

## NOTE DI TERAPIA

MINIRVA STOMATOLOG. 2000; 49: 561-8

## Efficacia e tollerabilità nel ketoprofene sale di lisina ad uso topico nelle flogosi acute del cavo orale in corso di terapia ortognatodontica

Studio randomizzato, in singolo cieco, per gruppi paralleli verso benzidamina cloridrato

D. LAURITANO, F. SPALDARI\*, A. SALVATO

EFFICACY AND TOLERANCE OF KETOPROFEN LYSINATE SOLUTION IN ACUTE INFLAMMATION OF THE MOUTH IN ORTHODONTIC THERAPY. SINGLE-BLIND PARALLEL STUDY VERSUS BENZIDAMINE HYDROCHLORIDE

**Background.** The study was carried out to value the analgesic efficacy of ketoprofen lysinate solution administered by oral route. Ketoprofen lysinate solution is an efficacious topical drug for pain relief and control of inflammation agents.

**Methods.** The study was carried out in 120 patients submitted to orthodontic therapy by oral route, under single blind conditions at the "San Raffaele" Hospital in Milan. The 120 patients who underwent orthodontic therapy were males and females, from 18 to 40 years old. One group was treated with ketoprofen lysinate solution at the doses of 160 mg in 100 ml (60 patients), the other group with benzidamine hydrochloride 15 ml (60 patients), twice a day for seven days. Pain relief and control of inflammation agents have been evaluated.

**Results.** The study showed ketoprofen lysinate solution to be very effective for pain relief and control of inflammation agents. In fact, on the basis of the visual analogue scale of Scott-Huskisson and of the patient's judgement, ketoprofen proved significantly better than benzidamine.

**Conclusions.** The analgesic efficacy of ketoprofen lysinate solution administered by oral

*Università degli Studi - Milano  
Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Scuola di Specializzazione in Ortognatodonzia  
(Direttore: Prof. A. Salvato)  
\*Clinica Odontoiatrica e Stomatologica  
Istituti Clinici di Perfezionamento  
(Direttore: Prof. F. Santoro)*

route was prompt and long lasting than benzidamine. Both treatments were very well tolerated.

Key words: Ketoprofen, therapeutic use - Orthodontics - Inflammation - Mouth diseases - Anti-inflammatory agents, non steroidal.

Da diversi anni i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono impiegati in ambito odontostomatologico come supporto terapeutico in pazienti affetti da patologie algico-infiammatorie quali gengiviti, glossiti, parodontopatie, stomatiti; oltreché in chirurgia orale, per semplici estrazioni dentarie o per chirurgia exodontica complessa come quella dei terzi molari.

### Razionale dello studio

Nelle patologie sopra descritte, una formulazione collutorio, esplicando il massimo dell'efficacia a livello dei tessuti orali, dove peraltro sono presenti i principali mediatori endogeni dell'infiammazione (prostaglandi-

Pervenuto il 3 maggio 2000.  
Accettato il 24 gennaio 2001.

Indirizzo per la richiesta di esenti: D. Lauritano - Via Clara Maffei, 3 - 24121 Bergamo. E-mail: lauritano@qui.it

ne E2), presenta il vantaggio di una maggiore maneggevolezza d'uso rispetto alle formulazioni orali, non scevre da effetti collaterali legati all'assorbimento sistemico o al contatto con la mucosa gastrica. Il collutorio può avere un razionale d'uso nel placare le orodinie, nel diminuire la durata e l'intensità dell'infiammazione locale e, nei casi più gravi, nel coadiuvare l'antibiotico nella prevenzione di complicanze possibili. Nella categoria dei collutori usati per questo tipo di indicazione, ne esistono in commercio alcuni, come la BC, che agiscono unicamente sulla percezione del sintomo «dolore» grazie alle loro proprietà anestetiche locali; altri, gli analgesici-antinfiammatori, quali il KL (che è il farmaco oggetto del presente studio), che agiscono invece bloccando il processo infiammatorio stesso ed esercitando la loro azione non solo sul dolore ma anche, e primariamente, sui sintomi e segni dell'infiammazione<sup>1-9</sup>.

In ambito odontostomatologico, il profilo farmacocinetico, l'efficacia clinica e la tollerabilità di ketoprofene sale di lisina in collutorio, sono già stati chiaramente definiti in diversi studi clinici controllati con placebo<sup>10-12</sup>. In particolare, tale formulazione ha presentato una elevata e rapida diffusione nella mucosa oro-faringea con assenza di interessamento sistemico. Le massime concentrazioni plasmatiche ottenute a seguito di un lavaggio orale con una soluzione contenente 160 mg di KL, sono risultate pari ad 1/25 di quelle ottenute con una dose di 80 mg dello stesso prodotto per via orale<sup>13</sup>. Il prodotto si è inoltre dimostrato efficace nel ridurre significativamente la sintomatologia flogistica (l'edema, il bruciore ed il dolore) a 3 giorni dall'inizio del trattamento, portando ad una risoluzione completa della sintomatologia entro i 7 giorni di osservazione<sup>12</sup>. L'analgesia, che compare mediamente dopo mezz'ora dall'applicazione del collutorio, raggiunge il picco massimo ad un'ora e mezza e si mantiene significativa per almeno 6 ore<sup>11</sup>.

Tale concentrazione ed il suo rapporto con quella per via sistemica, depongono a favore di una mancanza di accumulo di principio attivo e di una sua rapida ed elevata diffusione nella mucosa orale.

La scarsità di accumulo a livello sistemico è confermata inoltre dall'osservazione che i valori delle concentrazioni plasmatiche risultano paragonabili anche con posologie giornaliere diverse e ripetute (2 sciacqui *vs* 3).

L'elevato gradiente locale di concentrazione che si instaura tra soluzione di ketoprofene sale di lisina e mucosa, è il meccanismo alla base di una rapida ed elevata diffusione del principio attivo nella mucosa oro-faringea, che si riflette nel profilo farmacocinetico con un rapido raggiungimento delle concentrazioni massime plasmatiche<sup>14-18</sup>.

Anche il profilo della tollerabilità è risultato favorevole nella totalità della casistica studiata.

Sulla base di queste premesse è stato condotto questo studio con lo scopo di confermare con dati farmacologici e clinici l'efficacia terapeutica e la tollerabilità del KL, in soluzione per uso oro-faringeo in pazienti con affezioni flogistiche temporanee alle mucose gengivali e di tutto il cavo orale, successivamente ad un intervento terapeutico di bandaggio ortodontico con apparecchiature di tipo fisso.

#### *Propositi dello studio*

Tale studio si propone di valutare l'efficacia e la tollerabilità di ketoprofene sale di lisina in confronto a benzidamina cloridrato, entrambi usati nella formulazione collutorio, nel corso di un trattamento, fino a un massimo di 7 giorni, in pazienti affetti da flogosi temporanee alle mucose gengivali e di tutto il cavo orale, successivamente ad un intervento terapeutico di bandaggio ortodontico con apparecchiature di tipo fisso.

#### *Obiettivi dello studio*

##### *Obiettivo primario*

Verificare se la prima somministrazione di ketoprofene sale di lisina, alla dose di 160 mg (10 ml di soluzione per uso topico) diluiti in 100 ml di acqua, presenti un effetto sulla sintomatologia dolorifica orale, significativamente più duraturo rispetto alla benzidamina cloridrato, alla dose di 22,5 mg (15 ml di soluzione per uso topico).

### Obiettivi secondari

Verificare se ketoprofene sale di lisina, somministrato due volte al giorno, è in grado di condurre ad un miglioramento della sintomatologia dolorifica e dei segni associati all'infiammazione (edema ed iperemia) significativamente maggiore rispetto alla benzidamina cloridrato, misurabile in termini di tempo necessario, in giorni, all'ottenimento della remissione dei sintomi.

Verrà inoltre verificato se l'incidenza di effetti collaterali è significativamente diversa tra i 2 gruppi di trattamento.

### Materiali e metodi

#### Selezione dei pazienti

##### Definizione dei pazienti

Lo studio verrà condotto su pazienti ambulatoriali sottoposti a terapia ortognatodontica con apparecchiature di tipo fisso afferenti presso il Servizio di Odontostomatologia I dell'Ospedale San Raffaele di Milano, dove ha sede la Scuola di Specializzazione in Ortognatodonzia.

##### Criteri di inclusione

1) Pazienti ambulatoriali, maschi e femmine di età compresa tra i 18 e 40 anni, sottoposti a terapia ortognatodontica con apparecchiature di tipo fisso.

2) Dolore della regione orale di intensità moderata o severa (punteggio  $\geq 70$  mm) dalla «visual analogue scale» (VAS) prevista dal protocollo.

3) Almeno 1 dei 2 segni dell'infiammazione (edema ed iperemia), di intensità moderata o severa (punteggio  $\geq 2$ ) dalla scala di punteggio da 0 a 3 prevista nel protocollo.

4) Rilascio del consenso informato scritto da parte del paziente.

#### Formulazione, dose dei trattamenti

##### Farmaco oggetto dello studio

Flacone erogatore da 150 ml di soluzione per applicazione topica contenente:

- a) principio attivo: ketoprofene sale di lisina 1.6 g in 100 ml;
- b) eccipienti.

Ciascuna dose consiste di 5 erogazioni (10 ml) da diluire in 100 ml di acqua (metà dell'annesso bicchierino) da assumere per via topica in forma di sciacqui.

##### Farmaco di confronto

Flacone da 240 ml di soluzione, con bicchierino dosatore, per applicazione topica in forma di sciacqui, contenente:

- a) principio attivo: benzidamina cloridrato 0.15 mg in 100 ml;
- b) eccipienti.

Ciascuna dose consiste di 15 ml (metà dell'annesso bicchierino) da assumere puro in forma di sciacqui.

#### Gruppi di trattamento, durata

Il paziente eleggibile entrerà nella fase di trattamento e riceverà un flacone di collutorio corrispondente a diversa composizione, a seconda del gruppo di randomizzazione:

- ketoprofene sale di lisina 10 ml (160 mg) in 100 ml di acqua;
- benzidamina cloridrato 15 ml (22.5 mg) puro.

Ciascun gruppo assumerà i farmaci prescritti, in forma di sciacqui, due volte al giorno (dopo la colazione del mattino e dopo il pasto serale). Il trattamento durerà fino a remissione dei sintomi e segni come specificato successivamente nel protocollo e non dovrà essere comunque superiore ai 7 giorni.

#### Parametri di valutazione

##### Parametri d'efficacia

A) La gravità del dolore sarà valutata dal paziente secondo la «visual analogue scale» o VAS<sup>17</sup>. I pazienti saranno istruiti ad apporre un marker verticale sulla scala (un tratto di 10 cm portante ad una estremità la scritta «nessun dolore» ed all'estremità opposta la scritta «dolore insopportabile»). La scala riportata sul diario dovrà essere compilata dal paziente, in occasione di:

LAURITANO

EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DEL KETOPROFENE SALE DI LISINA AD USO TOPICO

a) visita in cui viene eseguito il bandaggio delle arcate con apparecchiature di tipo fisso;

b) al giorno 1 del trattamento;

c) quotidianamente un'ora dopo (T 60') l'assunzione del preparato:

— all'assunzione serale del 1° giorno;

— ad entrambe le assunzioni giornaliere dal 2° giorno al termine del trattamento.

B) La gravità dei seguenti segni: edema ed iperemia sarà valutata secondo una scala graduale di punteggio da 0 a 3 (assente, lieve, moderato, intenso), sarà valutata dallo sperimentatore, a seguito di esame obiettivo particolare del cavo orale ed annotata su una cartella raccolta dati, in occasione di:

a) visita in cui viene eseguito il bandaggio delle arcate con apparecchiature di tipo fisso;

b) seconda visita (o visita di controllo);

c) terza visita finale.

La remissione/risoluzione dei segni dell'infiammazione sarà dedotta dal dato fornito sulla gravità degli stessi, seguendo la stessa scala graduale di punteggio da 0 a 3, ma inversamente interpretata (completa remissione, buon miglioramento, lieve miglioramento, nessun effetto). Il punteggio equivalente alla remissione dei sintomi sarà uguale a 0 (remissione completa) o 1 (buon miglioramento).

#### Endpoint primario

Si riterrà clinicamente rilevante il verificarsi di una differenza di 1,5 ore tra il gruppo trattato con ketoprofene sale di lisina ed il gruppo trattato con benzidamina cloridrato nella durata dell'effetto analgesico, misurata come differenza in ore tra la fine e l'inizio dell'effetto analgesico alla prima somministrazione di farmaco.

#### Endpoints secondari

Ulteriori endpoints di efficacia saranno:

a) Il numero medio di giorni necessari ad ottenere la remissione del sintomo dolore, misurato come giorno in cui 2 rilevazioni consecutive (mattina e sera) di dolore, ese-

guitate ad un giorno dal trattamento di bandaggio, sono tutte inferiori ai 10 mm della VAS (<10 mm).

b) La differenza tra gruppo trattato con ketoprofene sale di lisina e gruppo trattato con benzidamina cloridrato, nella gravità media dei segni dell'infiammazione (edema ed iperemia), al giorno della seconda visita ed alla terza visita.

#### Parametri di tollerabilità

Gli eventi avversi o i sintomi verificatisi durante la settimana di trattamento con i farmaci in studio, saranno considerati endpoints secondari di valutazione della tollerabilità e sicurezza d'impiego dei farmaci in studio. Sarà quindi valutata l'incidenza dei seguenti sintomi:

- modesta iposensibilità superficiale;
- sensazione di formicolio nei tessuti del cavo orale;
- secchezza orale, sete;
- nausea e dolore addominale;
- altri eventi indesiderati spontaneamente segnalati.

Sarà valutato il numero di casi sul totale dei pazienti per sintomo e per gruppo di trattamento.

Sarà inoltre valutata la differenza nella percentuale di pazienti che interrompono il trattamento per eventi avversi.

#### Procedure dello studio

Studio randomizzato in singolo cieco, per gruppi paralleli, con una dose di ketoprofene sale di lisina (160 mg, 2 volte al dì) in confronto con una dose di farmaco di riferimento (benzidamina 22 mg, 2 volte al dì).

#### Criteri per ritenere concluso il trattamento di un paziente

Un paziente si ritiene completato se, uniformemente ai criteri di eleggibilità, si è presentato a tutte le visite previste dal protocollo ed ha assunto il farmaco in sperimentazione fino alla data in cui si è verificata la remissione del dolore.

EPI

Fig  
do  
da  
Al  
bu

Pr

Al

cu

PI

Al

la

di

oi

no

di

O

di

te

cu

no

cu

te

V

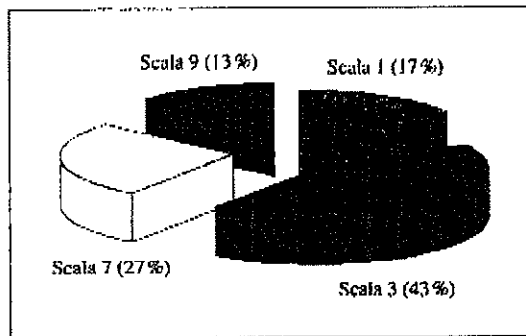


Fig. 1. — Suddivisione dei pazienti del 1° gruppo secondo la sintomatologia algica (VAS) 4 giorni dopo il bandaggio.  
Algesic symptomatology (VAS) 4 days after orthodontic banding in 1st group of patients.

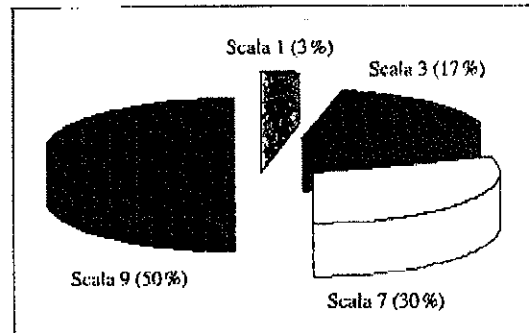


Fig. 2. — Suddivisione dei pazienti del 2° gruppo secondo la sintomatologia algica (VAS) 4 giorni dopo il bandaggio.  
Algesic symptomatology (VAS) 4 days after orthodontic banding in 2nd group of patients.

### Piano delle analisi

#### Analisi dell'obiettivo primario

- Valutazione dell'intensità del dolore secondo VAS un'ora dopo l'applicazione del preparato.

#### Analisi degli obiettivi secondari

- Gli obiettivi secondari sono costituiti da:
  - numero di giorni necessari ad ottenere la remissione del sintomo dolore;
  - intensità di edema ed iperemia prima, durante e dopo trattamento secondo scala ordinale a 4 livelli;
  - proporzione di pazienti con remissione/risoluzione dei segni di infiammazione durante e dopo trattamento.

#### Obiettivi di tollerabilità

Gli obiettivi di tollerabilità sono costituiti dal verificarsi di eventi avversi, inclusa l'interruzione di trattamento per eventi avversi.

### Risultati

Tutti i pazienti ammessi allo studio hanno completato il trattamento previsto in 7 giorni.

Per quanto riguarda il dolore, il trattamento con ketoprofene sale di lisina ha determinato una significativa riduzione della gravità

del sintomo con una riduzione del 57%, rispetto alla benzidamina cloridrato, riduzione del 10% ( $p < 0,001$ ).

La variazione rispetto al basale è risultata significativa già alla prima rilevazione effettuata 60' dopo l'inizio del trattamento. Si può notare, inoltre, come i pazienti trattati con ketoprofene sale di lisina siano risultati per questo sintomo significativamente meno gravi in confronto al gruppo trattato con benzidamina cloridrato dopo 3 giorni di trattamento. Nei pazienti del gruppo di studio il sintomo risultava praticamente assente (fig. 1, 2).

Il trattamento con ketoprofene sale di lisina si è dimostrato efficace nel ridurre l'iperemia delle mucose orali, rispetto al gruppo di controllo ( $p < 0,001$ ). Già dopo tre giorni di trattamento i rapporti tra la gravità del sintomo risultavano invertiti tra i due trattamenti e l'iperemia dei pazienti trattati con benzidamina cloridrato risultava significativamente maggiore dei pazienti del gruppo di studio (fig. 3, 4).

Per quanto riguarda l'edema si può rilevare come, anche per tale parametro, la riduzione sia stata indotta esclusivamente da ketoprofene sale di lisina ( $p < 0,001$  rispetto al controllo).

Per quanto concerne la valutazione della tollerabilità, il giudizio espresso dai singoli pazienti è risultato ottimo riguardo sia il ketoprofene sale di lisina, che la benzidamina cloridrato (ketoprofene 97%, benzidamina 95%) (fig. 5, 6).

LAURITANO

EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DEL KETOPROFENE SALE DI LISINA AD USO TOPICO

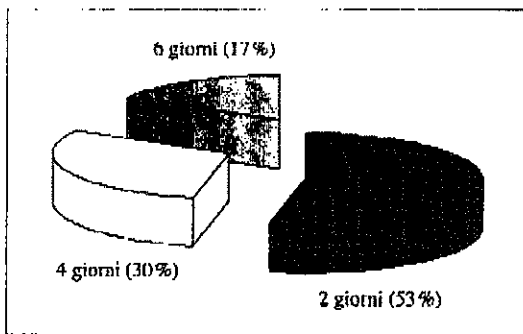


Fig. 3. — Valutazione dell'efficacia dei farmaci nel 1° gruppo di pazienti (ketoprofene) in base ai giorni necessari alla remissione dell'edema e dell'iperemia.  
Number of days required to control inflammation agents (edema and hyperemia) in 1st group of patients.

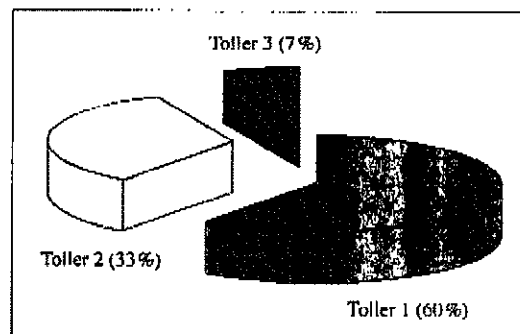


Fig. 5. — Tollerabilità 1° gruppo. 1) Nessun sintomo avverso. 2) Un sintomo avverso. 3) Più di un sintomo avverso.  
Tolerance in 1st group. 1) No one adverse symptom. 2) One adverse symptom. 3) More than one adverse symptom.

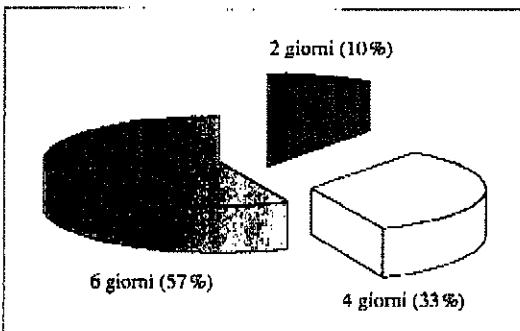


Fig. 4. — Valutazione dell'efficacia dei farmaci nel 2° gruppo di pazienti (Benzidamina cloridrato) in base ai giorni necessari alla remissione dell'edema e dell'iperemia.  
Number of days required to control inflammation agents (edema and hyperemia) in 2nd group of patients.

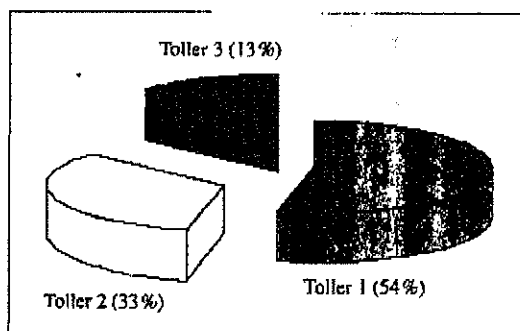


Fig. 6. — Tollerabilità 2° gruppo. 1) Nessun sintomo avverso. 2) Un sintomo avverso. 3) Più di un sintomo avverso.  
Tolerance in 2nd group. 1) No one adverse symptom. 2) One adverse symptom. 3) More than one adverse symptom.

### Discussione e conclusioni

In campo odontostomatologico l'instaurarsi di un processo infiammatorio, caratterizzato da dolore, edema ed iperemia, rappresenta un evento abbastanza frequente, sia in situazioni patologiche che in conseguenza ad interventi chirurgici del cavo orale ed a terapie di tipo ortodontico.

Come dimostrano i risultati di questo studio, KL in soluzione per uso oro-faringeo è in grado di ridurre notevolmente l'intensità della sintomatologia algica, del bruciore, dell'edema e dell'iperemia e quindi di abbreviare i tempi di risoluzione delle manifestazioni infiammatorie gengivo-parodontali e delle mucose orali.

Infatti, dolore, bruciore, edema ed iperemia risultano significativamente migliorati già alla seconda visita di controllo e praticamente assenti a fine trattamento (7 giorni dopo il bandaggio), mentre nei pazienti trattati con benzidamina cloridrato si osservano solamente miglioramenti di breve durata per quel che riguarda il dolore e marginali miglioramenti degli altri sintomi.

I risultati hanno messo in rilievo l'ottima tollerabilità del farmaco, sia sulla base dei giudizi soggettivi dei pazienti, che sull'esame obiettivo del medico sperimentatore.

Questi dati confermano i risultati ottenuti da ketoprofene sale di lisina in soluzione per uso oro-faringeo in uno studio controllato e randomizzato, eseguito in singolo cieco ver-

so placebo<sup>19-23</sup>, in cui il farmaco aveva dimostrato la sua efficacia antinfiammatoria su parametri quali: dolore, bruciore, edema ed iperemia, in pazienti affetti da patologie odontostomatologiche.

La formulazione di KL in soluzione per uso topico oro-faringeo possiede il vantaggio di raggiungere in modo mirato il distretto sofferente, permettendo l'applicazione diretta del farmaco nel sito dove è in corso il processo infiammatorio e limitandone la distribuzione in altre regioni dell'organismo.

Numerose sono le affezioni interessanti la cavità orale che possono trarre beneficio da una terapia antinfiammatoria non steroidea: stomatiti, glossiti, gengiviti, traumi, lesioni da agenti irritanti e tossici, infiammazioni periapicali, alveoliti, procedure chirurgiche della cavità orale, traumi e dislocazioni mandibolari, infiammazioni acute faringee e tonsillari e non da ultime procedure terapeutiche ortognatodontiche mediante apparecchiature di tipo fisso.

Appare evidente in campo odontostomatologico l'utilità di avere a disposizione un farmaco topico ad azione antinfiammatoria ed analgesica atto a controllare adeguatamente lo stato flogistico ed in grado di garantire un veloce recupero dell'integrità strutturale, del trofismo e quindi dei naturali poteri di auto-difesa dell'organismo, limitando l'immissione in circolo della sostanza e gli eventuali effetti collaterali sistemici.

Riteniamo, quindi, che per la buona efficacia e l'ottima tollerabilità dimostrate, ketoprofene sale di lisina in soluzione per uso orale possa essere utilizzato come intervento terapeutico locale, e quindi più efficace, nelle affezioni flogistiche del cavo orale, di gravità lieve e moderata, riducendo la necessità di ricorrere a trattamenti sistemici, mentre nei casi più gravi può essere associato all'infiammatorio sistemico od all'antibiotico.

### Riassunto

**Obiettivo.** Lo studio ha avuto come obiettivo la valutazione dell'efficacia analgesica del ketoprofene sale di lisina in soluzione per uso orale nelle affezioni flogistiche del cavo orale.

**Metodi.** Lo studio è stato condotto su 120 pazienti sottoposti a terapia ortognatodontica, e trattati ad uso topico, in singolo cieco secondo un disegno a bracci paralleli. La ricerca è stata effettuata presso il Servizio di Odontostomatologia I dell'Ospedale San Raffaele di Milano, sede della Scuola di Specializzazione in Ortognatodonzia. Il gruppo sottoposto alla ricerca era composto di 120 pazienti ambulatoriali, maschi e femmine di età compresa tra i 18 e i 40 anni, sottoposti a terapia ortognatodontica con apparecchiature di tipo fisso. Un gruppo era trattato con ketoprofene sale di lisina (KL) in soluzione acquosa 160 mg in 100 ml (60 pazienti), l'altro con benzidamina cloridrato (BC) 15 ml (60 pazienti) assunti due volte al giorno per 7 giorni. Viene valutata la gravità del dolore secondo la «visual analogue scale» (VAS), l'entità di edema ed iperemia e la tollerabilità.

**Risultati.** Per quanto riguarda il dolore, il trattamento con KL ha determinato una significativa riduzione della gravità del sintomo. Il trattamento con KL si è dimostrato efficace nel ridurre l'iperemia infiammatoria delle mucose orali, rispetto al gruppo di controllo ( $p < 0,001$ ). Per quanto riguarda l'edema si può rilevare come, anche per tale parametro, la riduzione sia stata indotta esclusivamente da KL ( $p < 0,001$  rispetto al controllo). Per quanto concerne la valutazione della tollerabilità, il giudizio espresso dai singoli pazienti è risultato ottimo riguardo sia il KL, che la BC (ketoprofene 97%, benzidamina 95%).

**Conclusioni.** Riteniamo, quindi, che per la buona efficacia e l'ottima tollerabilità dimostrate, ketoprofene sale di lisina in soluzione per uso orale possa essere utilizzato come intervento terapeutico topico-locale, e quindi più efficace, nelle affezioni flogistiche del cavo orale.

Parole chiave: Ketoprofene sale di lisina - Infiammazione - Ortognatodonzia.

### Bibliografia

1. Cailleteau JG. Ketoprofen in dentistry: a pharmacologic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;66: 620-4.
2. Cooper SA, Berrie R, Cohon P. Comparison of ketoprofen, ibuprofen and placebo in a dental surgery pain model. *Adv Ther* 1988;5(3):43-53.
3. Mehlisch D, Frakes L, Cavaliere MB, Gelman M. Double-blind parallel comparison of single oral doses of ketoprofen, codeine and placebo in patients with moderate to severe dental pain. *J Clin Pharmacol* 1984; 24:486-92.
4. Tai YMA, Baker R. Comparison of controlled-release of ketoprofen and diclofenac in the control of post-surgical dental pain. *J Roy Soc Med* 1992;85:16-8.
5. Turek MD, Baird WM. Double-blind parallel comparison of ketoprofen (Orudis), acetaminophen plus codeine, and placebo in postoperative pain. *J Clin Pharmacol* 1988;28:823-8.
6. Veys EM. 20 years' experience with ketoprofen. *Scand J Rheumatol* 1991;90:3-44.

Re  
O  
S  
C  
-

7. Kantor FG. Ketoprofen: a review of its pharmacologic and clinical properties. *Pharmacother* 1986;6(3): 93-103.

8. Williams RL, Upton RA. The clinical pharmacology of ketoprofen. *J Clin Pharmacol* 1988;28:S13-S22.

9. Offenbacher S, Odle BM, Green MI, Mayambala CS, Smith MA, Fritz ME *et al*. Inhibition of human periodontal prostaglandin E2 synthesis with selected agents. *Agents and Actions* 1990;29(314):232-8.

10. Ghilardini M, Betelemme L, Fatti F. Studio dose finding di ketopropene sale di lisina collutorio in bustine monodose da 160 mg nelle affezioni infiammatorie della cavità orale. *Rass Int Clin Ter* 1991;21:961-71.

11. Balzanelli B, Bonollo L, Martini A. Valutazione della dose-dipendenza dell'effetto analgesico di ketopropene sale di lisina somministrato per via orale in soluzione nel dolore di pertinenza odontostomatologica. *Rass Int Clin Ter* 1991;71(24):1111-9.

12. Natale F, de Lorenzi C. Efficacia e tollerabilità di ketopropene sale di lisina in soluzione per uso orofaringeo nelle affezioni flogistiche del cavo orale. *Minerva Stomatol* 1997;46:1-6.

13. Natale F. Ketopropene sale di lisina in soluzione: studio di tollerabilità e assorbimento nel volontario sano. Report interno KSECB IV A 2, 1991.

14. Bellussi L, Biagini C. Terapia antiflogistica con ketopropene sale di lisina vs nimesulide nell'otite media secretiva, rinite/rinosinusite, faringite/tonsillite/tracheite. *Otorinolaringol* 1996;46(1):49-57.

15. Froom J, Boisseau V. Benzydamine oral rinse for sore throat. *Curr Ther Res* 1979;26(6):856-61.

16. Whiteside MW. A controlled study of benzydamine oral rinse ('Diffiam') in general practice. *Curr Med Res Opin* 1982;8(3):188-90.

17. Wethington JE. Double-blind study of benzydamine hydrochloride, a new treatment for sore throat. *Clin Ther* 1985;7(5):641-6.

18. Simard-Savoie S, Forest D. Topical anaesthetic activity of benzydamine. *Curr Ther Res* 1978;23(6):734-45.

19. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain* 1976;2:175-84.

20. Gardner MJ, Altman DG. Confidence intervals rather than p-value: estimation rather than hypothesis testing. *Br Med J Clin Res Ed* 1986;292:746-50.

21. Cohen J. A power primer. *Psychological Bulletin*, 1992; 112:155-9.

22. Borenstein M. The case for confidence intervals in controlled clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 1994;15: 411-28.

23. Borenstein M. Hypothesis testing and effect size estimation in clinical trials. *Ann Allergy Asthma and Immunol* 1997;78:5-16.

-

B

A  
A  
A  
A  
A  
A  
A  
A  
A  
A  
A  
A

A  
A  
A  
A  
A  
A

-

B

B  
B  
B  
B  
B  
B

C

C  
C  
C  
C  
C  
C  
C  
C  
C  
C

C  
C  
C

C