



Dexibuprofen – portrét léčiva

Andrea Gažová Doc. PharmD, PhD, Ján Kyselovič PharmD, PhD a Eva Koscova MD, PhD, MBA

Dexibuprofen, farmakologicky účinný enantiomer ibuprofenu, vykazuje dobrou účinnost u akutní i chronické bolesti. Tento přehled shrnuje výsledky studie, které potvrzují, že dexibuprofen je účinnou a bezpečnou alternativou ve srovnání s ibuprofenem a ostatními inhibitory cyklooxygenázy.

Dexibuprofen, aktivní S(+)-enantiomer ibuprofenu, je jediným terapeuticky účinným enantiomerem ibuprofenu. V nedávné době byl uveden na trh v dalších čtyřech evropských zemích, a je tedy čas podrobněji zvážit výhody a specifické vlastnosti tohoto moderního inhibitoru cyklooxygenázy.

Dexibuprofen: registrován jako inhibitor cyklooxygenázy ve 23 zemích

Stereoizomery jsou molekuly se stejným molekulovým vzorcem a molekulovou hmotností, avšak s odlišným trojrozměrným prostorovým uspořádáním atomů. Pokud se stereoizomery chovají jako obraz a zrcadlový obraz, označují se jako enantiomery. Dexibuprofen je aktivní S(+)-enantiomer ibuprofenu a jediný farmakologicky účinný enantiomer racemického ibuprofenu. Čistý krystalický dexibuprofen se

z racemické směsi získává inovativním výrobním postupem diferenciatní krystalizace [1]. Od racemátu se liší několika fyzikálně-chemickými vlastnostmi a byl klasifikován jako nová chemická látka se samostatným ATC kódem [2]. Jako volně prodejné léčivé přípravek je dexibuprofen indikován ke krátkodobé symptomatické léčbě akutní mírné až středně silné bolesti a zánětu u dospělých (např. muskuloskeletální bolesti, bolesti zad, bolesti zubů, bolesti následně po extrakci zubů, menstruační bolesti, bolesti hlavy nebo bolesti při nachlazení a chřipce).

Je registrován ve 23 zemích po celém světě. Vzhledem k tomu, že byl uveden na trh v Itálii v dubnu 2020, v České republice a na Slovensku v listopadu 2020 a v Maďarsku v dubnu 2021, je na místě se podrobněji věnovat specifickým vlastnostem dexibuprofenu.

Tab. 1. Farmakokinetické vlastnosti enantiomerů ibuprofenu (převzato z Evans et al. 2001 [3])

	Obecné vlastnosti	Farmakokinetické údaje enantiomerů
Absorpce	Rychlá a extenzivní absorpce; mírně ovlivněná současným příjmem potravy.	Biologická dostupnost obou enantiomerů je přibližně 100 %; poločas absorpce běžných lékových forem je přibližně 30 minut.
Distribuce	Enantiomery jsou distribuovány do extravaskulárního prostoru, ale jejich distribuční objemy jsou vzhledem k silné vazbě na plazmatický albumin nízké. Distribuce do synoviální tekutiny a mozkomíšního moku a z nich je pomalá, částečně v důsledku silné vazby na plazmatické bílkoviny.	Oba enantiomery mají distribuční objem přibližně 10 až 12 l. Frakce nevázaná v plazmě je 0,008 u S(+)-ibuprofenu a 0,004 u R(-)-ibuprofenu.
Clearance	Hlavně hepatální clearance. Nízký hepatální extrakční poměr a clearance, která je nízká ve vztahu k průtoku krve játry.	Plazmatická clearance je u obou enantiomerů v rozmezí 50 a 150 ml/min.
Eliminace	Metabolity se vylučují převážně ledvinami (90 %), zbytek se vylučuje žlučí.	Takřka výlučně metabolické prostřednictvím glukuronidace a oxidace. Pouze u R(-)-enantiomeru dochází k metabolické chirální inverzi a inkorporaci do triglyceridů.
Poločas	Krátký poločas (potřeba podávat 3–4krát denně).	Oba enantiomery mají u zdravých dospělých poločas 2 hodiny. V některých studiích vykazoval R(-)-enantiomer kratší poločas než S(+)-ibuprofen.

Evid Self Med 2021;1:210326 | <https://doi.org/10.52778/efsm.21.0326>

Pracoviště/korespondenční adresa: Andrea Gažová, Doc. PharmD, PhD, Institute of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Comenius University in Bratislava, Spitalska 24, 81372 Bratislava, Slovakia (aandragazova@gmail.com);

Jan Kyselovic, PharmD, PhD, Clinical Research Unit, 5th Department of Internal Medicine Faculty of Medicine, Comenius University, University Hospital Bratislava – Ruzinov, Ruzinovska 6, 826 06 Bratislava, Slovakia (kyselovic@uniba.sk);

Eva Koscova MD, PhD, MBA, Consumer Healthcare Medical Affairs, Sanofi-Aventis Pharma Slovakia s.r.o, Einsteinova 24, 851 01 Bratislava, Slovakia (eva.koscova@sanofi.com)

Farmakokinetika

Farmakokinetické vlastnosti enantiomerů ibuprofenu si jsou v mnoha ohledech podobné, ale jsou mezi nimi některé důležité odlišnosti (viz tab. 1).

Nejvýraznější rozdíl mezi oběma enantiomery spočívá v jejich metabolismu. R(-)-ibuprofen na rozdíl od S(+)-ibuprofenu vytváří thioester s koenzymem A. Tento meziprodukt vede ke vzniku hybridních triglyceridů. S(+)-ibuprofen se zřejmě této neobvyklé metabolické reakce neúčastní, a proto je považován za metabolicky „čistší“ než racemický ibuprofen [3]. Metabolickou inverzí v průměru prochází 50–60 % R(-)-enantiomerů, z nichž se stává S(+)-ibuprofen. Z klinických studií vyplývá ekvivalentní dávka 0,5 : 1 [1].

Účinnost dexibuprofenu při akutní bolesti po dentální extrakci byla hodnocena v randomizované dvojité zaslepené studii (n = 176) [4]. Jedna dávka dexibuprofenu (200 mg nebo 400 mg) byla srovnávána s jednou dávkou ibuprofenu (400 mg). Dexibuprofen (200 mg, 400 mg) po jedné hodině vykazoval významně lepší analgetický účinek než ibuprofen 400 mg nebo placebo. Dexibuprofen byl i tři hodiny po podání jedné dávky 200 mg nadále výrazně účinnější než ibuprofen, což potvrdilo poměr dávek 0,5 : 1.

Při podávání starším pacientům není potřeba dávkování zvláště upravovat. Je však nutné vyhodnotit případnou potřebu individuálního snížení dávky vzhledem ke zvýšené náchylnosti starších pacientů k nežádoucím účinkům na trávicí trakt. Dávku je nutné snížit u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater. U pacientů s anamnézou hypertenze a/nebo mírného až středně závažného městnavého srdečního selhání je třeba zajistit odpovídající sledování a poradenství, protože v souvislosti s inhibicí cyklooxygenázy byla hlášena retence tekutin a otoky. Nežádoucí účinky léčivého přípravku uvedené v souhrnu údajů o přípravku jsou obdobné jako u racemického ibuprofenu [5].

Účinnost a snášenlivost

S(+)-enantiomer dokáže inhibovat cyklooxygenázu (COX) 1 a 2 v klinicky relevantních koncentracích, zatímco R(-)-enantiomer ibuprofenu nevykazuje žádnou inhibici COX. Oba enantiomery ibuprofenu se tedy liší svými farmakologickými vlastnostmi [3].

Ze tří peregistračních studií (n = 7 133) vyplynulo, že dexibuprofen je při polovičním dávkování v porovnání s racemátem nejméně stejně účinný jako ibuprofen. 75% maximální denní dávka dexibuprofenu zajistila analgezií srovnatelnou se 100% maximální denní dávkou diklofenaku; nežádoucí účinky však byly u dexibuprofenu pozorovány méně často [6].

Metaanalýza pěti randomizovaných klinických studií (n = 1 330) zkoumala prevalenci nežádoucích účinků ibuprofenu ve srovnání s dexibuprofenem po 21 dnech léčby. Dávky se pohybovaly mezi 600 a 1 200 mg u dexibuprofenu a od 1 200 do 2 400 mg u racemického ibuprofenu. Ve skupině s dexibuprofenem se vyskytlo významně méně nežádoucích

účinků: dexibuprofen 15,66 %, racemický ibuprofen 20,41 % (p < 0,05). Nežádoucí účinky na CNS byly rovněž významně méně časté: 2,54 % oproti 4,63 % (p < 0,05). Autor přehledového článku vyhodnotil, že dexibuprofen je moderní inhibitor COX, v němž se spojuje vysoká účinnost diklofenaku s dobrou snášenlivostí ibuprofenu [6].

V multicentrické studii non-inferiority se zaslepením pro pozorovatele, do níž bylo zahrnuto 489 pacientů s bolestivou osteoartritidou kyčle nebo kolene, byly gastrointestinální nežádoucí účinky léčivého přípravku hlášeny u 8 pacientů (3,3 %) ve skupině s dexibuprofenem a u 19 pacientů (7,8 %) ve skupině s ibuprofenem. Všechny ostatní analýzy sekundárních parametrů snášenlivost při tomto nastavení léčby shodně vykazovaly významně lepší bezpečnostní profil dexibuprofenu ve srovnání s ibuprofenem [7]. Aktuálně probíhající výzkum se dále snaží omezit žaludeční nežádoucí účinky po perorálním podání dexibuprofenu zvýšením jeho rozpustnosti ve vodě, čímž by se dosáhlo vyšších plazmatických koncentrací [8].

Souhrn

Dexibuprofen je jediný farmakologicky účinný enantiomer racemického ibuprofenu. Dexibuprofen je absorbován přibližně do 30 minut po perorálním podání. Souběžný příjem potravy způsobuje jen minimální snížení absorpce, takže dexibuprofen lze užívat s jídlem nebo po něm – což se obecně doporučuje pro prevenci nežádoucích účinků na žaludek [4].

Při poměru dávek 0,5 : 1 (dexibuprofen vs. racemický ibuprofen) byla v modelech akutní mírné až středně silné somatické a viscerální bolesti prokázána přinejmenším stejná účinnost.

Doporučená denní dávka dexibuprofenu je až 600 mg denně rozdělených do tří jednotlivých dávek po 200 mg. Díky nižšímu dávkování se snižuje zatížení ledvin při eliminaci. Nedochozí k akumulaci v tukové tkáni a zamezuje se možným nežádoucím účinkům prostřednictvím dalších metabolitů, např. thioesterů. Nevyskytuje se individuálně proměnlivá frakcionovaná inverze, což umožňuje spolehlivější doporučení dávkování.

Dexibuprofen je moderní inhibitor COX získávaný z racemického ibuprofenu technologicky inovativním postupem diferenciální krystalizace. Výsledky klinických studií potvrdily účinnost a bezpečnost jeho použití v porovnání s ibuprofenem, diklofenakem či celecoxibem, a to s podobným nebo dokonce nižším výskytem nežádoucích účinků u pacientů, kteří trpěli převážně chronickou bolestí.

Závěry

Dexibuprofen je vhodnou analgetickou volbou pro pacienty s akutní i chronickou bolestí. Spojuje vysokou účinnost diklofenaku a dobrou snášenlivost racemického ibuprofenu.

Dexibuprofen vykázal srovnatelnou účinnost jako ibuprofen, diklofenak a celecoxib s podobnou nebo dokonce příznivější gastrointestinální snášenlivostí.

Literatura

1. Kähler S, et al. Dexibuprofen: pharmacology, therapeutic uses and safety. *Inflammopharmacology* 2003;11(4–6):371–383.
2. Trung TQ, Kim JM, Kim KH. Preparative method of R-(–)-ibuprofen by diastereomer crystallization. *Arch Pharm Res* 2006;29:108–111. <https://doi.org/10.1007/BF02977477>.
3. Evans AM. Comparative pharmacology of S(+)-ibuprofen and (RS)-ibuprofen. *Clin Rheumatol* 2001; 20(Suppl 1):9–14.
4. Dionne RA, McCullagh L. Enhanced analgesia and suppression of plasma β -endorphin by the S(+)-isomer of ibuprofen. *Clin Pharmacol Ther.* 1998;63:694–701.
5. Summary of Product Characteristics (SmPC) Ibolex, 07/2021.
6. Phleps W. Overview on clinical data of dexibuprofen. *Clinical Rheumatology* [online]. 2001;20(Suppl. 1):S15–S21. doi:10.1007/BF03342663.
7. Zamani O, Böttcher E, Rieger JD, Mitterhuber J, et al. Comparison of safety, efficacy and tolerability of dexibuprofen and ibuprofen in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee. *Wien Klin Wochenschr.* 2014;126(11-12):368–75. doi: 10.1007/s00508-014-0544-2.
8. Gliszczyńska A, Sánchez-López E. Dexibuprofen therapeutic advances: Prodrugs and nanotechnological formulations. *Pharmaceutics.* 2021;13(3):414. doi: 10.3390/pharmaceutics13030414.

Střet zájmů: Autoři A. Gažová a J. Kyselovič prohlašují, že nemají žádný střet zájmů. E. Koscova je zaměstnankyní společnosti Sanofi.

Poskytnutí informací: Přípravu lékařského textu a publikaci financuje Sanofi Aventis Deutschland GmbH.

Informace týkající se rukopisů

Odesláno dne: 22.06.2021

Přijato dne: 27.09.2021

Publikováno dne: 29.10.2021