



Αντιμετώπιση του οξέος πόνου: σύγκριση της αποτελεσματικότητας της ιβουπροφαίνης ως άλατος λυσίνης και της ιβουπροφαίνης

Thomas Weiser, PhD

Στην αντιμετώπιση του πόνου, επιδιώκεται η γρήγορη και αποτελεσματική ανακούφιση. Μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διερεύνησε την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και την ανεκτικότητα της ιβουπροφαίνης ως άλατος λυσίνης και του εικονικού φαρμάκου στον οξύ πόνο μετά από εξαγωγή φρονιμίτη. Η ιβουπροφαίνη ως άλας λυσίνης και η ιβουπροφαίνη ως οξύ ήταν καλώς ανεκτές σε παρόμοιο επίπεδο και αποτελεσματικές με παρόμοιο τρόπο όσον αφορά την ανακούφιση από τον πόνο εντός έξι ωρών. Όμως, αντίθετα με τις προσδοκίες, η έναρξη της δράσης της ιβουπροφαίνης ως άλατος λυσίνης δεν ήταν σημαντικά ταχύτερη από εκείνη της ιβουπροφαίνης ως οξέος.

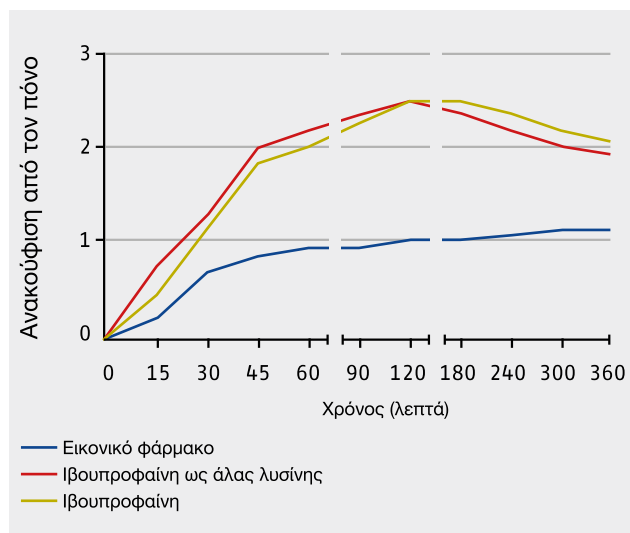
Μία από τις χρήσεις του φαρμάκου ιβουπροφαίνη, ενός δημοφιλούς μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους παράγοντα, είναι για τον οξύ πόνο. Για τη χρήση αυτή, είναι απαραίτητη η ταχεία έναρξη της δράσης. Η αργή διάλυση της ιβουπροφαίνης στο στομάχι παρακίνησε την ανάπτυξη της πιο εύκολα διαλυτής ιβουπροφαίνης ως άλας λυσίνης. Ως εκ τούτου, σε έρευνες φαρμακοκινητικής καταδείχθηκε ότι οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται πιο γρήγορα, πράγμα που αποτελεί σημαντική προϋπόθεση για την ταχεία έναρξη της δράσης [1]. Οι αναλγητικές επιδράσεις της ιβουπροφαίνης και της ιβουπροφαίνης ως άλας λυσίνης συγκρίθηκαν σε μια κλινική μελέτη που δημοσιεύθηκε πρόσφατα και τα αποτελέσματα της οποίας φωτίζουν από διαφορετική σκοπιά τα φαρμακοκινητικά πλεονεκτήματα της ιβουπροφαίνης ως άλας λυσίνης.

Η ιβουπροφαίνη είναι ένα δημοφιλές και ευρέως χρησιμοποιούμενο μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του οξέος ήπιου έως μέτριου πόνου. Ως οξύ, η ιβουπροφαίνη διαλύεται αργά στο όξινο περιβάλλον του στομάχου, με αποτέλεσμα τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα μερικές φορές να επιτυγχάνονται μόνο αφού περάσουν 90 λεπτά από την κατάποση. Καθώς η ταχεία έναρξη της δράσης είναι απαραίτητη για την αντιμετώπιση του οξέος πόνου, έχουν αναπτυχθεί νέα σκευάσματα που επιτρέπουν την

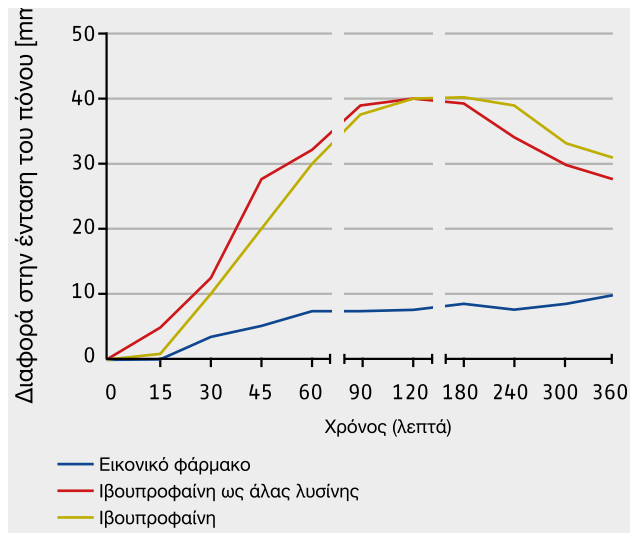
ταχύτερη απορρόφηση και κατά συνέπεια την πιο γρήγορη βιοδιαθεσιμότητα όταν λαμβάνονται από του στόματος. Σε αυτά τα σκευάσματα περιλαμβάνονται τα αναβράζοντα δισκία, τα υγρά σκευάσματα ή τα άλατα λυσίνης και αργινίνης του οξέος ιβουπροφαίνης. Όπως αναφέρεται, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα με αυτά τα νέα σκευάσματα επιτυγχάνονται μέσα σε μόλις 29 έως 40 λεπτά από την κατάποση. Ωστόσο, αυτές οι τιμές κατά κανόνα σχετίζονται με την κατάποση με άδειο στομάχι μετά από νηστεία για περισσότερες από 10 ώρες.

Λίγα, προς το παρόν, δεδομένα για την άμεση σύγκριση μεταξύ ιβουπροφαίνης και ιβουπροφαίνης ως άλας λυσίνης

Μια μεταανάλυση που δημοσιεύθηκε το 2014 έδειξε ότι η ταχέως διαλυόμενη ιβουπροφαίνη ήταν πιο αποτελεσματική από τη συνήθη ιβουπροφαίνη [2]. Ωστόσο, αυτή η μεταανάλυση βασιζόταν σε έναν μικρό αριθμό μελετών που είχαν διεξαχθεί με την ιβουπροφαίνη ως άλας αργινίνης και σε καμία δεν είχε χρησιμοποιηθεί ως παράγοντας σύγκρισης η ιβουπροφαίνη ως άλας λυσίνης. Συνεπώς, η παρούσα μελέτη διερεύνησε την αναλγητική επίδραση και την έναρξη της δράσης της ιβουπροφαίνης και της ιβουπροφαίνης ως άλας λυσίνης σε ασθενείς μετά από επέμβαση για την εξαγωγή φρονιμίτη. Η χειρουργική εξαγωγή φρονιμίτη είναι ιδιαίτερος κατάλληλος ως μοντέλο πόνου για την αξιολόγηση



Σχ. 1: Ανακούφιση από τον πόνο σε διάστημα 6 ωρών. Σχήμα τροποποιημένο από τους [1]



Σχ. 2: Διαφορά στην ένταση του πόνου σε διάστημα 6 ωρών. Σχήμα τροποποιημένο από τους [1]

της αποτελεσματικότητας μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και συνιστάται από τις ευρωπαϊκές ρυθμιστικές αρχές για τα φάρμακα όσον αφορά στη διερεύνηση των αναλγητικών στον οξύ σωματικό πόνο. Αυτό οφείλεται στο ότι η επέμβαση είναι μια τυποποιημένη χειρουργική διαδικασία που απαιτεί μόνο τοπική αναισθησία και η οποία οδηγεί σε σημαντικό μετεγχειρητικό πόνο που μπορεί να διαρκέσει έως και 48 ώρες μετά την επέμβαση.

Κλινική μελέτη για τη σύγκριση της ιβουπροφαίνης και της ιβουπροφαίνης ως άλας λυσίνης στον οξύ πόνο

Στην τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική, διπλά τυφλή μελέτη, εντάχθηκαν ενήλικες ηλικίας μεταξύ 18 και 60 ετών οι οποίοι υποβάλλονταν σε εξαγωγή ενός ή περισσότερων φρονιμιτών (τρίτων γομφίων). Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν με τυχαίο τρόπο σε αναλογία 2:2:1 να λάβουν ιβουπροφαίνη ως άλας λυσίνης (683 mg,

ισοδύναμα με 400 mg ιβουπροφαίνης), ιβουπροφαίνη (400 mg) ή εικονικό φάρμακο. Μετά την εξασθένηση της επίδρασης του τοπικού αναισθητικού, οι ασθενείς έλαβαν μια εφάπαξ δόση του αντίστοιχου φαρμάκου ή του εικονικού φαρμάκου. Η μείωση του πόνου (ανακούφιση από τον πόνο, εφεξής με τη συντομογραφία «PAR») αναφέρθηκε από τους ασθενείς σε μια 5βάθμια κλίμακα (0 = «καμία ανακούφιση από τον πόνο» έως 4 = «πλήρης ανακούφιση από τον πόνο»). Η ένταση του πόνου καταγράφηκε σε μια οπτική αναλογική κλίμακα των 100 mm. Έγινε διαδοχική καταγραφή και των δύο παραμέτρων για ένα χρονικό διάστημα από 15 λεπτά έως 6 ώρες μετά τη χορήγηση. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν ο μέσος όρος του αθροίσματος των βαθμολογιών PAR μετά από 6 ώρες (TOTPAR). Έγινε επίσης καταγραφή της έναρξης της δράσης και των παρενεργειών.

Πίνακας: Διάμεσοι χρόνοι έως την έναρξη της δράσης

	Διάμεσος χρόνος σε λεπτά (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)			Τιμή p
	Ιβουπροφαίνη ως άλας λυσίνης	Ιβουπροφαίνη	Εικονικό φάρμακο	
Πρώτη αντιληπτή ανακούφιση από τον πόνο*	30 (25,0; 30,0)	30 (30,0; 40,0)	120 (50,0; 325,0)	0,6618
Σημαντική ανακούφιση από τον πόνο*	60 (55,0; 75,0)	65 (60,0; 90,0)	δ/υ (280,0, δ/υ)	0,8630
Μείωση του πόνου κατά το ήμισυ	65,6 (53,1; 95,0)	71,3 (57,2; 96,7)	δ/υ (δ/υ, δ/υ)	0,9133

δ/υ: δεν μπορεί να υπολογιστεί επειδή ήταν πολύ λίγοι οι ασθενείς που έφτασαν στο καταληκτικό σημείο

*Ζητήθηκε από τους ασθενείς να καταγράψουν τη στιγμή κατά την οποία έγινε για πρώτη φορά αντιληπτή η ανακούφιση από τον πόνο, καθώς και τη στιγμή κατά την οποία η ανακούφιση έγινε σημαντικά αντιληπτή.

Πίνακας τροποποιημένος από τους Kyselovič J et al. 2020¹

Μη ανωτερότητα της ιβουπροφαίνης ως άλας λυσίνης

Από τους 351 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη, 141 έλαβαν ιβουπροφαίνη ως άλας λυσίνης, 139 έλαβαν ιβουπροφαίνη και 71 έλαβαν εικονικό φάρμακο. Συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, και οι δύο ουσίες μείωσαν σημαντικά τον πόνο 15 λεπτά μετά την κατάποση και καθ' όλη τη διάρκεια των 6 ωρών. Το TOTPAR στην ομάδα της ιβουπροφαίνης ως άλας λυσίνης ήταν 19,57 σε σύγκριση με 19,96 στην ομάδα ιβουπροφαίνης και 8,27 με το εικονικό φάρμακο. Η ιβουπροφαίνη ως άλας λυσίνης ήταν πράγματι σημαντικά πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο, αλλά η επίδρασή της ήταν συγκρίσιμη με εκείνη της ιβουπροφαίνης (βλ. σχήματα). Επίσης, δεν υπήρχε μετρήσιμη σημαντική διαφορά μεταξύ της ιβουπροφαίνης και της ιβουπροφαίνης ως άλας λυσίνης όσον αφορά την έναρξη της δράσης (πίνακας). Και οι δύο ουσίες ήταν καλώς ανεκτές. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες έως μέτριες. Συνεπώς, η μελέτη έδειξε ότι η ιβουπροφαίνη ως άλας λυσίνης δεν είναι ανώτερη της ιβουπροφαίνης όσον αφορά στην αναλγητική επίδραση, την έναρξη της δράσης ή την ανεκτικότητα σε ασθενείς με μετεγχειρητικό οδοντικό πόνο.

Εναλλακτικές για ταχύτερη έναρξη της δράσης της ιβουπροφαίνης

Όπως προαναφέρθηκε, τα σύγχρονα σκευάσματα ιβουπροφαίνης, όπως τα αναβράζοντα δισκία, τα καψάκια που περιέχουν υγρό ή η ιβουπροφαίνη ως άλας λυσίνης, σίγουρα επιδεικνύουν ταχύτερη βιοδιαθεσιμότητα, αλλά αυτό γενικά απαιτεί κατάποση με άδειο στομάχι, μετά από περίπου 10 ώρες χωρίς τροφή. Πώς μπορεί λοιπόν να επιτευχθεί μια ταχύτερη και πιο αισθητή επίδραση της ιβουπροφαίνης; Υπάρχει η δυνατότητα του συνδυασμού της με άλλα αναλγητικά, όπως η παρακεταμόλη. Όταν χρησιμοποιείται συνδυασμός των δύο δραστικών ουσιών αντί για το κάθε φάρμακο ξεχωριστά, οι διαφορετικοί μηχανισμοί

δράσης επιτρέπουν την επίτευξη μεγαλύτερης αναλγητικής επίδρασης. Μια άλλη δυνατότητα είναι ο συνδυασμός με καφεΐνη. Η καφεΐνη, ως επικουρικό αναλγητικό, μπορεί να συμβάλει στην πιο αποτελεσματική ανακούφιση από τον πόνο. Σε μια κλινική μελέτη, ο συνδυασμός των 400 mg ιβουπροφαίνης με 100 mg καφεΐνης έδειξε μια πιο έκδηλη και γρήγορη επίδραση σε σχέση με την ιβουπροφαίνη μόνο [3]. Κατά συνέπεια, ο συνδυασμός της ιβουπροφαίνης με την παρακεταμόλη ή την καφεΐνη μπορεί να αποτελέσει πιο αποτελεσματικό τρόπο για τη βελτίωση της αναλγησίας σε σχέση με ένα σκεύασμα ιβουπροφαίνης ως άλας λυσίνης.

Βιβλιογραφία

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.

Σύγκρουση συμφερόντων: Ο T. Weiser είναι εργαζόμενος της Sanofi.

Γνωστοποίηση: Η σύνταξη του ιατρικού κειμένου και η δημοσίευση χρηματοδοτήθηκαν από Sanofi Aventis Deutschland GmbH.

Πληροφορίες σχετικά με το χειρόγραφο

Υποβλήθηκε στις: 22.10.2020

Έγινε αποδεκτό στις: 22.12.2020

Δημοσιεύτηκε στις: 30.08.2021