



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 11:26:13

Biblioteca fornitrice: Biblioteca Centrale di Medicina

Data evasione: 31/10/2016 12:03:51

Titolo rivista/libro: La Clinica terapeutica

Titolo articolo/sezione: [efficacy and tolerability of nabumetone in the treatment of painful symptomatology of rheumatoid arthritis and osteoarthritis]

Autore/i: Riccieri V

ISSN: 0009-9074

DOI:

Anno: 1991

Volume: 137

Fascicolo: 3

Editore:

Pag. iniziale: 185

Pag. finale: 189

La
Clinica
Terapeutica
ARTICOLI
ORIGINALI

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

Efficacia e tollerabilità del nabumetone
nella terapia della sintomatologia dolorosa
dell'artrite reumatoide e dell'osteoartrosi

Key words: Nabumetone - Osteoarthritis - Rheumatoid arthritis

Il nabumetone è un FANS che dopo l'assorbimento è rapidamente trasformato nella sua forma metabolicamente attiva dotata di attività antiinfiammatoria, analgesica ed antipiretica.

Il nabumetone ed il suo principale metabolita, l'acido 6-metossi-2-naftilacetico, interferiscono con il metabolismo dell'acido arachidonico inibendo la prostaglandin-sintetasi, il rilascio di bradichinine e di enzimi lisosomiali, e riducono l'afflusso di elementi polimorfonucleati e mononucleati, condizioni intimamente connesse alla genesi del processo flogistico (2, 6, 7, 9, 11, 12, 14).

Numerosi studi clinici non controllati o in doppio cieco, sia verso altri FANS che contro placebo, hanno permesso di rilevare l'efficacia analgesica ed antinfiammatoria del nabumetone nella terapia dell'osteoartrosi e dell'artrite reumatoide (1, 3, 4, 5, 8, 10, 13, 15, 16, 17, 18). Scopo del nostro studio è la valutazione dell'efficacia e della tollerabilità del nabumetone nella terapia della sintomatologia algica dell'artrite reumatoide e dell'osteoartrosi.

MATERIALI E METODI

È stato condotto uno studio non controllato a

breve termine con nabumetone in 20 malati selezionati (10 maschi e 10 femmine) di età media di $57,8 \pm 2,95$ anni (range: 32-76), affetti da patologie di interesse reumatologico in fase algica.

La diagnosi era di osteoartrosi in 16 casi (12 con interessamento delle articolazioni periferiche, 4 con esclusivo interessamento assile) e di artrite reumatoide nei restanti 4 malati.

Sono stati considerati criteri di esclusione la presenza di ulcera peptica, di gravi alterazioni delle funzionalità, cardiaca, renale o epatica, una documentata ipersensibilità nei confronti dell'acido acetilsalicilico o di altri farmaci antiinfiammatori non steroidei, ed un concomitante trattamento con derivati idantoinici, anticoagulanti od antidiabetici orali.

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

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

In tutti i malati che praticavano terapia con FANS è stato effettuato un periodo di wash-out di almeno 10 giorni.

Per la valutazione dell'efficacia terapeutica abbiamo seguito a giorni alterni le variazioni della sintomatologia algica (dolore spontaneo, dolore al movimento attivo e passivo, dolore alla pressione) della limitazione funzionale, e, qualora fosse presente, della tumefazione articolare. L'entità dei vari parametri è stata misurata utilizzando una scala semiquantitativa (0 = assente, 1 = lieve, 2 = moderata, 3 = grave).

All'inizio ed alla fine del trattamento sono stati esaminati i principali parametri di laboratorio atti a valutare eventuali alterazioni della funzionalità epatica e renale, dell'apparato emopoietico e della coagulazione.

Nel corso della terapia è stata riservata una particolare attenzione all'eventuale insorgenza di effetti collaterali segnalandone la natura, l'esordio, la durata, l'evoluzione e gli eventuali provvedimenti terapeutici adottati.

Al termine del periodo di trattamento è stato espresso un giudizio sulla tollerabilità del nabumetone utilizzando una scala qualitativa a cinque stadi (ottimo, buono, discreto, scarso, nullo).

L'analisi statistica dei risultati ottenuti è stata eseguita mediante tests parametrici e non parametrici (analisi della varianza, test di Friedman e Wilcoxon) per i dati clinici. Quale limite di significatività abbiamo scelto il valore di $p < 0,05$.

RISULTATI

Tutti i malati ammessi allo studio hanno

portato a termine il protocollo terapeutico previsto [il giudizio finale di efficacia del trattamento è risultato ottimo in 4 casi (20%), buono in 10 (50%) scarso in 4 (20%) e nullo in 1 (5%)].

Durante il periodo di osservazione, ai controlli clinici effettuati a giorni alterni si è notata una graduale riduzione della sintomatologia dolorosa, significativamente apprezza-

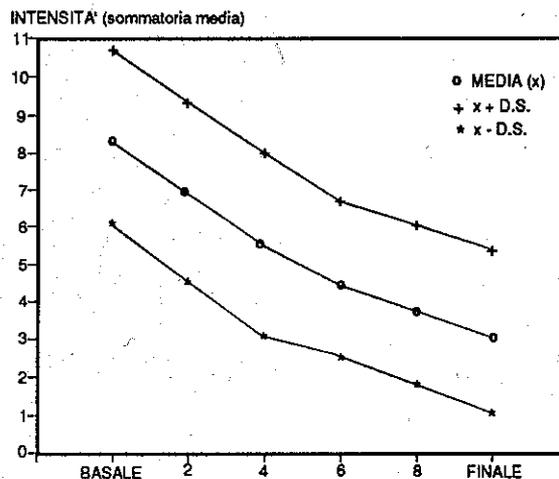


Fig. 1. - Dolore variazione nel corso della terapia

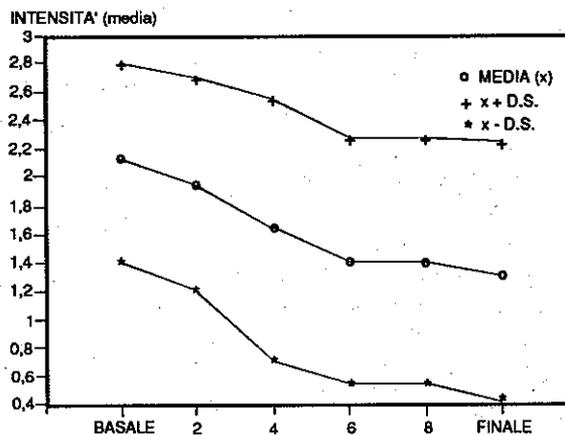


Fig. 2. - Limitazione funzionale variazione nel corso della terapia

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	0,845	n.s.
Emoglobina	13,38	0,39	13,26	0,38	0,845	0,000	n.s.
Ematocrito	38,95	0,99	38,95	1,16	-0,184	0,000	n.s.
Eritrociti (in milioni)	4,64	0,12	4,65	0,13	-0,114	0,000	n.s.
Leucociti (in migliaia)	6,38	0,34	6,40	0,30	-0,114	0,000	n.s.
Linfociti	29,61	1,85	31,22	1,57	-1,331	0,019	n.s.
Limfociti	58,06	2,00	58,32	1,69	-0,219	0,019	n.s.
Neutrofili	0,72	0,07	0,71	0,07	0,172	0,139	n.s.
Basofili	2,96	0,75	2,83	0,50	0,139	0,139	n.s.
Eosinofili	6,62	0,39	5,64	0,48	2,587	0,012	p < 0,05
Monociti	286,10	24,26	275,55	20,47	0,800	0,220	n.s.
Plastrine (in migliaia)	97,45	1,43	97,15	1,35	-1,426	0,154	n.s.
Attività Protrombinica	4,96	0,28	5,31	0,30	-1,426	0,154	n.s.
Uricemia	18,70	1,22	19,75	1,27	-0,901	0,369	n.s.
Azotemia	107,55	6,10	105,95	7,22	1,685	0,099	n.s.
Glicemia	93,25	0,04	94,00	0,04	0,913	0,360	n.s.
Creatinemia	0,85	0,06	0,80	0,05	-0,095	0,928	n.s.
Fosfatasi alcalina	0,62	0,06	0,62	0,05	-0,095	0,928	n.s.
Bilirubinemia totale	20,65	1,74	28,65	8,28	-1,615	0,111	n.s.
S.G.O.T.	21,05	4,09	31,35	8,59	-2,085	0,043	n.s.
S.G.P.T.	39,05	12,85	42,95	15,96	-1,214	0,227	n.s.
Gamma-GT	1019,25	1,71	1020,45	1,42	-0,305	0,758	n.s.
Peso Specifico (urine)	5,68	0,18	5,74	0,14	-0,305	0,758	n.s.
pH (urine)	145,50	4,57	139,00	3,56	1,802	0,076	n.s.
Pressione sistolica	67,25	2,49	85,50	1,80	0,790	0,430	n.s.
Pressione diastolica							

TABELLA 1. — Analisi statistica dei parametri di laboratorio e dei valori pressori sistoliche/diastoliche esaminati all'inizio ed alla fine del trattamento.

bile già dopo 4 giorni di trattamento sia dal punto di vista clinico che statistico ($p < 0,01$ al test Wilcoxon). Al termine della terapia è stata rilevata una riduzione media del dolore intorno al 62% ($p < 0,001$ al test di Friedman e all'analisi della varianza Fig. 1).

Parallela mente la limitazione funzionale, inizialmente di media intensità, è andata gradatamente regredendo, con sufficiente ripresa della funzionalità articolare al termine del trattamento ($p < 0,05$ al test di Friedman e all'analisi della varianza) (Fig. 2). Negli unici due malati in cui era presente, è stato possibile osservare una riduzione della tumefazione articolare. La tollerabilità locale del farmaco è stata giudicata ottima in 7 casi (35%), buona in 11 (55%), discreta in 1 (5%) (per gastralgia di lieve entità comparata il terzo giorno di trattamento e regredita dopo l'assunzione di gastroprotettori senza necessità di interrompere la terapia) e scarsa in 1 caso (5%) (per manifestazioni cutanee insorte a partire dal sesto giorno di terapia. La terapia fu sospesa due giorni dopo in relazione alla soddisfacente risposta clinica conseguita).

L'analisi statistica della media e della deviazione standard dei parametri di laboratorio e dei valori pressori sistoliche/diastoliche esaminati all'inizio ed al termine del trattamento (Tab. 1), non ha evidenziato differenze significative, ad eccezione della diminuzione della quota percentuale dei monociti ($p < 0,05$), peraltro di significato clinico non rilevante.

CONCLUSIONI

Nel nostro studio aperto non controllato, confermando quanto già rilevato da altri autori (15-18) sull'efficacia di questo nuovo FANS nel trattamento sintomatico dell'osteoporosi e dell'artrite reumatoide, la terapia a base di nabumetone si è mostrata complessivamente positiva nel 75% dei casi trattati.

La bassa frequenza di effetti collaterali, peraltro reversibili, indica un soddisfacente rapporto rischio/beneficio del nabumetone, mentre la necessità di una singola somministrazione giornaliera favorisce un aumento della compliance del malato.

Sulla base dei questi risultati è lecito prospettare la validità dell'uso del nabumetone nel trattamento sintomatico dell'osteartrosi e dell'artrite reumatoide.

RIASSUNTO

In 20 malati (10 maschi e 10 femmine) con diagnosi di artrite reumatoide (4 casi) o di osteoartrosi (16 casi) è stata valutata l'efficacia e la tollerabilità di un nuovo farmaco antiinfiammatorio non steroideo (FANS), il nabumetone, alla dose di 1 g/die per un periodo di almeno 8 giorni.

Nel corso del trattamento è stato possibile rilevare a livello delle articolazioni colpite una graduale riduzione della sintomatologia dolorosa con un miglioramento della funzionalità ed una riduzione della tumefazione.

Il giudizio finale sull'efficacia della terapia con nabumetone è stato complessivamente positivo nel 75% dei casi trattati, e la tollerabilità è risultata soddisfacente, rilevando solo in due casi la comparsa di effetti collaterali di lieve entità (gastralgie e manifestazioni cutanee), per altro transitori.

SUMMARY

We evaluated the effectiveness and the tolerability of a new non steroidal antiinflammatory drug

(NSAID), nabumetone (1 g/daily for at least 8 days), in 20 patients (10 males and 10 females), 4 with rheumatoid arthritis and 16 with osteoarthritis.

During the treatment we observed a progressive reduction of pain and swelling with improvement of articular movements.

Our results showed an appreciable effectiveness of nabumetone treatment in 75% of patients. Excluding two patients with transient mild side effects (gastric and cutaneous symptoms), the tolerability has been satisfactory.

BIBLIOGRAFIA

1. Blechmann W. J.: *Nabumetone therapy, of osteoarthritis*. Am. Med. 83 (Suppl. 4B): 70, 1987.
2. Bonta I. L. e Coll.: *Dual role of prostaglandin chronic inflammation models: consequences for anti-inflammatory therapy*. In: Future trends in inflammation, III London, February 14-18, 1977.
3. 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.
4. 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.
5. 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 Rotman H. (Eds): *Nabumetone a Novel Anti-inflammatory*. Royal Soc. Med. Congress and Symp. Series, 69, 209, 1985.
6. 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.
7. Ferrerira S. H. e Vane J. R.: *Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesia*. Nature 240: 200, 1972.
8. Gillgrass J. e Grahame R.: *Nabumetone a double-blind study in osteoarthritis*. Pharmatherapeutica 3: 592, 1984.
9. Krupp P. e Coll.: *The biological significance*

- of inhibition of prostaglandin synthesis in Le-
Inflammatori Hand Huber Publishers, Bern,
 Stuttgert, Vienna 1976; pag. 108.
10. Lamera B. G. e Coll.: Evaluation of nabumetone in the treatment of active adult rheumatoid arthritis. *Am. J. Med.* 83 (Suppl. 4B): 40, 1987.
11. Levine L. e Robinson D. R.: Inhibition of rheumatoid synovial prostaglandin biosynthesis by anti-inflammatory drugs. *Arthritis and Rheum.* 18: 407, 1975.
12. Moccanda S. e Coll.: Prostaglandin, aspirin-like drugs and oedema of inflammation. *Nature* 246: 217, 1973.
13. Muckle D. S. e Rotman H.: A report on study on the assessment of the effectiveness of nabumetone in the treatment of sport 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.
14. Patrono C. e Coll.: Prostaglandine e secrezione endocrina: effetti farmacologici e probabili ruoli fisiologici. In Atti del XVI Congresso nazionale della Società Italiana di Endocrinologia, Bari 18-21 maggio 1976.
15. 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): *Royal Soc. Med. Congress and Symp. Series* 69, 187, 1985.
- Il presente articolo costituisce la versione originale degli AA. dell'articolo erroneamente pubblicato sul vol. 134, pag. 181-185, 15-31 agosto 1990 di questa rivista.
16. Turner R. A. e Coll.: Nabumetone: a single-center three-week comparison with placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. *Am. J. Med.* 83 (Suppl. 4B): 36, 1987.
17. Wade A. G. e Fleicher D. M.: Comparison of nabumetone and indomethacin in the treatment of patients in general practice with osteoarthritis. In Panayi G. S., Price J. D. e Rotman H. (Eds): *Royal Soc. Med. Congress and Symp. Series* 69, 149, 1985.
18. Zoma A. e Cappel 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., e Rotman H. (Eds): *Nabumetone, a Novel Anti-inflammatory.* Royal Soc. Med. Congress and Symp. Series, 69, 73 1985.

Dott.ssa Valeria Riccieri, Via G. B. De Rossi, 20 - Roma
 Dott. Antonio Spadaro, Via A. Sogliano, 84/B - Roma
 Dott.ssa Annamaria Iagnocco, Via Cicerone, 24 - Latina