



Trattamento del dolore acuto: confronto tra l'efficacia di ibuprofene sale di lisina e ibuprofene

Thomas Weiser, PhD

Quando si parla di trattamento del dolore, quello che tutti cerchiamo è un sollievo rapido ed efficace. Uno studio in doppio cieco controllato con placebo ha esaminato l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità dell'ibuprofene sale di lisina, dell'ibuprofene acido e di un placebo nel trattamento del dolore acuto conseguente all'estrazione di un dente del giudizio. Ibuprofene sale di lisina e ibuprofene acido sono stati entrambi ben tollerati e parimenti efficaci in termini di sollievo dal dolore nell'arco di sei ore. Tuttavia, contrariamente alle aspettative, l'insorgenza dell'azione dell'ibuprofene sale di lisina non è stata significativamente più rapida rispetto a quella dell'ibuprofene acido.

Uno degli usi dell'ibuprofene, noto agente antinfiammatorio non steroideo, si esplica nel trattamento del dolore acuto, per cui è fondamentale che l'insorgenza dell'azione sia rapida. La lenta dissoluzione dell'ibuprofene nello stomaco ha portato allo sviluppo del più solubile ibuprofene sale di lisina. Le indagini farmacocinetiche hanno dimostrato che le concentrazioni plasmatiche di picco sono raggiunte molto più rapidamente con ibuprofene sale di lisina, il che rappresenta un prerequisito importante per una rapida insorgenza dell'azione. L'effetto analgesico di ibuprofene e quello di ibuprofene sale di lisina sono stati messi a confronto in uno studio clinico di recente pubblicazione, i cui risultati ora forniscono nuove informazioni sui vantaggi farmacocinetiche di ibuprofene sale di lisina.

L'ibuprofene è un noto farmaco antinfiammatorio non steroideo ampiamente utilizzato per il trattamento del dolore acuto da lieve a moderato. Essendo un acido, l'ibuprofene si dissolve lentamente nell'ambiente acido dello stomaco, pertanto talvolta le concentrazioni plasmatiche di picco vengono raggiunte non prima di 90 minuti dopo l'ingestione. Dal momento che una rapida insorgenza dell'azione è fondamentale nel trattamento del dolore acuto, sono state sviluppate nuove formulazioni che fanno sì che il farmaco sia assorbito più rapidamente e sia quindi biodisponibile in tempi più brevi dopo la somministrazione per via orale. Tali formulazioni includono le compresse effervescenti, i preparati liquidi o a base dei sali di lisina e di arginina dell'ibuprofene acido. È stato osservato che, con queste nuove formulazioni, le concentrazioni plasmatiche di picco vengono raggiunte appena 29-40 minuti dopo l'ingestione. Tuttavia, generalmente

questi valori riguardano l'ingestione a stomaco vuoto dopo un digiuno di oltre 10 ore.

Ad oggi, abbiamo pochi dati di confronto diretto tra ibuprofene e ibuprofene sale di lisina

Una meta-analisi pubblicata nel 2014 ha evidenziato che l'ibuprofene a rapido dissolvimento si dimostra più efficace del classico ibuprofene [2]. Tuttavia, questa meta-analisi si basava su un ridotto numero di studi condotti su ibuprofene sale di arginina e nessuno utilizzava ibuprofene sale di lisina come comparatore. Il presente studio ha quindi esaminato l'effetto analgesico e l'insorgenza dell'azione di ibuprofene e ibuprofene sale di lisina nei pazienti reduci da un intervento di estrazione dei denti del giudizio. L'estrazione chirurgica dei denti del giudizio è particolarmente adatta a essere utilizzata come modello del dolore per la valutazione dell'efficacia dei farmaci antinfiammatori non steroidei; le autorità europee di regolamentazione dei farmaci ne raccomandano l'uso nelle indagini sugli analgesici per il dolore somatico acuto. Ciò si deve al fatto che si tratta di una procedura chirurgica standardizzata la quale richiede solo un'anestesia locale ed è associata a dolore postoperatorio significativo che può durare fino a 48 ore dopo l'intervento.

Uno studio clinico ha messo a confronto ibuprofene e ibuprofene sale di lisina per il dolore acuto

In questo studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo sono stati arruolati soggetti adulti di età compresa tra 18 e 60 anni che dovevano sottoporsi all'estrazione di uno o più denti del giudizio (terzi molari). I soggetti sono stati randomizzati in rapporto 2:2:1 a ibuprofene

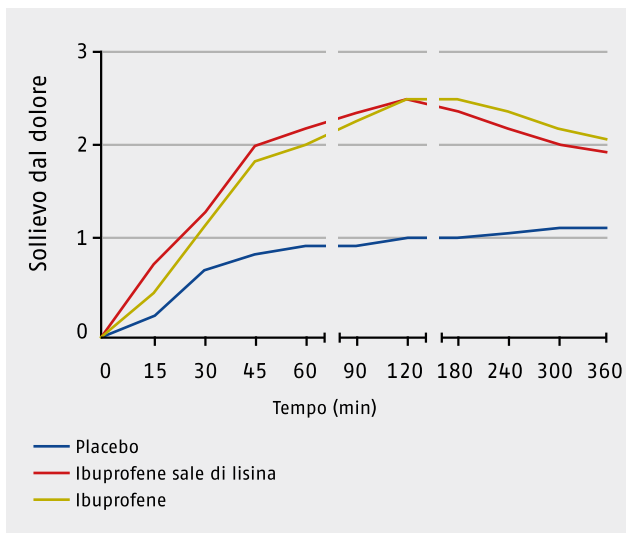


Fig. 1: Sollevio dal dolore nell'arco di 6 ore. Figura modificata da [1]

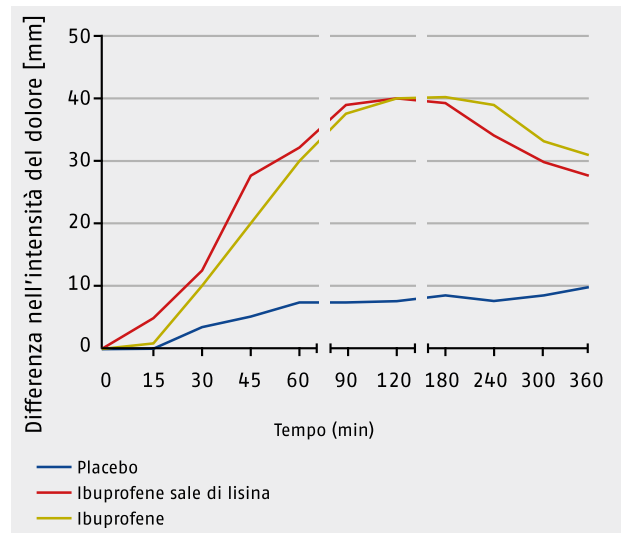


Fig. 2: Differenza nell'intensità del dolore nell'arco di 6 ore. Figura modificata da [1]

sale di lisina (683 mg, equivalenti a 400 mg di ibuprofene), ibuprofene (400 mg) e placebo. I pazienti hanno ricevuto una sola dose del farmaco assegnato o del placebo una volta esauritosi l'effetto dell'anestetico locale. La riduzione del dolore (sollevio dal dolore, in sigla PAR, dall'inglese pain relief) è stata valutata dai pazienti su una scala a 5 punti (da 0 = nessun sollevio dal dolore a 4 = totale sollevio dal dolore). L'intensità del dolore è stata registrata su una scala analogica visiva di 100 mm. Entrambi i parametri sono stati registrati in sequenza in un periodo compreso tra 15 minuti e 6 ore dopo la somministrazione. L'endpoint di efficacia primario è stato la somma pesata dei punteggi PAR dopo 6 ore (TOTPAR). Sono stati registrati anche l'insorgenza dell'azione e gli effetti indesiderati.

Ibuprofene sale di lisina non è superiore

Dei 351 pazienti arruolati nello studio, 141 hanno ricevuto ibuprofene sale di lisina, 139 ibuprofene e 71 un placebo.

Rispetto al placebo, entrambi i farmaci hanno prodotto una riduzione significativa del dolore 15 minuti dopo l'ingestione e in tutto l'arco delle 6 ore. Il punteggio TOTPAR nel gruppo trattato con ibuprofene sale di lisina è stato pari a 19,57 a fronte di 19,96 nel gruppo trattato con ibuprofene e 8,27 nel gruppo che ha ricevuto il placebo. Ibuprofene sale di lisina è stato significativamente più efficace del placebo, ma il suo effetto è risultato simile a quello dell'ibuprofene (vedere le figure). Inoltre, non è stata osservata alcuna differenza significativa misurabile tra ibuprofene e ibuprofene sale di lisina in termini di insorgenza dell'azione (vedere la tabella). Entrambi i farmaci sono stati ben tollerati. Tutti gli effetti indesiderati (eventi avversi) sono stati da lievi a moderati. Dallo studio è dunque emerso che ibuprofene sale di lisina non è superiore a ibuprofene in termini di effetto analgesico, insorgenza dell'azione o tollerabilità nei pazienti con dolore dentale postoperatorio.

Tabella: Tempi mediani di insorgenza dell'azione

	Tempo mediano in minuti (intervallo di confidenza al 95%)			Valore p
	Ibuprofene sale di lisina	Ibuprofene	Placebo	Confronto tra ibuprofene sale di lisina e ibuprofene
Primo sollevio dal dolore percepito*	30 (25,0; 30,0)	30 (30,0; 40,0)	120 (50,0; 325,0)	0,6618
Sollievo significativo dal dolore*	60 (55,0; 75,0)	65 (60,0; 90,0)	n.d. (280,0; n.d.)	0,8630
Riduzione del dolore del 50%	65,6 (53,1; 95,0)	71,3 (57,2; 96,7)	n.d. (n.d.; n.d.)	0,9133

n.d.: non disponibile, ovvero impossibile da calcolare in quanto un numero troppo basso di pazienti ha raggiunto l'endpoint.

*Ai pazienti è stato chiesto di prendere nota del momento in cui il sollevio dal dolore è stato avvertito per la prima volta e del momento in cui è stato avvertito in maniera significativa.

Tabella modificata da Kyselovič J et al. 2020¹

Alternative per una più rapida insorgenza dell'azione dell'ibuprofen

Come già ricordato, le nuove formulazioni a base di ibuprofene quali compresse effervescenti, capsule liquide o ibuprofene sale di lisina sono certamente associate a biodisponibilità in tempi più brevi, ma questo generalmente richiede l'ingestione a stomaco vuoto dopo un digiuno di circa 10 ore. Come si può allora rendere più rapido e marcato l'effetto dell'ibuprofene? Una possibilità consiste nell'abbinarlo a un altro analgesico, per esempio il paracetamolo. Il diverso meccanismo d'azione consente il raggiungimento di un effetto analgesico superiore con una combinazione dei due principi attivi piuttosto che con uno dei due farmaci preso singolarmente. Un'altra possibilità consiste nell'abbinamento alla caffeina. Essendo un co-analgesico, la caffeina può contribuire a un sollievo dal dolore più efficace. In uno studio clinico, la combinazione di 400 mg di ibuprofene con 100 mg di caffeina ha mostrato un effetto più rapido e marcato rispetto al solo ibuprofene [3]. Pertanto, la combinazione di ibuprofene con paracetamolo o caffeina potrebbe rappresentare un modo più efficace per potenziare l'analgesia rispetto alle formulazioni a base di ibuprofene sale di lisina.

Letteratura

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.

Conflitto di interessi: T. Weiser è un dipendente di Sanofi.

Dichiarazioni: Medical writing e pubblicazione finanziati da Sanofi Aventis Deutschland GmbH.

Informazioni sul manoscritto

Inoltrato il: 22.10.2020

Accettato il: 21.12.2020

Pubblicato il: 16.08.2021