

Efficacia e tollerabilità di ketoprofene sale di lisina in soluzione per uso orofaringeo nelle affezioni flogistiche del cavo orale

F. NATALE e C. de' LORENZI

Efficacy and tolerability of ketoprofen lysine salt in oropharyngeal solution in inflammatory pathologies of the oral cavity.

Background. A double blind randomized comparative clinical study *vs* placebo clinical study has been carried out in order to assess the antiinflammatory and analgesic activity of ketoprofen lysine salt in oropharyngeal solution, in pain-inflammatory pathologies of odontostomatological nature.

Methods. One hundred and twenty patients, aged between 18 and 82 years, were recruited for the purpose and assigned at random to treatment with ketoprofen lysine salt or placebo for a period of 7 days.

Results and conclusions. Treatment with ketoprofen lysine salt demonstrated a significantly more marked ($p < 0.001$) anti-inflammatory effect than placebo as regards all variables considered: burning, sensation pain, oedema and erythema, and by the 3rd day of treatment led to significant remission of the symptomatology.

Tolerability of ketoprofen lysine salt was excellent.

Key words: Ketoprofen lysine salt - Anti-inflammatory effect - Dentistry.

Ketoprofene sale di lisina è un farmaco antinfiammatorio non steroideo, derivato dell'acido 2-arilpropionico che possiede

Pervenuto il 31 maggio 1996.
Accettato il 5 settembre 1996.

Indirizzo per la richiesta di estratti: F. Natale - Presidio Specialistico Extraospedaliero, Via della Repubblica 2/H - 46100 Mantova.

USSL n. 21 - Mantova
Presidio Specialistico Extraospedaliero

de proprietà antinfiammatorie, analgesiche ed antipiretiche¹⁻⁵.

La sua attività terapeutica si basa sulla capacità di interferire sulla cascata dell'acido arachidonico che porta, tramite blocco della ciclossigenasi, ad una mancata produzione di mediatori proinfiammatori come le prostaglandine, oltreché su quella di agire, attraverso la via della lipossigenasi, anche su altri mediatori quali i leucotrieni⁶⁻⁸.

Da diversi anni i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono impiegati sia in ambito odontostomatologico che otorinolaringologico, come supporto terapeutico in pazienti affetti da patologie algico-infiammatorie¹ oltreché in chirurgia orale, per semplici estrazioni dentarie o estrazioni unilaterali o bilaterali di terzi molari inclusi^{2,3,9}.

Sarebbe proprio l'effetto mediato da questi farmaci sulle prostaglandine a svolgere il ruolo principale nella risoluzione della flogosi nel cavo orale, dato che è stato dimostrato che alte concentrazioni di prostaglandine E₂ (PGE₂) sono presenti nei tessuti infiammati periodontali¹⁰.

Essi, inoltre, rappresentano una valida alternativa rispetto ad altri farmaci analge-

sici, essendo dotati di attività ad insorgenza più rapida e di una durata più protratta rispetto agli oppioidi ³ e di un'azione analgesica più duratura e potente del paracetamolo ⁵, che non risulta in grado, se somministrato da solo, di controllare il dolore postoperatorio ⁴.

L'efficacia terapeutica di ketoprofene sale di lisina, somministrato per via sistemica, nelle infiammazioni del cavo orale, è stata ampiamente dimostrata in numerosi studi clinici ¹¹⁻¹⁴, sia in ambito odontostomatologico che otorinolaringoiatrico.

La terapia della maggior parte dei processi infiammatori del cavo orale richiede farmaci ad azione antinfiammatoria ed analgesica che esplicino il massimo dell'efficacia in loco, senza interessamento sistemico.

In questa prospettiva d'impiego e grazie all'elevata idrosolubilità di ketoprofene salificato con la lisina è stato possibile realizzare una soluzione ad uso orofaringeo di ketoprofene sale di lisina.

Il profilo farmacocinetico della soluzione per uso orofaringeo di ketoprofene sale di lisina è stato studiato nel volontario sano ¹⁵, in cui è stato osservato il raggiungimento di una concentrazione massima plasmatica di circa 350 ng/ml, dopo 1 ora dalla somministrazione, pari a 1/25 di quella ottenuta con una dose di 80 mg di ketoprofene sale di lisina somministrato per via orale sistemica.

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 orofaringea.

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 orofaringea, che si riflette nel profilo

farmacocinetico con un rapido raggiungimento delle C_{max} plasmatiche.

Sulla base di queste premesse è stato condotto questo studio il cui scopo è stato quello di confermare i dati farmacocinetici e clinici dell'efficacia terapeutica e della tollerabilità di ketoprofene sale di lisina in soluzione per uso orofaringeo in pazienti con affezioni flogistiche di pertinenza odontostomatologica.

Materiali e metodi

Sono stati ammessi allo studio 120 pazienti ambulatoriali di entrambi i sessi, di età superiore a 18 anni, con affezioni odontostomatologiche di natura flogistica delle parti molli quali gengiviti, glossiti, parodontopatie, stomatiti, che necessitavano di una terapia con un farmaco antiinfiammatorio non steroideo, per via topica. Sono stati esclusi dallo studio pazienti con: affezioni odontostomatologiche microbiche che richiedevano trattamento specifico, gravidanza o allattamento, gravi patologie concomitanti oltreché soggetti con ipersensibilità individuale accertata verso il farmaco in studio o verso altri farmaci antinfiammatori non steroidei.

Lo studio è stato condotto secondo un disegno sperimentale randomizzato e controllato, eseguito in condizioni di doppia cecità, comparativamente a placebo.

Secondo randomizzazione i pazienti sono stati divisi in due gruppi di 60 soggetti ciascuno. Un gruppo di pazienti è stato trattato con ketoprofene sale di lisina 160 mg 2 volte al giorno; all'altro gruppo è stato somministrato placebo 2 volte al giorno.

Il trattamento aveva durata di 7 giorni.

Il farmaco veniva diluito in 100 ml di acqua e lo sciacquo doveva protrarsi per 3 minuti.

È stata esclusa la terapia concomitante con altri FANS per via topica o sistemica o con collutori.

L'attività terapeutica dei trattamenti è stata valutata rilevando in ciascun paziente

la gravità dei seguenti segni e sintomi: bruciore, dolore, eritema, ed edema, secondo la seguente scala di punteggi: 0=assente; 1=lieve; 2=moderato; 3=intenso.

Tali valutazioni sono state eseguite in condizioni basali, dopo 3 e dopo 7 giorni di trattamento.

Al termine dello studio il medico sperimentatore ed il paziente hanno espresso separatamente un giudizio globale sull'efficacia del farmaco, utilizzando, anche in questo caso, una scala di punteggi, ove: -1=peggiore; 0=nessun effetto; 1=lieve miglioramento; 2=buon miglioramento; 3=guarigione completa.

La tollerabilità dei trattamenti è stata valutata sulla base di esami di laboratorio eseguiti in condizioni basali e ripetuti al termine dello studio, comprendenti: esame emocromocitometrico con formula leucocitaria, proteine totali, glicemia, azotemia, creatininemia, bilirubina totale, GOT e GPT, colesterolo totale, trigliceridi, uricemia, esame completo delle urine e con la rilevazione di eventi indesiderati spontaneamente segnalati da pazienti.

Sia il medico sperimentatore che il paziente dovevano, inoltre, esprimere un giudizio di tollerabilità al trattamento, mediante scala di punteggi, in cui la tollerabilità era valutata come: 0=scarsa; 1=mediocre; 2=buona; 3=ottima.

Per quanto concerne l'elaborazione statistica, il confronto tra medie per parametri rilevati a più di 2 tempi (gravità di segni e sintomi relativi alla patologia) è stato eseguito mediante l'analisi della varianza (split plot design) seguita dal test di Tukey per i confronti a coppie entro e fra trattamenti.

La stessa procedura è stata utilizzata per i dati di laboratorio.

Le età medie dei 2 gruppi di trattamento, così come il loro peso e le loro altezze sono state confrontate mediante ANOVA. I punteggi di efficacia e tollerabilità sono stati analizzati mediante il test U di Mann-Whitney. Per i dati espressi come frequenze si sono utilizzati i test Phi e Cramer.

Il limite della significatività statistica è stato posto a $p < 0,05$ e per tutti i confronti si è considerata l'ipotesi bidirezionale.

TABELLA I. — Caratteristiche generali dei pazienti trattati con ketoprofene sale di lisina in soluzione (KSL) e placebo.
General characteristics of patients treated with ketoprofen lysine salt in solution (KSL) and placebo.

Variabili	KSL	Placebo
N. pazienti	60	60
Sesso:		
maschi	35	33
femmine	25	27
Età (anni):		
media+ES	41,5±16,1	39,8±17,9
range	18-82	18-82
Diagnosi:		
gengivite	21	20
glossite	13	12
parodontopatia	12	13
stomatite	14	15

Lo studio è stato condotto in conformità con la Dichiarazione di Helsinki e successive revisioni; tutti i pazienti hanno rilasciato consenso informato verbale prima dell'inizio dello studio.

Risultati

Sono stati arruolati 120 pazienti (52 femmine e 68 maschi) di età compresa fra 18 e 82 anni. Le caratteristiche della popolazione esaminata, che è risultata omogenea per età, sesso, peso, altezza e diagnosi, sono riportate nella tabella I.

In particolare, la diagnosi di ammissione è risultata composta dalle seguenti patologie: gengivite in 41 casi, glossite in 25 casi, parodontopatia in 25 casi e stomatite nei restanti 29 casi.

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

Per quanto riguarda il *bruciore*, il trattamento con ketoprofene sale di lisina ha determinato una significativa riduzione della gravità del sintomo, rispetto a placebo ($p < 0,001$ all'analisi della varianza), (fig. 1).

La variazione rispetto al basale è risultata significativa già alla prima rilevazione effettuata 3 giorni dopo l'inizio del trattamento.

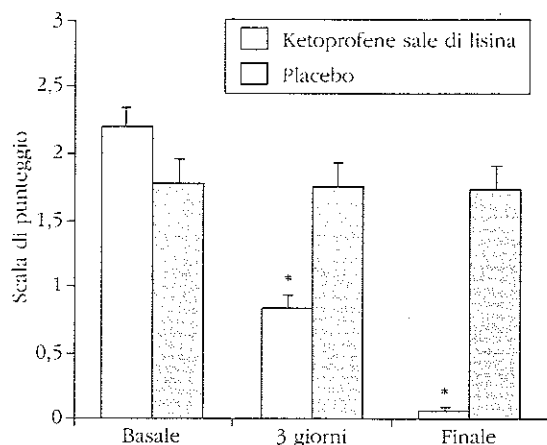


Fig. 1. — Effetto sul bruciore dopo trattamento con ketoprofen sale di lisina in soluzione (KSL) e placebo in 120 pazienti. *) $p < 0,001$.

*Effect on burning sensation after treatment with ketoprofen lysine salt in solution (KSL) and placebo in 120 patients. *) $p < 0,001$.*

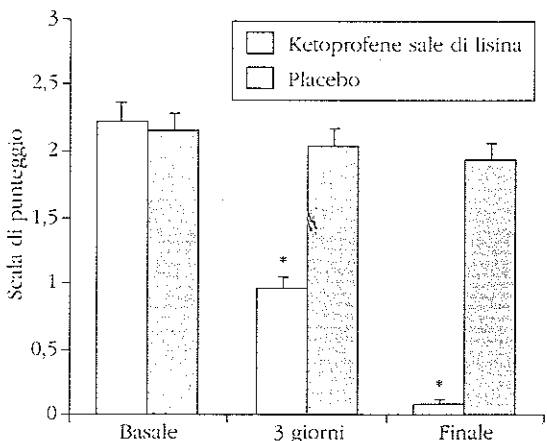


Fig. 2. — Effetto sul dolore dopo trattamento con ketoprofen sale di lisina in soluzione (KSL) e placebo in 120 pazienti. *) $p < 0,001$.

*Effect on pain after treatment with ketoprofen lysine salt in solution (KSL) and placebo in 120 patients. *) $p < 0,001$.*

Si può notare, inoltre, come, in condizioni basali, i pazienti del gruppo trattato con ketoprofen sale di lisina siano risultati per questo sintomo significativamente più gravi in confronto al gruppo trattato con placebo e che dopo 3 giorni di trattamento la gravità dei pazienti trattati con placebo sia risultata significativamente maggiore di quella dei pazienti trattati con

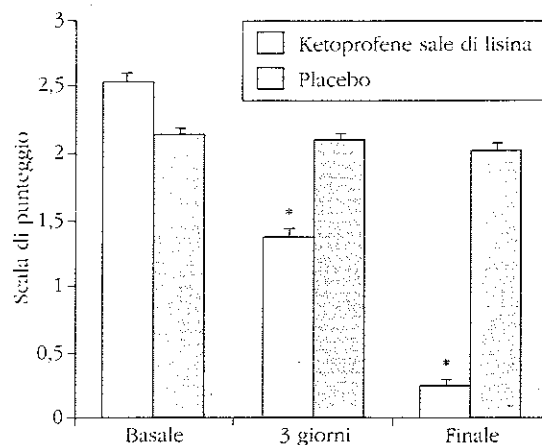


Fig. 3. — Effetto sull'eritema dopo trattamento con ketoprofen sale di lisina in soluzione (KSL) e placebo in 120 pazienti. *) $p < 0,001$.

*Effect on erythema after treatment with ketoprofen lysine salt in solution (KSL) and placebo in 120 patients. *) $p < 0,001$.*

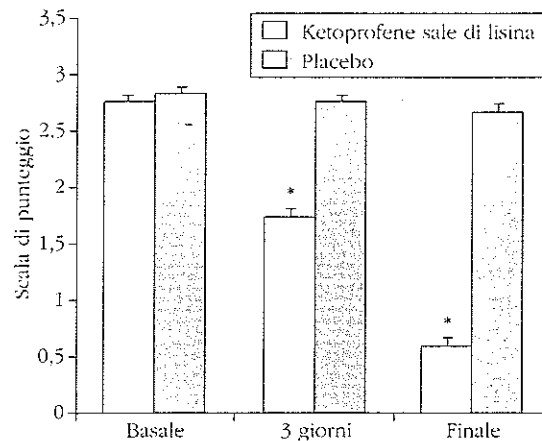


Fig. 4. — Effetto sull'edema dopo trattamento con ketoprofen sale di lisina in soluzione (KSL) e placebo in 120 pazienti. *) $p < 0,001$.

*Effect on oedema after treatment with ketoprofen lysine salt in solution (KSL) and placebo in 120 patients. *) $p < 0,001$.*

ketoprofen sale di lisina. In questi ultimi a fine trattamento il sintomo risultava praticamente assente.

La gravità media del *dolore* risultava significativamente ridotta dopo trattamento con ketoprofen sale di lisina già dopo 3 giorni, con una riduzione del 57%, mentre con placebo si otteneva solo una riduzione del sintomo del 10% a fine trattamento

TABELLA II. — Giudizio finale di efficacia espresso dal medico sperimentatore e dai pazienti dopo trattamento con ketoprofene sale di lisina in soluzione e placebo. Dati espressi come percentuale dell'evento (%) e numero di soggetti (n).

Final judgement of efficacy expressed by investigator and by patients after treatment with ketoprofen lysine salt in solution (KSL) and placebo. Data expressed as percentage of event (%) and number of subjects (n).

Giudizio globale di efficacia	Sperimentatore		Paziente	
	KSL % (n)	Placebo % (n)	KSL % (n)	Placebo % (n)
Peggioramento	—	3,3 (2)	—	3,3 (2)
Nessun effetto	—	80,0 (48)	—	68,3 (41)
Lieve miglioramento	1,6 (1)	13,3 (8)	—	10,0 (6)
Buon miglioramento	36,7 (22)	1,7 (1)	3,3 (2)	1,7 (1)
Guarigione completa	61,7 (37)	1,7 (1)	96,7 (58)	16,7 (10)

($p < 0,001$ all'analisi della varianza). Al termine del trattamento nel gruppo del farmaco attivo il dolore è risultato praticamente assente (fig. 2).

Il trattamento con ketoprofene sale di lisina si è dimostrato efficace nel ridurre l'eritema delle mucose orali, rispetto a placebo ($p < 0,001$ all'analisi della varianza).

Già dopo 3 giorni di trattamento i rapporti tra le gravità del sintomo risultavano invertiti tra i due trattamenti e la gravità dei pazienti trattati con placebo risultava significativamente maggiore di quella dei pazienti trattati con ketoprofene sale di lisina (fig. 3).

Per quanto riguarda l'edema si può rilevare come, anche per tale parametro, la riduzione sia stata indotta esclusivamente da ketoprofene sale di lisina ($p < 0,001$ all'analisi della varianza, rispetto a placebo), (fig. 4).

Sia il medico sperimentatore che il paziente hanno espresso un giudizio di efficacia globalmente positivo per ketoprofene sale di lisina e negativo per il placebo (tab. II).

Gli esami ematologici, ematochimici e delle urine hanno escluso interferenze del farmaco sulla crasi ematica e sulla funzionalità epato-renale e glicometabolica. Nessuno dei soggetti partecipanti allo studio ha riferito alcun effetto indesiderato, anche di lieve entità.

Per quanto concerne la valutazione della tollerabilità, il giudizio espresso sia dal medico sperimentatore che dai singoli pazienti è risultato ottimo, nella maggioranza dei casi, sia per ketoprofene sale di lisina che per il placebo (medico: 96,7% per ketoprofene sale di lisina e 93,3% per placebo; paziente: 100% per ketoprofene sale di lisina e 95% per placebo).

Conclusioni

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

Come dimostrano i risultati di questo studio, ketoprofene sale di lisina in soluzione per uso orofaringeo è in grado di ridurre notevolmente l'intensità della sintomatologia algica, del bruciore, dell'edema e dell'eritema e quindi di abbreviare i tempi di risoluzione delle manifestazioni infiammatorie dentali e gengivali.

Infatti, bruciore, dolore, eritema ed edema risultano significativamente migliorati già alla prima rilevazione effettuata dopo 3 giorni di trattamento e praticamente assenti a fine trattamento, mentre nei pazienti trattati con placebo si osservano solamente miglioramenti marginali.

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, oltreché dai risultati degli esami di laboratorio.

Questi dati confermano i risultati ottenuti da ketoprofene sale di lisina in soluzione per uso orofaringeo in uno studio controllato e randomizzato, eseguito in condizioni di doppia cecità verso placebo¹⁴, in cui il farmaco aveva dimostrato la sua efficacia antiinfiammatoria su parametri quali: dolore, bruciore, eritema ed edema, in pazienti affetti da patologie odontostomatologiche.

La formulazione di ketoprofene sale di lisina in soluzione per uso orofaringeo

possiede il vantaggio di raggiungere in modo mirato il distretto sofferente, permettendo l'applicazione diretta del farmaco nel punto 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 antiinfiammatoria non steroidea: stomatiti, glossiti, gengiviti, traumi, lesioni da agenti irritanti e tossici, infiammazioni periapicali, alveoliti, procedure chirurgiche della cavità orale, traumi e dislocazioni mandibolari oltreché infiammazioni acute faringee e tonsillari.

Appare evidente in campo odontostomatologico l'utilità di avere a disposizione un farmaco topico con azione antiinfiammatoria ed analgesica atto a combattere adeguatamente lo stato flogistico ed in grado di garantire un veloce recupero dell'integrità strutturale, del trofismo e quindi dei naturali poteri di autodifesa 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 orofaringeo possa essere utilizzato come intervento terapeutico locale, e quindi più pronto, 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 associarsi all'antinfiammatorio sistemico o all'antibiotico.

Riassunto

Introduzione ed obiettivi. Al fine di valutare l'attività antinfiammatoria ed analgesica di ketoprofene sale di lisina 160 mg in soluzione per uso orofaringeo, nelle patologie algico-infiammatorie di pertinenza odontostomatologica, è stato condotto uno studio in doppio cieco verso placebo.

Metodi. A tale scopo 120 pazienti, di età compresa tra 18 ed 82 anni, sono stati reclutati ed attribuiti per randomizzazione al trattamento con ketoprofene sale di lisina in soluzione o placebo per un periodo di 7 giorni.

Risultati e conclusioni. Il trattamento con keto-

profene sale di lisina ha mostrato una diminuzione significativamente più marcata del placebo ($p < 0,001$) su tutti i parametri infiammatori considerati: bruciore, dolore, eritema, edema ed ha portato, già dal terzo giorno di terapia, ad una significativa remissione della sintomatologia.

La tollerabilità di ketoprofene sale di lisina è risultata ottima.

Parole chiave: Ketoprofene sale di lisina - Attività antinfiammatoria - Odontostomatologia.

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, Cohn 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 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:S23-28.
6. Veys EM. 20 years' experience with ketoprofen. *Scand J Rheumatol* 1991;(90):3-44.
7. Kantor TG. Ketoprofen: a review of its pharmacologic and clinical properties. *Pharmacotherapy* 1986;6(3):93-103.
8. Williams RL, Upton RA. The clinical pharmacology of ketoprofen. *J Clin Pharmacol* 1988;28:S13-22.
9. Forbes JA, Edquist IA, Smith FG, Schwartz MK, Beaver WT. Evaluation of bromfenac, aspirin, and ibuprofen in postoperative oral surgery pain. *Pharmacotherapy* 1991;11(1):64-70.
10. Offenbacher S, Odle BM, Green MD, Mayambala CS, Smith MA, Fritz ME *et al.* Inhibition of human periodontal prostaglandin E_2 synthesis with selected agents. *Agents Actions* 1990;29(3/4):232-8.
11. Balzanelli B, de' Lorenzi C. Efficacia e tollerabilità di ketoprofene sale di lisina 80 mg granulato in bustine nel dolore post-traumatico in odontostomatologia: studio in doppio cieco vs placebo. *Minerva Stomatol* 1996;45:53-9.
12. Balzanelli B, Bonollo L, Martini A. Valutazione della dose-dipendenza dell'effetto analgesico di ketoprofene sale di lisina somministrato per via orale in soluzione nel dolore di pertinenza odontostomatologica. *Rass Int Clin Ter* 1991;71(24):1111-9.
13. Panerai A, Pignataro O. Flogosi delle vie aeree: nuove prospettive terapeutiche. *Otorinolaringol* 1994;44(5):1-11.
14. Ghirardini M, Betelemme L, Fatti F. Studio dose finding di ketoprofene sale di lisina collutorio in bustine monodose da 160 mg nelle affezioni infiammatorie della cavità orale. *Rass Int Clin Ter* 1991;21:961-71.
15. Natale F. Ketoprofene sale di lisina in soluzione: studio di tollerabilità e assorbimento nel volontario sano. Report Interno Dompé.