aspirine-like drugs and analgesia*. *Nature* 240: 200, 1972.
7. Krupp P. e coll.: *The biological significance of inhibition of prostaglandin synthesis*. In Lewis G. P. (Ed.): *The Role of Prostaglandins in Inflammation*. Hans Huber Publishers, Bern-Stuttgart-Vienna 1976; pag. 108.
8. Levine L. e Robison D.R.: *Inhibition of rheumatoid synovial prostaglandin biosynthesis by anti-inflammatory drugs*. *Arthritis Rheum.* 18: 407, 1975.
9. Mocanda S. e coll.: *Prostaglandins, aspirin-like drugs and the oedema of inflammation*. *Nature* 246: 217, 1973.
10. Muckle D. S. e Rotman H.: *A report on a study on the assessment of the effectiveness of nabumetone in the treatment of sports injuries by comparison with naproxen*. In Panayi G. S., Price J. D. e Rotman H. (Eds): *Royal Soc. Med. Congress and Symp. Series 69: 187, 1985*.
11. Patrono C. e coll.: *Prostaglandine e secrezioni endocrine: effetti farmacologici e probabili ruoli fisiologici*. Atti del XVI Congresso Nazionale della Società Italiana di Endocrinologia. Bari 18-21 maggio 1976.
12. Shadfort M. F. e Crook P.R.: *Study comparing nabumetone and ibuprofen in osteoarthritis of the knee*. In Panayi G. S., Price J. D. e Rotman H. (Eds): *Nabumetone, a Novel Anti-Inflammatory*. Royal Soc. Med. Congress and Symp. Series 69: 133, 1985.
13. Wade A. G. e Fletcher D.M.: *Comparison of nabumetone and indomethacin in the treatment of patients in general practice with osteoarthritis*. In Panayi G. S., Price J. D., Rotman H (Eds): *Royal Soc. Med. Congress and Symp. Series 69: 149, 1985*.
14. Zoma A. e Capell H.: *Double-blind study to compare the effectiveness and tolerance of nabumetone with indomethacin in patients with rheumatoid arthritis attending a hospital outpatient clinic*. In Panayi G. S., Price J. D., Rotman H. (Eds): *Royal Soc. Med. Congress and Symp. Series 69: 73, 1985*.

Dott.ssa Valeria Ricciari. Via G. B. De Rossi, 20 - Roma

Dott. Antonio Spadaro. Via A. Sogliano, 84/B - Roma

Dott.ssa Annamaria Iagnocco. Via Cicerone, 24 - Latina

Lavoro ricevuto il 2 novembre 1989.