

Kontrolirana klinička studija analgetskog učinka HWA 272 u usporedbi s paracetamolom i placebom

Zlatko Hrgović i Senad Habibović

Vom Roten Kreuz Krankenhaus Maingau Frankfurt i St Marien Krankenhaus Frankfurt

Stručni rad
UDK 615.212
Prispjelo: 15. ožujka 1993.

Dvostrukoslijepom studijom ispitivan je analgetski učinak jednokratne primjene 300 mg HWA 272 (1-(5-metil-4-izoksazolil- carbonil)-piperidin-a, 600 mg HWA 272, 1000 mg paracetamola i placeba na 73 bolesnice, poslije urađene epiziotomije u dva različita istraživačka centra.

Uz pomoć parametra »promjena intenziteta boli«, »popuštanje boli« i »globalne procjene efekta lijeka« dokazana je značajna nadmoć 600 mg HWA 272 nad placebom. Dokazan je čak i signifikantno jači učinak 600 mg HWA 272 nad 300 mg HWA 272 i nad 1000 mg paracetamola.

Ključne riječi: HWA 272, paracetamol, placebo

UVOD

Paleta oralnih slabih analgetika u posljednje je vrijeme vrlo proširena. Zbog sve veće samomedikacije prošireni su učinci sporednog djelovanja, specijalno ulcerogeni potencijal te, zbog velike upotrebe, smanjenje učinkovitosti i vremena djelovanja lijeka. Potreba za istraživanjem novih lijekova koji bi imali bolje terapijske i slabije sporedne neželjene efekte nameće se kao nužnost.

Ispitivanjem analgetskog potencijala novog slabog analgetika iz porodice piperidina, HWA 272, čija je farmakološka prednost nad drugim slabim analgeticima, u pogledu analgetskog učinka i želučane tolerancije već bila dokazana na životinjama, ustanovljeno je i na bolesnicima kojima je prethodno urađena epiziotomija.

MATERIJAL I METODE

a) plan eksperimenta

U ovoj dvostrukoslijepoj studiji koja je provedena u dva istraživačka centra (Frauenklinik des St. Marienkrankenhauses, Richard-Wagner-Strasse 14, Frankfurt am Main i Frauenklinik des Roten Kreuzes Maingau, Scheffelstrasse 2-16, Frankfurt am Main) ispitivan je analgetski učinak jednokratnog davanja novog slabog analgetika, HWA 272, u dozi od 300 mg, 600 mg, i paracetamola 1000 mg prema placebu.

Lijekovi su davani u formi dviju identičnih kapsula i to na sljedeći način:

Grupa 1: 1 kapsula HWA 272 a 300 mg i 1 kapsula placeba

Grupa 2: 2 kapsule HWA 272 a 300 mg

Grupa 3: 2 kapsule paracetamola a 500 mg

Grupa 4: 2 kapsule placeba

Kao parametri djelovanja lijeka uzeti su »intenzitet boli« i »popuštanje boli« koji je ustanovio liječnik koji je vodio ispitivanje, te »globalna ocjena učinka lijeka« koju su dale bolesnice. Davanje rezervnog medikamenta dokumentirano je u onim slučajevima gdje je to bilo nužno.

Vremenske točke ispitivanja bile su 15 min., 30 min., 60 min., 2 sata, 3 sata, 4 sata, 5 sati, 6 sati, 7 sati, 8 sati od trenutka aplikacije lijeka.

Krvni tlak i puls bili su mjereni: prije uzimanja preparata, dva sata nakon aplikacije, osam sati nakon aplikacije lijeka te dva sata nakon završetka faze promatranja.

Laboratorijske pretrage rađene su prije i 24 sata nakon uzimanja preparata. Pojava sporednih učinaka je dokumentirana.

Parametar »intenzitet boli« sačinjavala je skala od sljedećih vrijednosti: 0 = nema boli, 1 = malo boli, 2 = srednja bol, 3 = jaka bol, 4 = vrlo jaka bol.

Skala »popuštanje boli« imala je sljedeće vrijednosti: 0 = nema promjene (pogoršanja), 1 = malo bolje, 2 = srednje bolje, 3 = jasnije poboljšanje, 4 = nema više boli. Oba spomenuta parametra zajedno s još jednom Analog-skalom od 100 mm, čije su se vrijednosti kretnale od »nema boli« do »ekstremno jaka bol«, ocijenili su liječnici, dok su jedan »globalni sud« o učinkovitosti

lijeka ocijenile bolesnice sljedećim ocjenama: 0 = nedostatan, 1 = srednji, 2 = dobar, 3 = vrlo dobar.

Laboratorijsko ispitivanje snošljivosti lijeka obavljeno je prije i 24 sata nakon završetka faze promatranja učinka lijeka. Rađene su rutinski sljedeće pretrage: hemoglobin, eritrociti, SGOT, SGPT, gama-GT, alkalna fosfataza, ukupni proteini, kreatinin, Quick, analize urina.

Ispitanice

Sve bolesnice koje su sudjelovale u ispitivanju bile su informirane o svrsi i riziku kliničkog ispitivanja. Zatim, su bile informirane da svakog trenutka, ako to budu željele, mogu biti po vlastitoj volji isključene iz ispitivanja.

Sva pojašnjenja i suglasnost, usmena i pismena, obavljena su u nazočnosti dva svjedoka.

Ispitivanje je počelo u žena nakon urađene epiziotomije (71 slučaj), nakon spontanog rascjepa perineuma (2 slučaja).

U ispitivanje nisu uključene žene koje su imale: oštećenje srca, pluća, jetre ili bubrega (kreatinin 1,5 mg%), želudačnu resekciju, ulkus na želučano-crijevnom traktu, akutni ili kronični gastritis te Quick vrijednosti < 55%, alkoholnu ovisnost, psihička oštećenja. Također, iz studije su isključene i bolesnice koje su primale analgetike, psihofarmake ili sedative.

S obzirom na lijekove koje su primale u studiji, bolesnice su bile raspoređene u 4 grupe (vidjeti spomenute grupe 1,2,3,4). S obzirom na dob, nije postojala signifikantna razlika između pojedinih grupa (median 25, minimum 19, maksimum 38 godina). Glede tjelesne visine također nije postojala sign. razlika između 4 grupe bolesnica (median 166, minimum 150, maksimum 180 cm).

Jedino je glede tjelesne težine postojala signifikantna razlika između grupe koja je primala 600 mg HWA 272 i ostalih grupa.

Statistička obrada

Svi podaci su obrađivani u Odjelu biometrije kliničkog istraživanja firme Hoechst AG Werk Albert i dostupni su javnosti.

Obrada je obavljena dvostranačnim pitanjem na jednoj signifikantnoj razini od $\alpha = 0,05$ (Mantel - Haenszel - Chi - Quadrant test) X^2 - test.

REZULTATI

1) Ocjena intenziteta boli i popuštanja boli

Uz pomoć skala »intenzitet boli« i »popuštanje boli« obavljena je procjena kako početne boli tako i boli u različitim vremenskim točkama i to 15 min., 30 min., 60 min., 2 sata, 3 sata, 4 sata, 5 sati, 6 sati, 7 sati, 8 sati nakon unošenja lijeka.

Glede intenziteta početne boli između četiri ispitne grupe nije postojala sign. razlika. Početni intenzitet boli bio je sljedeći:

Grupa HWA 272 300 mg = $2,39 \pm 0,50$

Grupa HWA 272 600 mg = $2,16 \pm 0,37$

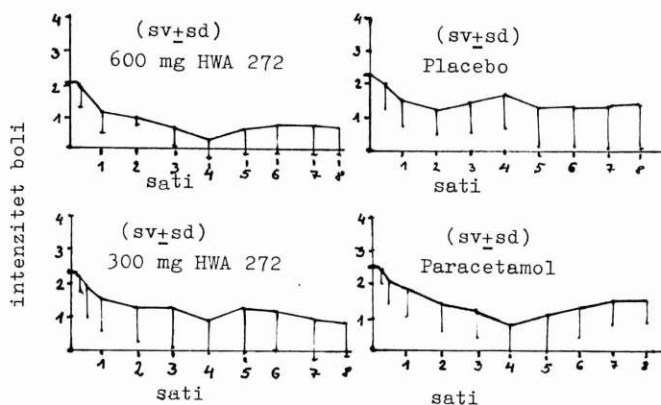
Grupa paracetamol 1000 mg = $2,42 \pm 0,51$

Grupa placebo = $2,28 \pm 0,46$

SLIKA 1.

Prikazane su vrijednosti intenziteta boli u četverovrijednoj skali nakon aplikacije lijeka. (1 = malo boli, 2 = srednja bol, 3 = jaka bol, 4 = vrlo jaka bol)

FIGURE 1.

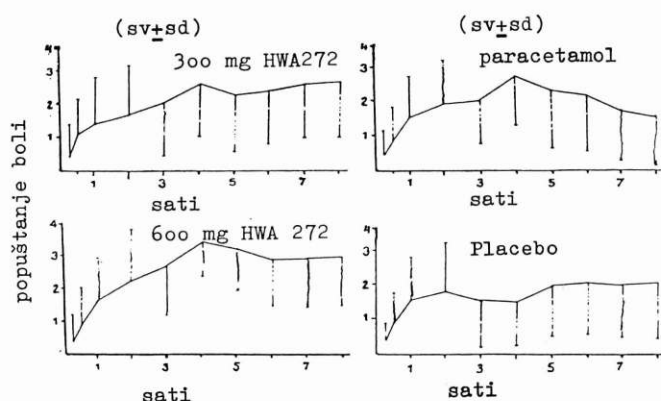


Rezultati »razlike« intenziteta boli prema početnoj boli predstavljeni su na slici broj 1.

SLIKA 2.

Prikazane su vrijednosti »popuštanja boli« dobivene u četverovrijednoj »skali popuštanja boli« praćene od trenutka aplikacije lijeka do isteka osmog sata. (1 = malo bolje, 2 = srednje bolje, 3 = jasnije bolje, 4 = nema više boli)

FIGURE 2.



TABLICA 1.
TABLE 1.

Usporedba preparata (promjena intenziteta boli)	0.25h	0.5h	1h	2h	3h	4h	5h	6h	7h	8h
300 mg HWA272 vs. 600 mg HWA272 vs.										
300 mg HWA272 vs. Paracetamol										
300 mg HWA272 vs. Placebo						*				
600 mg HWA272 vs. Paracetamol										*
600 mg HWA272 vs. Placebo					(*)	*	*			
Paracetamol vs. Placebo						*				
Usporedba pereparata (popuštanje boli)										
300 mg HWA272 vs. 600 mg HWA272										
300 mg HWA272 vs. Paracetamol										*
300 mg HWA272 vs. Placebo						(*)				
600 mg HWA272 vs. Paracetamol							(*)		*	*
600 mg HWA272 vs. Paracetamol					*	*	*			
Paracetamol Placebo						*				

(*) = $p < 0.10$

Na slici broj 2 iznijeti su rezultati »popuštanja ukupne boli« nakon primjene ispitivanih lijekova, kroz četvorovrijednosnu skalu.

Nakon statističke obrade podataka sa slika 1 i 2 dobiveni su sljedeći statistički omjeri. (Vidjeti tablicu broj 1.)

Iz pokazanih rezultata uočljiva je signifikantna nadmoć:

600 mg HWA 272 nad placebo 3., 4., 5., sat od aplikacije;

300 mg HWA 272 nad placebo 4. sat od aplikacije;

600 mg HWA 272 nad 1000 mg paracetamola 5., 7., 8., sat od aplikacije,

300 mg HWA 272 nad 1000 mg paracetamola 8. sat od aplikacije,

1000 mg paracetamola nad placebo 4. sat od aplikacije lijeka.

S obzirom na to da je projekt izvođen u dva različita kolektiva, željelo se zaobići problem različitosti svakog kolektiva na taj način što se usporedila maksimalna promjena intenziteta boli s početnom vrijednošću boli, tj. analizirano je maksimalno popuštanje boli. Vrijednosti nisu pokazivale statist. sign. različitost i kretale su se od $1,95 \pm 0,71$ do $1,28 \pm 0,89$ četvorobrojne skale.

Dalje je analizirano vrijeme pojave minimalnog efekta

(promjena u najmanje jednoj ocjeni). Iz te analize je isključeno 12 bolesnice koje nisu pokazale ni minimalni raspon promjene.

Vrijednosti su se kretale od $0,75 \pm 0,60$ sati pa do $0,97 \pm 0,68$ sati od trenutka aplikacije lijeka.

Nisu vidljive signifikantne razlike u vremenu pojave minimalnog učinka između različitih medikamenata.

U navedena dva kolektiva također je analizirano vrijeme pojave maksimalnog terapijskog efekta. Vrijednosti su se kretale od $1,88 + 2,1$ sati u placebo do $2,51 + 1,69$ sati kod 600 mg HWA 272. Među grupama nije nađena signifikantna različitost.

2) Ocjena analgetskog učinka analog skalom

Paralelno s ocjenom intenziteta boli liječnik je radio i ocjenu učinka lijeka s Analog skalom. Na slici broj 3 iznijeti su rezultati praćenja Analog skalom početne vrijednosti boli: rezultati u različito vrijeme promatranog učinka pojedinog preparata te maksimalni učinak pojedinog lijeka izražen kroz Analog skalu.

Jednostavno x2 -testom nađena je signifikantna mogućnost 600 mg HWA 272 i 1000 mg paracetamola nad placebo.

Kao mjera minimalnog učinka u Analog skali uzeto je 10 mm Analog skale. Također su i pomoću te skale

ispitivane po vremenskim točkama pojave minimalnog i maksimalnog poboljšanja kao i intenzitet maksimalnog efekta lijeka.

Nakon statističke obrade ovih podataka nisu nađene statistički signifikantne razlike između pojedinih grupa.

3) Davanje rezervnih lijekova

Bolesnicima u kojih nije bilo moguće vidjeti učinak ispitivane tvari najranije jedan sat nakon davanja ispitnog medikamenta, dat je rezervni medikament, ukoliko su to željele. Ukupno sedam bolesnica je dobilo rezervni lijek. U drugih šest bolesnica također nije nađen terapijski učinak ispitanih tvari ali one nisu željele rezervni lijek. Podaci od 73 pacijentice bili su ispitani glede važnosti davanja rezervnog medikamenta s jednom Life-table-analizom. S obzirom na to da se tom analizom nije uspjela ustanoviti razlika među grupama, rezultate ove analize nismo željeli ni predstavljati.

4) Ocjena lijeka koju su dale bolesnice

Svaka bolesnice je ocjenjivala dobiveni medikament s jednom ocjenom iz četvorovrijednosne skale. U tablici br. 2. iznijeti su podaci o ocjenama pojedinih preparata.

TABLICA 2.
TABLE 2.

	300 mg HWA272	600 mg HWA272	Paracetamol	Placebo
nedostatno	6	1	3	6
umjereno	4	4	6	5
dobro	3	9*	7	4
vrlo dobro	5	6*	3	3

Nakon statističke obrade tih podataka nađena je signifikantna dominacija ocjena »dobro« i »vrlo dobro« kod 600 mg HWA 272 nad placebom.

5) Rezultati snošljivosti lijeka

a) Krvni tlak i puls

Mjerenje krvnog tlaka i pulsa izvršeno je neposredno prije aplikacije lijeka, 2 sata nakon aplikacije, 8 sati nakon aplikacije te 2 sata poslije završetka faze promatranja.

Nakon statističke obrade dobivenih podataka nisu zamijećene značajne razlike krvnog tlaka i pulsa nakon aplikacije lijeka.

Individualne razlike krvnog tlaka i pulsa nakon aplikacije lijeka nađene su u 14 bolesnica, ali zbog opsega rada ovdje nisu posebno izložene.

b) Laboratorijski nalazi

U svih bolesnica rađene su analize krvi prije početka i 24 sata od završetka faze promatranja učinka lijeka. Rezultati tih analiza prikazani su u tablici broj 3.

Nakon statističke obrade tih laboratorijskih podataka nađen je signifikantan pad Hgb, eritrocita, SGOT, alkalne fosfataze u grupi koja je primala 300 mg HWA 272. U grupi bolesnica koje su primale 600 mg HWA

272 ustanovljen je signifikantan pad ukupnog bilirubina i sign. porast alkalne fosfataze.

Pod terapijskim učinkom paracetamola registriran je sign. pad SGOT, te sign. porast alkalne fosfataze i ukupnog bilirubina. Interesantno je zamijetiti da je kod placeba alkalna fosfataza pokazala sign. pad. Individualni podaci zbog opsega rada nisu posebno prikazani.

c) Sporedno djelovanje

U dvije bolesnice nastupilo je sporedno djelovanje i to kod bolesnice br. 82, koja je imala pod terapijskim djelovanjem 600 mg HWA 272 laganu somnolentnost i u bolesnice br. 94 koja je pod terapijskim učinkom 1000 mg paracetamola imala laganu mučninu.

RASPRAVA

HWA 272 je novi slabi analgetik iz porodice piperidina (1-(5-metil-4-izoksazolil-carbonil)-piperidin. On je pokazao dugodjelujući analgetski učinak kod različitih životinjskih modela boli: abdominalna bol kod miša inducirana intraperitonealnom aplikacijom octene kiseline; hiperalgezija u upalnom otoku štakora, bol kod eksperimentalno načinjenog poliartritisisa štakora.^{3,5,7}

Dalje, ova tvar pokazuje jasni antipiretički učinak na štakorima nastao nakon davanja kvašćevog ekstrakta.⁴

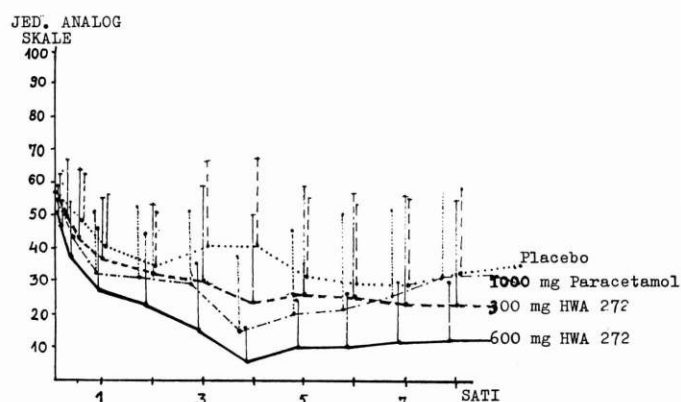
Ovaj učinak je jačeg i dužeg djelovanja od učinka fenacetina.⁴ U usporedbi s drugim poznatim analgeticima, HWA 272 je pokazao nadmoćnije djelovanje na životinjskim modelima.^{3,8}

Prema acetilsalicilnoj kiselini HWA 272 pokazuje 2

SLIKA 3.

Prikazano je vremensko ponašanje intenziteta boli nakon primjene 600 mg HWA 272, 300 mg HWA 272, 1000 mg paracetamola i placeba. Treba uočiti najveći pad intenziteta boli kod 600 mg HWA 272 četvrtog sata i kod 1000 mg paracetamola četvrtog sata od trenutka aplikacije lijeka (srednja vrijednost standardna devijacija)

FIGURE 3.



TABLICA 3.
TABLE 3.

Median	300 mg HWA272		600 mg HWA272		Paracetamol		Placebo	
	prije	posl.	prije	posl.	prije	posl.	prije	posl.
Hemoglobin (mmol/l)	12.2	11.1*	11.5	12.2	12.0	11.1	11.3	11.5
Eritrociti (1012/l)	4.05	3.83*	4.01	3.93	4.18	4.00	3.93	3.80
SGOT (U/I)	8.5	7.5*	10.3	11.1	10.0	9.0*	9.0	8.0
SGPT (U/I)	6.0	6.0	7.2	8.2	8.0	8.0	6.0	6.0
Gama-GT	8.0	7.5	7.0	8.0	9.0	8.0	5.0	5.5
Alk. Fosfataza (U/I)	221.0	197.5	206.0	211.0*	167.0	160.0*	198.5	185.0*
Uku. Bilirubin (umol/l)	6.8	6.8	6.8	5.1	6.8	5.1*	6.0	6.8
Kreatinin (mikromol/l)	57.5	61.9	62.1	62.1	61.9	61.9	61.9	57.5
Quick (%)	122.5	110.0	100.0	100.0	100.0	100.0	105.0	107.0

* p < 0.05 po (Wilcoxon-Test)

do 6 puta nadmoćnije djelovanje, ovisno o ispitivanom modelu.³

U komparaciji s paracetamolom HWA 272 je također pokazao na životinjskom modelu 2 do 4 puta bolje djelovanje.

Analgetski potencijal HWA 272 je otprilike isti kao u aminofenazona, s tom prednošću što ne stvara probleme u želucu tipa ulkusa, tako da se čak s dozom od 400 mg/kg tjelesne težine kod štakora nije dobilo želučani ulkus.⁷

Pokusi s diflunisalom pokazali su da diflunisal također ima ulcerogeno djelovanje na želučani zid u odnosu na HWA 272, kojemu to nije dokazano. Zbog visokog analgetskog učinka HWA 272 ima bolji »upotreba – rizik« omjer od diflunisala.¹¹

Pitanje težine oštećenja ljudske jetre analgeticima tipa paracetamola ne može biti odgovoreno eksperimentalnim životinjskim modelom. Doduše, izgleda da su fenolski metaboliti paracetamola odgovorni za ovo oštećenje jetre. Takvo oštećenje jetre kod razgradnje HWA 272 nije nađeno.¹¹

Glede mehanizma djelovanja ustanovljeni su sljedeći nalazi: centralno djelovanje morfinskog tipa može najvjerojatnije biti isključeno ^{1,2}; kočenje sinteze prostaglandina upravo se ispituje u više centara; dokazan je antagonistički efekt HWA 272 i bradikinina, čime je djelimično protumačen analgetski efekt HWA 272.^{5,6,8,10.}

Iz rezultata naše studije može se zamijetiti da su u prva dva sata nakon aplikacije različitih lijekova sve četiri grupe pokazale srednje poboljšanje boli, čak i placebo.

Maksimalni učinak postignut je s HWA 272 i paracetamolom, oko četvrtog sata od aplikacije. Taj učinak je u obje tvari nadmoćniji nad placebo.

Pri kraju faze promatranja (oko osmog sata od aplikacije) uočava se signifikantan pad analgetskog učinka paracetamola prema HWA 272 (p,05).

Pri ispitivanju odnosa pojedinih preparata glede učinkovitosti uočava se da 600 mg HWA 272 ima najjači učinak u odnosu na placebo (p<0,002). Također, 600 mg HWA 272 ima sign. jači učinak od 300 mg HWA 272 (p<0,028). Sign. jači učinak ima 600 mg HWA 272 i nad 1000 mg paracetamola (p<0,039). Ostali odnosi (300 mg HWA 272 prema 1000 mg paracetamola, 300 mg HWA 272 prema placebo), nisu sign. jači.

Sličan globalni sud u korist medikacije 600 mg HWA 272 dale su i bolesnice.

Nadopunjeno ispitivanje intenziteta boli stomilime-tarskom Analog skalom pokazalo je sign. nadmoćnost 600 mg HWA 272 i paracetamola nad placebo i to četiri sata nakon aplikacije.

Glede snošljivosti lijeka, HWA 272 ne izaziva sign. promjene krvnog tlaka i pulsa, ali zato izaziva u dozi od 300 mg sign. pad Hgb, eritrocita, SGOT, alkalne fosfataze, dok u dozi od 600 mg izaziva pad ukupnog bilirubina i porast alkalne fosfataze. Istodobno pod učinkom paracetamola smanjuje se bilirubin, SGOT, alkalna fosfataza. Zabilježen je i sign. pad alkalne fosfataze pod djelovanjem placeba.

Osim lake mučnine i lake pospanosti u dvije bolesnice nisu zabilježeni drugi sporedni učinci.

Zbog dokazanih dobrih analgetskih osobina HWA 272, kao i zbog postojanja značajno štetnih neželjenih učinaka, autori smatraju da ti taj preparat trebalo nastaviti ispitivati i u drugačijim kliničkim modelima boli.

LITERATURA

1. Hamiquet F, De Martini G. Lysine scetylalicylate in the therapy of pain in thoracic surgical patients. *Minerva Anesthesiol* 1981; 47:247-
2. Hoffmeister F. Potential for dependence of analgesics and psychopharmaceuticals. *Arzneimittelforschung* 1984; 34:1096-107.
3. Koster R, Blumbach H. Analgesic effect HWA 272: Acetic acid writhing test. *Experim Biolog Med* 1965; 118:763-6.

4. Loux J, De Palma P. Antypyretic effect HWA 272: Yeast fever. Toxicol Pharmacol 1972; 22:672-5.
5. Meier R. Anti-inflammatory effect HWA 272: Cotton Wool test. Experientia 1950; 6:469-71.
6. Pearson C, Wood F. Anti-inflammatory effect HWA 272: Adjuvant induced arthritis. Arthritis Rheumatism 1959; 2:440-59.
7. Randal O, Selitto J. Analgesic effect HWA 272: Modified Randall-Selitto test. Arch Pharmacodyn 1957; 111:409-11.
8. Sitting W, Meier W, Scheirein E, Gromm B. Analgesic effects of acetylsalicylic acid, pentazocine, HWA 272 and placebo in healthy subjects. Arch Pharmacol 1986; 334 Suppl 57-8.
9. Winder C. Ultraviolet erythema. Arch Intern Pharmacodyn 1958; 116:261.
10. Winter C. Anti-inflammatory effect HWA 272: Carrageenan induced paw edema. J Pharmacol 1963; 141:369-72.
11. Wolf S, Hardy L. Analgesic effect HWA 272: Tail flick method. J Clin Invest 1963; 103:514-8.

Abstract

CONTROLLED CLINICAL STUDY OF ANALGESIC EFFECT HWA 272 IN COMPARISON TO PARACETAMOL AND PLACEBO

Zlatko Hrgović and Senad Habibović
Vom Roten Kreuz Krankenhaus Maingau Frankfurt
and St Marien Krankenhaus Frankfurt

In the presented double blind study the analgetic effect of single doses of 300 mg HWA 272 (1-(5-methyl-4-isoxazolyl-carbonyl)-piperidine, 600 mg HWA 272, 1000 mg Paracetamol or Placebo, mainly after an episiotomy, has been examined in two research centres.

For the parameters "Alteration of pain intensity", "pain reduction" and "global judgement" there was a significant superiority of 600 mg HWA 272 vs. Placebo provable. Concerning "pain reduction" a significant difference, even compared with 300 mg HWA 272 and 1000 mg Paracetamol in favour of 600 mg HWA 272 has been found out.

Key words: HWA 272, Paracetamol, Placebo