



Leczenie ostrego bólu: porównanie skuteczności lizynianu ibuprofenu i ibuprofenu

Thomas Weiser, PhD

W leczeniu bólu oczekuje się szybkiej i skutecznej ulgi. W badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo badano skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i tolerancję lizynianu ibuprofenu, kwasu ibuprofenowego i placebo w leczeniu ostrego bólu po ekstrakcji zęba mądrości. Lizynian ibuprofenu i kwas ibuprofenowy były dobrze tolerowane w podobnym stopniu w zakresie uśmierzenia bólu przez sześć godzin. Jednak mimo oczekiwań, początek działania lizynianu ibuprofenu nie występował znacząco szybciej niż początek działania kwasu ibuprofenowego.

Jednym z zastosowań ibuprofenu, popularnego niesteroidowego leku przeciwzapalnego, jest leczenie ostrego bólu - w przypadku którego kluczowy jest szybki czas działania. Powolne rozpuszczanie się ibuprofenu w żołądku było przyczyną opracowania lizynianu ibuprofenu, wykazującego lepszą rozpuszczalność. Tak więc w badaniach farmakokinetycznych wykazano, że maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest szybciej, co jest ważnym warunkiem wstępnym uzyskania szybkiego początku działania [1]. Działanie przeciwbólowe ibuprofenu i lizynianu ibuprofenu porównano w niedawno opublikowanym badaniu klinicznym, którego wyniki dostarczają innych informacji na temat zalet farmakokinetycznych lizynianu ibuprofenu.

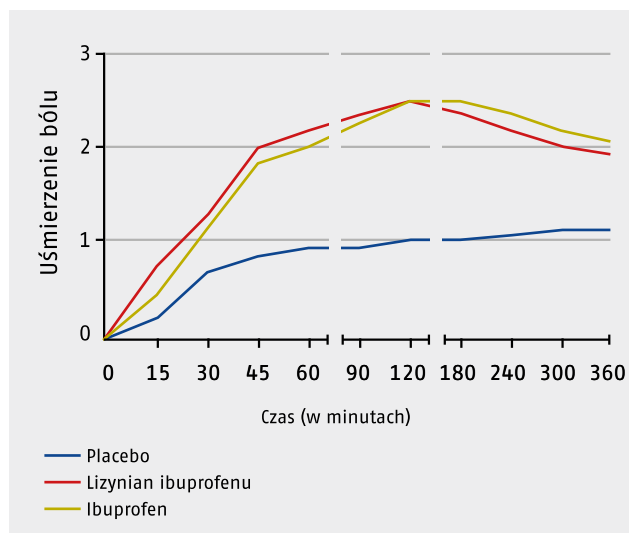
Ibuprofen to popularny i powszechnie stosowany niesteroidowy lek przeciwzapalny, stosowany w leczeniu ostrego bólu o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Będąc kwasem, ibuprofen rozpuszcza się powoli w kwaśnym środowisku żołądka, tak że maksymalne stężenie w osoczu jest niekiedy osiągnięte dopiero 90 minut po przyjęciu. Ponieważ szybki początek działania jest kluczowy w leczeniu ostrego bólu, opracowano nowe postaci ibuprofenu w celu umożliwienia szybszego wchłaniania, a poprzez to szybszej biodostępności po podaniu doustnym. Należą do nich tabletki musujące, płynne preparaty lub sól lizynowa i argininowa kwasu ibuprofenu. Maksymalne stężenie w osoczu w przypadku tych nowych postaci jest prawdopodobnie osiągnięte już 29 do 40 minut po przyjęciu. Niemniej wartości te zazwyczaj odnoszą się do przyjęcia leku na czczo po poszczeniu przez ponad 10 godzin.

Do tej pory istnieje niewiele danych dotyczących bezpośredniego porównania ibuprofenu i lizynianu ibuprofenu

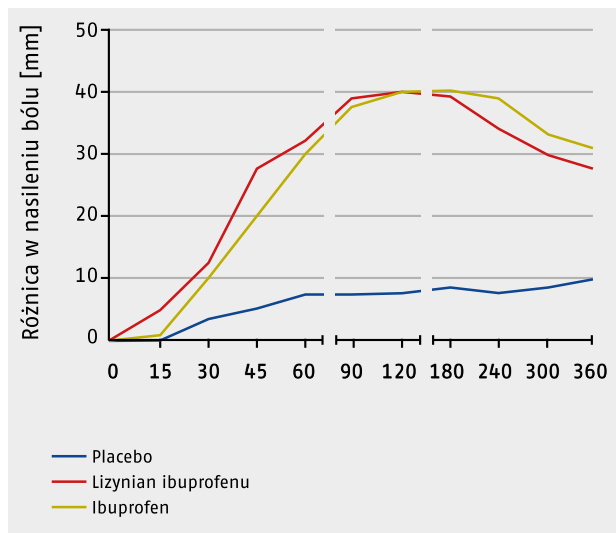
Metaanaliza opublikowana w 2014 roku wykazała, że szybko rozpuszczający się ibuprofen był bardziej skuteczny niż zwykły ibuprofen [2]. Niemniej ta metaanaliza była oparta na niewielkiej liczbie badań przeprowadzonych z zastosowaniem arginianu ibuprofenu i w żadnym z nich nie stosowano lizynianu ibuprofenu jako leku porównawczego. Dlatego też w omawianym badaniu badano działanie przeciwbólowe i początek działania ibuprofenu i lizynianu ibuprofenu u pacjentów po przebytej operacji usunięcia zębów mądrości. Chirurgiczne usunięcie zębów mądrości jest szczególnie przydatne jako model bólu do oceny skuteczności niesteroidowych leków przeciwzapalnych i jest zalecane przez europejskie organy nadzorcze ds. leków do badań leków przeciwbólowych u pacjentów z ostrym bólem somatycznym. Powodem jest to, że operacja ta jest standardowym zabiegiem chirurgicznym, który wymaga jedynie znieczulenia miejscowego i który prowadzi do wystąpienia znacznego bólu pooperacyjnego, który może utrzymywać się do 48 godzin od przeprowadzenia zabiegu.

W badaniu klinicznym porównano ibuprofen i lizynian ibuprofenu u pacjentów z ostrym bólem

Do randomizowanego, kontrolowanego placebo, wieloosrodkowego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby badania włączono dorosłych w wieku od 18 do 60 lat, u których przeprowadzono ekstrakcję jednego lub więcej zębów mądrości (zęby trzecie trzonowe). Zostali oni przydzieleni losowo w stosunku 2:2:1 do grupy otrzymującej lizynian ibuprofenu (683 mg, co odpowiada 400 mg ibuprofenu),



Ryc. 1: Uśmierzanie bólu w okresie 6 godzin. Rycina zmodyfikowana na podstawie [1]



Ryc. 2: Różnica w nasileniu bólu w okresie 6 godzin. Rycina zmodyfikowana na podstawie [1]

ibuprofen (400 mg) lub placebo. Pacjenci otrzymali pojedynczą dawkę danego leku lub placebo po ustąpieniu działania leku znieczulającego miejscowo. Zmniejszenie nasilenia bólu (uśmierzanie bólu; ang. pain relief, w skrócie PAR) było zgłaszane przez pacjentów na 5-punktowej skali (od 0 = brak uśmierzania bólu do 4 = całkowite uśmierzanie bólu). Nasilenie bólu podawano na 100 mm wizualnej skali analogowej. Każdy z obydwu parametrów zapisywano sukcesywnie przez okres od 15 minut do 6 godzin od podania. Pierwszorzędnym punktem końcowym dotyczącym skuteczności była uśredniona suma punktów uzyskanych w zakresie PAR po 6 godzinach (TOTPAR). Zapisywano również początek działania i działania niepożądanego.

Brak nadrzędności lizynianu ibuprofenu

Spośród 351 pacjentów włączonych do badania 141 otrzymało lizynian ibuprofenu, 139 ibuprofen, a 71 placebo. W porównaniu z placebo obydwa leki istotnie zmniejszyły

nasilenie bólu 15 minut po przyjęciu i przez cały okres 6 godzin. Suma punktów TOTPAR w grupie otrzymującej lizynian ibuprofenu wynosiła 19,57 w porównaniu z 19,96 w grupie otrzymującej ibuprofen oraz 8,27 w grupie otrzymującej placebo. Lizynian ibuprofenu był w istocie znacznie bardziej skuteczny niż placebo, ale jego działanie było porównywalne z działaniem ibuprofenu (patrz ryciny). Nie obserwowano również mierzalnej istotnej różnicy między ibuprofenem i lizynianem ibuprofenu w zakresie wystąpienia początku działania (tabela). Obydwa leki były dobrze tolerowane. Wszystkie działania niepożądane (zdarzenia niepożądane) miały nasilenie łagodne do umiarkowanego. W badaniu wykazano zatem, że lizynian ibuprofenu nie wykazuje nadrzędności nad ibuprofenem w zakresie działania przeciwbólowego, początku działania lub tolerancji u pacjentów z pooperacyjnym bólem zęba.

Tabela: Mediana czasu do wystąpienia początku działania

	Mediana czasu w minutach (95% przedział ufności)			Wartość p
	Lizynian ibuprofenu	Ibuprofen	Placebo	Porównanie lizynianu ibuprofenu z ibuprofenem
Uśmierzanie bólu zaobserwowane po raz pierwszy*	30 (25,0; 30,0)	30 (30,0; 40,0)	120 (50,0; 325,0)	0,6618
Znaczące uśmierzanie bólu*	60 (55,0; 75,0)	65 (60,0; 90,0)	n/a (280,0; n/a)	0,8630
Zmniejszenie nasilenia bólu o połowę	65,6 (53,1; 95,0)	71,3 (57,2; 96,7)	n/a (n/a; n/a)	0,9133

a: niemożliwe do obliczenia, ponieważ zbyt mała liczba pacjentów osiągnęła punkt końcowy; pacjentów proszono o zapisywanie momentu, w którym uśmierzanie bólu było odczuwalne po raz pierwszy oraz kiedy mierzenie bólu stało się znacząco odczuwalne.

Tabela zmodyfikowana na podstawie Kyselovič J et al. 2020¹

Inne możliwości uzyskania szybszego początku działania ibuprofenu

Jak już wspomniano, nowoczesne preparaty ibuprofenu, takie jak tabletki musujące, kapsułki zawierające płynny ibuprofen lub lizynian ibuprofenu, zdecydowanie wykazują szybszą biodostępność, jednak wymaga to na ogół przyjęcia na czczo po około 10 godzinach niespożycia pokarmów. Zatem w jaki sposób można by uzyskać szybsze i bardziej nasilone działanie ibuprofenu? Jedną z możliwości jest skojarzenie z innym lekiem przeciwbólowym, takim jak paracetamol. Różne mechanizmy działania umożliwiają uzyskanie bardziej nasilonego działania przeciwbólowego w przypadku skojarzenia tych dwóch substancji czynnych aniżeli w przypadku zastosowania pojedynczych leków. Inną możliwością jest skojarzenie z kofeiną. Kofeina, jako koanalgetyk, może przyczynić się do większej skuteczności w uśmierzaniu bólu. W jednym z badań naukowych skojarzenie 400 mg ibuprofenu ze 100 mg kofeiny wykazało bardziej nasilone i szybsze działanie niż w przypadku stosowania samego ibuprofenu[3]. Stąd też skojarzenie ibuprofenu z paracetamolem lub kofeiną może być skuteczniejszym sposobem na zwiększenie nasilenia działania przeciwbólowego niż stosowanie lizynianu ibuprofenu.

Piśmiennictwo

1. Kyselovič J et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ibuprofen Lysinate in Comparison to Ibuprofen Acid for Acute Postoperative Dental Pain. *Pain Ther* 2020. <https://doi.org/10.1007/s40122-019-00148-1>.
2. Moore RA et al. Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain. *Pain* 2014;155:14–21.
3. Weiser T et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of ibuprofen and caffeine in the management of moderate to severe dental pain after third molar extraction. *Eur J Pain* 2018;22:28–38.

Konflikt interesów: T. Weiser jest pracownikiem firmy Sanofi.

Ujawnienie: Opracowanie i publikacja artykułu naukowego sfinansowane przez Sanofi Aventis Deutschland GmbH.

Informacje dotyczące manuskryptu

Otrzymano: 22.10.2020

Zaakceptowano: 21.12.2020

Opublikowano: 16.08.2021