

Brzodjelujući oblik ibuprofena u liječenju boli

Form of Ibuprofen with a Faster Onset of Pain Relief

LIDIJA BACH-ROJECKY

Farmaceutsko-biokemijski fakultet, 10000 Zagreb, Domagojeva 2

SAŽETAK Liječenje kronične boli velik je izazov u kliničkoj praksi. Jedan od razloga jest nedovoljno poznavanje neurobiologije i patofiziologije kompleksnih kroničnih bolnih stanja. Svaka kronična bol ima akutnu fazu pa se postavlja pitanje bi li pravodobna učinkovita terapija spriječila složene patofiziološke procese koji dovode do kronifikacije boli. Soli ibuprofena, primjerice ibuprofen-lizin, osiguravaju brz nastup djelovanja te intenzivniji i dugotrajniji analgetski učinak u odnosu prema standardnom obliku ibuprofena, uz smanjenje potrebe za remedicijom.

KLJUČNE RIJEČI: bol, liječenje boli, nesteroidni antiinflamatorni lijekovi, ibuprofen-lizin

SUMMARY Treating chronic pain presents a great challenge in clinical practice. One of the reasons is an insufficient knowledge of neurobiology and pathophysiology of complex chronic painful conditions. Each chronic pain has an acute phase and the question is whether an efficient therapy administered in timely manner would prevent complex pathophysiological processes that lead to pain chronification. Ibuprofen salts, such as ibuprofen lysine, provide a faster onset and more intensive and longer duration of analgesia compared to the standard form of ibuprofen, with reduced need for remedication.

KEY WORDS: pain, treating pain, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen lysine



Bol

Jedinstvena karakteristika osjeta boli po kojoj se razlikuje od svih ostalih somatosenzornih modaliteta jest da se zbog ponavljanja podražaja pojačava, čime upozorava na rastuću opasnost od oštećenja te je kao takva nužna za preživljavanje.

Fiziološka bol ima zaštitnu ulogu. Ona je posljedica djelovanja podražaja visokog intenziteta mehaničke, termalne ili kemijske prirode na periferne nociceptore (smještene na završecima senzornih živaca). Može se pojaviti nakon ozljede, primjerice kirurškog postupka, ili akutne bolesti ili upale te traje razmjerno kratko – do završetka procesa cijeljenja (1).

Međutim, bol može biti i patološka, odnosno trajati i nakon nestanka njezina izvora (i popratnog oštećenja tkiva). Za razliku od fiziološke boli, ona nema zaštitnu ulogu, već može narušiti funkcioniranje organizma (primjerice zbog disfunkcije živčanog sustava).

Različiti složeni patofiziološki mehanizmi u perifernom i/ili središnjem živčanom sustavu (SŽS-u) pridonose nastanku i perzistiranju kronične patološke boli (1, 2).

Fenomeni senzitivacije, tj. pojačanja osjeta zbog učestalog i ponavljano podraživanja nociceptora, svojstveni samo kompleksnom osjetu boli, još su djelomično nerazjašnjeni. Dok kod drugih osjetnih stanica dugotrajniji podražaji uzrokuju njihovu prilagodbu i smanjenu podražljivost, kod senzornih neurona koji prenose bolne impulse nije tako. Dugotrajnim

podraživanjem nociceptora bol se pojačava i iz akutne prelazi u kroničnu (3).

Mehanizmi periferne i središnje senzitivacije karakteriziraju upalnu i neuropatsku vrstu boli te su opisani različitim vrlo kompleksnim patofiziološkim zbivanjima na periferiji (mjesto ozljede, gangliji dorzalnog roga), ali i u SŽS-u, posebice u dorzalnog rogu kralježnične moždine. Periferna senzitivacija stanje je povećane podražljivosti nociceptora. Kao posljedica ozljede oslobođeni medijatori upale, poput bradikinina i prostaglandina, vežu se za specifične receptore na membrani perifernih živčanih završetaka. Posljedično se u neuronima aktiviraju protein kinaze A i C koje fosforiliraju različite ionske kanale i receptore i time im smanjuju pragove aktivacije, što povećava podražljivost membrane nociceptora (1, 2).

Središnja senzitivacija, tj. povećana podražljivost neurona u središnjem dijelu nociceptivnog puta posljedica je periferne senzitivacije i učestalog ulaza informacija s periferije. Vrlo su važna zbivanja na razini neurona drugog reda u dorzalnog rogu kralježnične moždine, a uključuju različite i vrlo kompleksne promjene. Središnja senzitivacija može biti brza i odgođena. *Brza* je posljedica intenziviranja neurotransmisije u dorzalnog rogu zbog pojačanog ulaza informacija s periferije i posljedičnoga pojačanog izlučivanja ekscitacijskih neurotransmitora iz središnje grane primarnog neurona. Pri tome su posebno važni glutamatni sustav, odnosno aktivacija NMDA (N-metil-D-aspartat) glutamatnih receptora neurona drugog

reda, ali i aktivacija glija-stanica koje počinju lučiti proupalne citokine i tako pridonositi središnjoj senzitivizaciji. *Odgodena* središnja senzitivizacija nastaje kao posljedica transkripcijskih promjena u neuronima dorzalnog roga kralježnične moždine. Zbog oslobađanja i aktivacije različitih transkripcijskih faktora, poput citokina iz glija-stanica, dolazi do povećane ekspresije gena, primjerice za ciklooksigenazu (COX). Posljedica je povećana sinteza prostaglandina koji djeluju postsinaptički i presinaptički povećavajući ekscitatornu ili reducirajući inhibitornu transmisiju (2).

Sve navedene promjene do kojih dolazi na periferiji i/ili u SŽS-u pridonose povećanoj podražljivosti neurona osjetnog puta, kao i jačanju odgovora na bolne podražaje.

Kronična bolna stanja karakteriziraju hiperalgezija (primarna i sekundarna), tj. pojačana osjetljivost na bolne podražaje, te alodinija – osjetljivost na podražaje koji u fiziološkim uvjetima ne uzrokuju bol. Primarna hiperalgezija (na mjestu ozljede) najvećim je dijelom posljedica različitih događaja na razini nociceptora, poput periferne senzitivizacije, i njezini mehanizmi nastanka velikim su dijelom istraženi. Za razliku od primarne, sekundarna hiperalgezija i alodinija u podlozi imaju mnogo kompleksnije i još do kraja nerazjašnjene mehanizme. Čini se da su zbivanja na periferiji odgovorna za njihov nastanak, a da jednom nastala preosjetljivost na spinalnoj i supraspinalnoj razini više nije ovisna o dolaznim informacijama s periferije (2). Budući da svaka kronična bol ima svoju akutnu fazu, tj. početna zbivanja na periferiji, možemo postaviti pitanje bi li agresivna i pravodobna učinkovita terapija akutne faze boli mogla zaustaviti kompleksne i često ireverzibilne procese i tako spriječiti procese prelaska akutne boli u kroničnu (tzv. kronifikaciju boli). Za razliku od akutne boli koja dobro reagira na liječenje, primjerice nesteroidnim antiinflatornim lijekovima (NSAIL), terapija kronične boli nalaže dugotrajnu primjenu lijekova, a često i kombinacije različitih analgetika, pri čemu raste rizik od neželjenih učinaka (3). Svi lijekovi koji se rabe u liječenju boli djeluju kratkotrajno i unatoč različitim terapijskim pristupima teško mogu patnju bolesnika ukloniti jednoliko i tijekom duljeg vremena.

Nesteroidni antiinflatorni lijekovi

Analgetici prvog izbora u liječenju akutne boli jesu paracetamol, acetilsalicilna kiselina i NSAIL (3). Zbog svoje učinkovitosti, prihvatljive podnošljivosti, farmakoekonomske isplativosti te prisutnosti u kliničkoj praksi tijekom više desetljeća, jedni su od najčešće upotrebljivanih lijekova (u receptnom i bezreceptnom režimu izdavanja).

Analgetski, protuupalni i antipiretski učinci NSAIL temelje se ponajprije na inhibiciji enzima ciklooksigenaze (COX ili prostaglandin G/H-sintaza), posljedica čega je smanjena biosinteza prostanoida (3). Dva izoenzima ciklooksigenaze, COX-1 i COX-2, imaju različite fiziološke uloge. COX-1 je konstitutivno prisutna u većini stanica i tkiva (primjerice,

u monocitima, endotelnim stanicama, gastrointestinalnim epitelnim stanicama, trombocitima) i sudjeluje u biosintezi prostanoida koji reguliraju različite fiziološke procese. Ekspresija COX-2 regulirana je različitim proupalnim faktorima, poput bakterijskih endotoksina i interleukina. U monocitima, makrofagima i drugim stanicama imunskog sustava u upaljenom tkivu sudjeluje u biosintezi proupalnih prostanoida. COX-2 ima i konstitutivnu ulogu, pri čemu je posebno važna ona u bubregu i endotelu krvnih žila. Ciklooksigenaze kataliziraju stvaranje nestabilnih PGG₂ i PGH₂ iz arahidonske kiseline. Iz PGH₂ djelovanjem tkivnoselektivnih sintaza nastaje pet prostanoida (PGE₂, PGI₂, PGD₂, PGF_{2α}, TXA₂). Ti bioaktivni prostanoidi pokazuju različite stanično i tkivno specifične učinke, kao što su indukcija upalnog odgovora (preko PGE₂ i PGI₂, uključena COX-2), zaštita gastrointestinalne sluznice (preko PGE₂, uključena COX-1), agregacija trombocita (preko TXA₂, uključena COX-1), vazodilatacija i antiagregacijsko djelovanje (preko PGI₂, uključene COX-1 i COX-2), renalna regulacija krvnog tlaka (preko PGE₂, uključene COX-1 i COX-2). U upaljenom tkivu prostaglandini PGE₂ i PGI₂ (nastali najvećim dijelom djelovanjem COX-2) vezanjem za specifične receptore na membranama perifernih senzornih završetaka uzrokuju povećanu osjetljivost nociceptora za ostale medijatore upale te tako sudjeluju u procesima periferne senzitivizacije i razvoju hiperalgezije te upalnim stanicama povećavaju infiltraciju upaljenog područja. COX-2 sudjeluje u nastanku i pridonosi procesima središnje senzitivizacije. Povećana ekspresija ovog enzima i posljedično stvaranje prostaglandina u dorzalnom rogu kralježnične moždine dokazani su u različitim bolnim stanjima (4).

Upravo je inhibicija COX-2 odgovorna za protuupalno i analgetsko djelovanje NSAIL, dok je inhibicija COX-1 manje važna (smanjuje početnu fazu boli uzrokovane prostanoidima i upale). Svi NSAIL, za razliku od acetilsalicilne kiseline, kompetitivno i reverzibilno sprječavaju vezanje endogenog supstrata arahidonske kiseline za katalitičko mjesto na enzimu. Tako inhibiraju sintezu prostanoida, odnosno njihove izravne i neizravne proupalne i proalgetske učinke. Međutim, neselektivno inhibirajući COX, dovode i do mnogih nuspojava, od kojih su najvažnije one vezane za gastrointestinalni i kardiovaskularni sustav te bubrežnu funkciju (5).

NSAIL obuhvaćaju kemijski različite skupine lijekova koje se razlikuju prema afinitetu te selektivnosti za COX-izoenzime. Dva od najčešće upotrebljivanih NSAIL, ibuprofen i naproksen, pokazuju podjednak afinitet prema oba izoenzima, dok se diklofenak primjerice selektivnije veže za COX-2. Prema rezultatima *in vitro* i *ex vivo* istraživanja, za puni analgetski učinak NSAIL potrebna je inhibicija više od 80% COX-2 u krvi. Stoga bi bilo poželjno primjenjivati upravo doze lijeka kojima se postiže 80%-tna inhibicija COX-2. Nikakvo daljnje povišenje doze ne bi pridonosilo analgetskom učinku, već bi povećavalo rizik

od neželjenih učinaka (5). Osim o dozi terapijska učinkovitost i neželjeni učinci ovise o apsorpciji, distribuciji, metabolizmu i eliminaciji lijeka, a upravo se prema farmakokinetičkim karakteristikama NSAIL međusobno dosta razlikuju (6).

Brzina apsorpcije često je ključna karakteristika za odabir analgetika; ovisi o fizikalno-kemijskim svojstvima lijeka: lipofilnosti, stupnju ionizacije u kiselome mediju, kao i o farmaceutskom obliku lijeka. Lijekovi koji se raspodjeljuju i zadržavaju u upaljenim tkivima (primjerice oni koji sadržavaju kiselu funkcionalnu skupinu i s velikim su afinitetom vezani za proteine plazme, poput diklofenaka i ibuprofena) posebno su korisni zbog produljenog zadržavanja na mjestu upale (7). Unatoč brzom sistemskom klirensu i kratkom vremenu poluživota u plazmi takvi lijekovi ostvaruju stabilan i dugotrajan protuupalni/analgetski učinak pri nižim dozama, a to pridonosi manjem riziku od neželjenih učinaka. Ovakve farmakokinetičke osobnosti potrebno je na pravi način iskoristiti i primjenjivati lijekove u farmaceutskim oblicima koji osiguravaju brzu apsorpciju iz gastrointestinalnog trakta kako bi se postigle maksimalne koncentracije lijeka na mjestu upale u što kraćem vremenu.

Farmakološka svojstva ibuprofena

Ibuprofen je jednostavan derivat fenilpropionske kiseline. Uobičajene doze za liječenje blage do umjerene boli jesu 400 mg svaka 4 do 6 sati. Za liječenje reumatoidnog artritisa mogu se primijeniti doze do 800 mg svakih 6 sati (6). Biodostupnost nakon peroralne primjene iznosi oko 80%, a maksimalna koncentracija u plazmi postiže se nakon 90 – 120 minuta (Tmaks.). Oko 99% lijeka vezano je za proteine plazme. Volumen distribucije ibuprofena je 0,15 L/kg. Biotransformira se preko enzima CYP2C9 hidrosilacijom i karboksilacijom u inaktivne metabolite koji se primarno izlučuju urinom. Poluživot u plazmi iznosi 2 sata. Zbog kisele skupine i vezanja za proteine plazme nakuplja se i zadržava u upaljenom tkivu, primjerice u sinovijalnoj tekućini (6, 7). Na tržištu je dostupan u obliku oralne suspenzije, sirupa, šumećih tableta ili granula, raspadljivih tableta, kapsula, film-tableta, film-tableta s produljenim oslobađanjem te film-tableta s brzim učinkom (8). Osim u obliku kiseline za peroralnu primjenu dostupan je i kao natrijeva sol, ibuprofen-lizin te ibuprofen-arginin. Soli ibuprofena pokazuju veću topljivost u vodi zbog čega raste brzina apsorpcije (najvećim dijelom iz tankog crijeva). Zbog promijenjenih svojstava ibuprofen-lizin pokazuje bržu apsorpciju u odnosu prema standardnom obliku ibuprofena (kiselina), zbog čega se skraćuje Tmaks. i povisuje maksimalna koncentracija u plazmi (Cmaks.). Tako Tmaks. za ibuprofen-lizin iznosi 29 – 35 minuta (90 – 120 min za ibuprofen u obliku kiseline), a Cmaks. 47,1 µg/mL (38,2 µg/mL za ibuprofen u obliku kiseline) (9). Hrana usporava apsorpciju nekih NSAIL: produžuje Tmaks. i snižava Cmaks. Tako je Tmaks. ibuprofena u standardnom obliku u prisutnosti hrane produžen za 47%, a Cmaks. snižen za 22%, dok je za brzodjelujuće soli pod utjecajem hrane Tmaks. produžen za 103%, a Cmaks.

snižen za 27%. Navedeno može biti klinički važno, jer se pacijentima često savjetuje da NSAIL uzimaju uz obrok. Dok nema dokaza prednosti takvog načina uzimanja NSAIL, produžavanje Tmaks. i sniženje Cmaks. mogu dovesti do smanjenja analgetskog učinka (10).

Sve je više kliničkih dokaza iz randomiziranih studija i metaanaliza da formulacije diklofenaka, acetilsalicilne kiseline i ibuprofena koje osiguravaju bržu apsorpciju lijeka postižu bolji analgetski učinak kod većine ljudi u odnosu prema standardnim formulacijama te smanjuju potrebu za remedikacijom (11). Tako primjena ibuprofena u obliku soli s lizinom ili argininom osigurava brži i dugotrajniji analgetski učinak u većeg broja pacijenata s akutnim bolnim stanjima tijekom 6 h, što je dokazano izravnim i neizravnim usporedbom sa standardnim formulacijama ibuprofena na velikom broju ispitanika (oko 10.000). Posebno je važno da se usporedivi analgetski učinak dobiva ako se primijeni dva puta niža doza ibuprofena. Tako 200 mg brzodjelujućeg ibuprofena ostvaruje usporedivi analgetski učinak s 400 mg standardnog oblika ibuprofena čime se smanjuje rizik od nuspojava ovisnih o dozi (9). Pri tome se ne smije zaboraviti da hrana bitno utječe na brzinu apsorpcije pa stoga ovakve pripravke treba uzimati bez prisutnosti hrane.

Bolji analgetski učinak brzodjelujućih oblika ibuprofena posljedica je farmakokinetičkih svojstava tih lijekova. Kao što je prethodno rečeno, u nastanku i održavanju akutne boli zbog ozljede važnu ulogu imaju prostaglandini koji pridonose procesu periferne senzitivacije pa su upravo to stanja kod kojih bi bilo logično iskoristiti prednosti brzodjelujućih oblika ibuprofena. Brži nastup djelovanja tih lijekova može zaustavljanjem akutne boli spriječiti perifernu senzitivaciju i napredovanje akutne boli u kroničnu (9, 12).

Premda za sada nema istraživanja moguće koristi brzodjelujućih formulacija NSAIL kod kroničnih boli, valja očekivati da u tim stanjima prednosti bržeg nastupa analgetskog djelovanja ne bi došle do izražaja.

Nuspojave ibuprofena koje su posljedica inhibicije sinteze prostaglandina zajedničke su većini ostalih NSAIL, a mogu se podijeliti na gastrointestinalne (kliničke studije pokazuju veću sigurnost u odnosu prema indometacinu i acetilsalicilnoj kiselini), kardiovaskularne (kliničke studije pokazuju manji rizik od diklofenaka, ali veći od naproksena) te renalne (13, 14).

Rizični faktori za razvoj gastrointestinalnih (GI) nuspojava jesu: starija životna dob, aktivna ili preboljela ulkusna bolest ili anamneza krvarenja iz gastrointestinalnog trakta, istodobna primjena drugih NSAIL, antikoagulansa ili kortikosteroida i konzumacija alkohola. Teške GI nuspojave (krvarenje iz gornjeg dijela GI, ulceracije, perforacije) mogu nastati bez prethodnih simptoma ili znakova, ali su relativno rijetke (kod > 0,1% i < 1% pacijenata).

Kao i za ostale NSAIL, dokazano je da dugotrajna primjena visokih doza ibuprofena može povećati rizik od srčanog ili moždanog udara (manji rizik od celekoksiba i diklofenaka).

Ibuprofen već u dozi od 1200 mg smanjuje glomerularnu filtraciju i može dovesti do akutne renalne insuficijencije. Rizične skupine pacijenata jesu: starije osobe, pacijenti s kroničnom bolesti bubrega (osobito dijabetičkom nefropatijom), hipertenzijom, kongestivnim zatajenjem srca, oštećenjem jetrene funkcije, aterosklerozom, zatim pacijenti koji uzimaju ACE-inhibitore ili blokatore angiotenzinskih receptora te diuretike.

Ibuprofen s nekim lijekovima ulazi u farmakokinetičke ili farmakodinamske interakcije (14). Primjerice, istodobna primjena ibuprofena s antiagregacijskim dozama acetilsalicilne kiseline može dovesti do smanjenja kardioprotektivnog učinka acetilsalicilne kiseline (farmakodinamska interakcija zbog kompeticije za COX-1 u trombocitima); s antikoagulansima (varfarinom) može povećati rizik od krvarenja (farmakodinamska interakcija zbog inhibicije sinteze tromboksana u trombocitima), bez utjecaja na protrombinsko vrijeme; zbog smanjenja sinteze vazodilatatornih prostaglandina u bubregu ibuprofen može

smanjiti natriuretski učinak diuretika te antihipertenzivni učinak inhibitora angiotenzinskog sustava (farmakodinamske interakcije); istodobna primjena s litijem može povisiti koncentraciju litija u plazmi (farmakokinetička interakcija zbog smanjene renalne eliminacije litija, povećanje 15 – 67%).

ZAKLJUČAK

Sve je više kliničkih dokaza da formulacije ibuprofena koje osiguravaju bržu apsorpciju lijeka kod većine pacijenata s akutnom boli postižu jači i dugotrajniji analgetski učinak u odnosu prema standardnim formulacijama. Valja pretpostaviti da pravodobna primjena soli ibuprofena može osim brzog smanjenja boli i patnje bolesnika spriječiti procese periferne senzitivacije u ranoj fazi ozljede/upale te napredovanje akutne boli u kroničnu.

LITERATURA

1. Puljak L, Sapunar D. Fenomen boli – anatomija, fiziologija, podjela boli. *Medicus* 2014;23:7–13.
2. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 2009;139:267–84.
3. Majerić Kogler V. Akutna bol. *Medicus* 2014;23:83–92.
4. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:986–1000.
5. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res* 2015;8:105–18.
6. Mimica Matanović S. Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika. *Medicus* 2014;23:31–46.
7. Conaghan FG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int* 2012;32:1491–502.
8. HALMED Baza lijekova. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/> Datum pristupa: 22. 1. 2016.
9. Moore RA, Derry S, Straube S, Ireson-Paine J, Wiffen PJ. Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain. *Pain* 2014;155:14–21.
10. Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, Straube S. Effects of food on pharmacokinetics of immediate release oral formulations of aspirin, dipyrrone, paracetamol and NSAIDs – a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:381–8.
11. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Maguire T, Roy YM, Tyrrell L. Non-prescription (OTC) oral analgesics for acute pain – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 11. Art. No.: CD010794.
12. Moore RA, Derry S, Straube S, Ireson-Paine J, Wiffen PJ. Validating speed of onset as a key component of good analgesic response in acute pain. *Eur J Pain* 2015;19:187–92.
13. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769–79.
14. Moore N, Pollack C, Butjerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag* 2015;1:1061–75.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Zavod za farmakologiju, Sveučilište u Zagrebu,
Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska
e-mail: lbach@pharma.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

19. 1. 2016. / January 1, 2016

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

12. 2. 2016. / February 12, 2016

