

L'uso di nimesulide nella pratica chirurgica odonto-maxillo-facciale: valutazione del profilo di sicurezza del farmaco nei trattamenti a breve termine

Luca Levrini *, Marco Carraro, Lucia Tettamanti, Guido Barello, Irene Vanini

Università degli Studi dell'Insubria, Corso di Laurea in Igiene Dentale (Presidente Prof. Luca Levrini)

PAROLE CHIAVE

Nimesulide
FANS
Tollerabilità
Eventi avversi

Sommario

SCOPO DELLO STUDIO Stabilire la tollerabilità della nimesulide attraverso una revisione sistematica della letteratura circa l'utilizzo del farmaco in ambito chirurgico odonto-maxillo-facciale.

MATERIALI E METODI È stato esaminato un campione di 1.120 pazienti, distribuiti in 12 studi clinici dal 1983 al 2007, ai quali è stato somministrato il farmaco o per via orale o per via rettale per il trattamento del dolore postchirurgico odonto-maxillo-facciale. L'analisi si è incentrata sulla valutazione della tollerabilità del farmaco nel periodo di utilizzo (fino a un massimo di 7 giorni a partire dal giorno dell'intervento) e si è basata, a seconda dello studio, sulla valutazione dei parametri vitali, dei dati laboratoristici o semplicemente sull'attenta valutazione degli eventi avversi al farmaco, quando presentatisi.

RISULTATI Sono stati registrati complessivamente 7 eventi avversi al farmaco, 6 di natura gastrointestinale, 1 di natura neurologica. In nessun caso è stato necessario sospendere la terapia in quanto gli eventi avversi sono regrediti spontaneamente in 48-72 ore.

CONCLUSIONI I pochi eventi avversi verificatisi sostengono la ridotta gastrolesività della nimesulide. Pertanto, alla luce dei dati ottenuti possiamo concludere che la nimesulide, utilizzata per tempi limitati al massimo di una settimana, presenta una tollerabilità sistemica ottima e un rapporto rischio/beneficio favorevole.

Materiali e metodi

Abbiamo eseguito una revisione sistematica della letteratura circa l'utilizzo della nimesulide in ambito chirurgico odonto-maxillo-facciale al fine di formulare considerazioni complessive sulla tollerabilità del farmaco. La selezione della letteratura è stata eseguita utilizzando PubMed e ponendo come limiti di ricerca il farmaco d'interesse e l'ambito di impiego, vale a dire quello chirurgico odonto-maxillo-facciale.

Il campione di pazienti esaminato è molto ampio e comprende 1.120 soggetti distribuiti in 12 studi clinici dal 1983 al 2007, ai quali è stato somministrato il farmaco per via orale o per via rettale per il trattamento del dolore postchirurgico odonto-maxillo-facciale. La nostra analisi si è incentrata sulla valutazione della tollerabilità del farmaco limitatamente al periodo di utilizzo, che comprende le giornate seguenti l'intervento, a partire dal giorno stesso, fino a un massimo di 7 giorni.

L'analisi si è basata, a seconda dello studio, sulla valutazione dei parametri vitali (pressione arteriosa sistolica e diastolica, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria), dei dati laboratoristici (esame emocromocitometrico completo con formula leucocitaria, velocità di eritrosedimentazione, transaminasi GOT e GPT, bilirubinemia totale e frazionata, colesterolo totale, fosfatasi alcalina, tempo di protrombina, glicemia, azotemia, uricemia, creatininemia, esame completo delle urine) o semplicemente sull'attenta valutazione degli eventi avversi al farmaco che si fossero manifestati nel corso della terapia e riferiti dai pazienti, causa o no di sospensione della somministrazione. A tutti i pazienti, al termine di ogni studio, è comunque stata richiesta una valutazione personale della tollerabilità del farmaco.

* Corrispondenza:

Luca Levrini, via Piatti 10/a, 21100 Velate (VA), e-mail: luca.levrini@uninsubria.it

Tabella 1 Risultati ottenuti suddivisi per singolo studio analizzato

Autore	Anno	Pazienti (N)	Intervento	Somministrazione	Eventi avversi	Tipologia
Cornaro	1983	49	Chirurgia parodontale	200 mg 1 volta/die	1	Sintomi gastrointestinali
De Francesco et al.	1990	40	Chirurgia orale	200 mg 2 volte/die per 2 giorni 200 mg 1 volta/die per 3 giorni	–	–
Scolari et al.	1990	20	Chirurgia maxillo-facciale	200 mg 2 volte/die	–	–
Amodeo et al.	1992	50	Chirurgia orale	200 mg 2 volte/die	4	Sintomi gastrointestinali
Ferrari et al.	1993	30	Chirurgia maxillo-facciale	100 mg 2 volte/die	–	–
Pierleoni et al.	1993	23	Chirurgia estrattiva	200 mg 2 volte/die	1	Sintomi gastrointestinali
Ragot et al.	1993	69	Chirurgia estrattiva	100 mg 1 volta/die (35 pazienti) 200 mg 1 volta/die (34 pazienti)	–	–
Ragot et al.	1994	237	Chirurgia estrattiva	100 mg 1 volta/die (120 pazienti) 200 mg 1 volta/die (117 pazienti)	1 (dose da 200 mg)	Emicrania
Scolari et al.	1999	73	Chirurgia orale	100 mg 1 volta/die	–	–
Bocanegra et al.	2003	27	Chirurgia estrattiva	100 mg 1 volta/die	–	–
Bracco et al.	2004	65	Chirurgia estrattiva	100 mg 2 volte/die	–	–
Mazzocchi et al.	2007	437	Chirurgia implantare	100 mg 2 volte/die	–	–

Risultati

I risultati ottenuti sono riportati in **Tab. 1**, suddivisi per singolo studio analizzato.

Discussione

Gli studi che hanno basato la propria analisi sulla valutazione dei parametri vitali e dei dati laboratoristici non hanno evidenziato alcun effetto negativo della nimesulide.

Il campione analizzato è molto ampio e statisticamente significativo, in considerazione del numero di pazienti mediamente presi in esame in ogni singolo studio.

Gli studi che hanno basato la propria analisi sulla valutazione dei parametri vitali e dei dati laboratoristici non hanno evidenziato alcun effetto negativo del farmaco e non è risultata alcuna interferenza sulla crasi ematica, sulla funzionalità epatica e renale e su quella glicometabolica in termini di spostamenti al di là del range dei valori normali.

Gli eventi avversi registrati, complessivamente 7, sono per lo più di natura gastrointestinale (nausea, vomito, diarrea, pirosi gastrica, aumento della defecazione), anche se va segnalato un caso di emicrania. In nessun caso è stato necessario sospendere la terapia, in quanto gli eventi avversi sono regrediti spontaneamente in 48-72 ore. Poiché tutti gli eventi avversi si sono presentati il giorno stesso dell'intervento o il giorno immediatamente successivo, risulta difficile discriminare quanti siano effettivamente gli eventi avversi al farmaco e quanti siano una risposta fisiologica dell'organismo allo stress chirurgico. Il giudizio dei pazienti sulla tollerabilità del farmaco è complessivamente buono-ottimo e non sono segnalati casi in cui è stata considerata scarsa.

Risultati simili sono emersi dagli studi in cui la tollerabilità del farmaco è stata valutata, oltre che dai pazienti, anche dai clinici.

Conclusioni

Alla luce dei dati derivanti dalla nostra revisione sistematica della letteratura circa l'utilizzo della nimesulide in ambito chirurgico odonto-maxillo-facciale, dobbiamo concludere che il farmaco presenta una tollerabilità sistemica buona-ottima e che i pochi casi verificatisi di eventi avversi gastrointestinali sottolineano la buona tollerabilità gastrointestinale della nimesulide.

Benché esulasse dagli scopi del nostro studio, va segnalato come sia stata ripetutamente messa in luce la notevole efficacia clinica analgesica del farmaco, basata sulla capacità della nimesulide di antagonizzare l'effetto degli autacoidi sui nocicettori e di contrastare energicamente l'effetto tossicodinamico (iperemia, edema) dei metaboliti flogogeni.

La nostra analisi si è limitata alla valutazione dell'utilizzo della nimesulide in ambito chirurgico odonto-maxillo-facciale, che prevede terapie in acuto di breve durata, al massimo una settimana. Pertanto, per tempi di impiego limitati e compresi in tale arco di tempo possiamo affermare che la nimesulide presenta un rapporto rischio/beneficio favorevole e una tollerabilità sistemica buona-ottima.

Bibliografia di riferimento

- [1] Amodeo C, De Marco M, Gambarini G. A clinical study of the efficacy and tolerance of nimesulide compared to flurbiprofen and sodium diclofenac in the prevention and treatment of postoperative pain and inflammatory symptoms in dentistry. *Minerva Stomatol* 1992;41(12):567-76.
- [2] Barden J, Edwards JE, McQuay HJ, Wiffen PJ, Moore RA. Relative efficacy of oral analgesics after third molar extraction. *Br Dent J* 2004;197(7):407-11.
- [3] Bianchi M, Brogгинi M. Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: studies in rats and humans. *Int J Clin Pract Suppl* 2002; (128):11-9.
- [4] Bianchi M, Brogгинi M. A randomised, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee. *Drugs* 2003;63(Suppl 1):37-46.
- [5] Bocanegra M, Seijas A, González Yibirín M. Efficacy and tolerability of conventional nimesulide versus beta-cyclodextrin nimesulide in patients with pain after surgical dental extraction: a multicenter, prospective, randomized, double-blind, double-dummy study. *Curr Ther Res* 2003;64:279-89.
- [6] Bracco P, Debernardi C, Coscia D, Pasqualini D, Pasqualicchio F, Calabrese N. Efficacy of rofecoxib and nimesulide in controlling postextraction pain in oral surgery: a randomised comparative study. *Curr Med Res Opin* 2004;20(1):107-12.
- [7] Cornaro G. A new non-steroidal anti-inflammatory drug in the treatment of inflammation due to parodontal surgery. *Curr Ther Res* 1983;33:982-9.
- [8] Davis R, Brogden RN. Nimesulide. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994;48(3):431-54.
- [9] De Francesco G, Palattella D. Nimesulide and algo-edematous pathology of the oral cavity. *Dental Cadmos* 1990;58(16):56-63.
- [10] Ferrari Parabita G, Zanetti U, Scalvini F, Rossi D, Scaricabarozzi I. A controlled clinical study of the efficacy and tolerability of nimesulide vs naproxen in maxillo-facial surgery. *Drugs* 1993;46(Suppl 1):171-3.
- [11] Haas DA. An update on analgesics for the management of acute postoperative dental pain. *J Can Dent Assoc* 2002;68(8):476-82.
- [12] Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf* 2004;27(6):411-20.
- [13] Marini U, Spotti D. Gastric tolerability of nimesulide. A double-blind comparison of 2 oral dosage regimens and placebo. *Drugs* 1993;46(Suppl 1):249-52.
- [14] Mazzocchi A, Passi L, Moretti R. Retrospective analysis of 736 implants inserted without antibiotic therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(11):2321-3.
- [15] Olive G, Rey E. Effect of age and disease on the pharmacokinetics of nimesulide. *Drugs* 1993;46 (Suppl 1):73-8.
- [16] Pierleoni P, Tonelli P, Scaricabarozzi I. A double-blind comparison of nimesulide and ketoprofen in dental surgery. *Drugs* 1993;46(Suppl 1):168-70.
- [17] Ragot JP, Giorgi M, Marinoni M, et al. Acute activity of nimesulide in the treatment of pain after oral surgery – double blind, placebo and mefenamic acid controlled study. *Eu J Clin Res* 1994;5:39-50.
- [18] Ragot JP, Monti T, Macciocchi A. Controlled clinical investigation of acute analgesic activity of nimesulide in pain after oral surgery. *Drugs* 1993;46(Suppl 1):162-7.
- [19] Rainsford KD. Relationship of nimesulide safety to its pharmacokinetics: assessment of adverse reactions. *Rheumatology* 1999;38(Suppl 1):4-10.
- [20] Rainsford KD; Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin* 2006;22(6):1161-70.
- [21] Scolari G, Lazzarin F, Fornaseri C, et al. A comparison of nimesulide beta cyclodextrin and nimesulide in postoperative dental pain. *Int J Clin Pract* 1999;53(5):345-8.
- [22] Scolari G, Vargiu G, Scaricabarozzi I. The nimesulide treatment of inflammation and posttraumatic pain in maxillofacial surgery. A controlled study versus flurbiprofen. *Minerva Stomatol* 1990;39(12):1039-46.
- [23] Shah AA, Thjodleifsson B, Murray FE, et al. Selective inhibition of COX-2 in humans is associated with less gastrointestinal injury: a comparison of nimesulide and naproxen. *Gut* 2001;48(3):339-46.
- [24] Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, Abraha I, Menniti-Ippolito F, Venegoni M. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2003;327(7405):18-22.