

Jarosław Woron

Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii nr 1 oraz Kliniczny Oddział Chorób Wewnętrznych i Geriatrii, Centrum Urazowe Medycyny Ratunkowej i Katastrof, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków

Ketoprofen z lizyną w farmakoterapii bólu, czyli jak można efektywnie poprawić skuteczność i bezpieczeństwo znanego NLPZ

Ketoprofen with lysine in pain pharmacotherapy, or how can I effectively improve the effectiveness and safety of known NSAID?

Streszczenie

Wybór niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ) w farmakoterapii bólu musi uwzględniać jego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania. W celu poprawy profilu farmakokinetycznego znanych i stosowanych od dawna NLPZ można wykorzystać metody tworzenia nowych form farmaceutycznych. Przykładem takiego leku jest sól lizynowa ketoprofenu, która z uwagi na szybki początek działania jest w aktualnych standardach leczenia bólu rekomendowana w bólu ostrym. Ze względu na bezpieczeństwo stosowania lek ten jest dostępny bez recepty.

Słowa kluczowe

ketoprofen lizynowy, ból, farmakoterapia, skuteczność

Abstract

The choice of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in pharmacotherapy of pain must take into account its effectiveness and safety of use. In the field of improving the pharmacokinetic profile of NSAIDs that have been known and used for a long time, we can use methods to create new pharmaceutical forms. An example of such a drug is ketoprofen lysine salt, which, due to its rapid onset of action, is recommended for the management of acute pain in current pain management standards. Its safety of use makes the drug available without prescription.

Key words

lysine ketoprofen, pain, pharmacotherapy, effectiveness

Ketoprofen należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i jest zaliczany do nie-selektywnych (klasycznych) NLPZ. Jest pochodną kwasu propionowego, który charakteryzuje się działaniem przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Ketoprofen wpływa hamująco na cyklooksygenazę-1 (COX-1) i COX-2, co decyduje o jego działaniu przeciwzapalnym. W zakresie analgezji wykazuje efekt zarówno obwodowy, jak i ponadrdzeniowy, co skutkuje bardzo efektywnym działaniem przeciwbólowym, trwającym nawet do 8 godz., przy równoczesnym krótkim obwodowym okresie półtrwania, który wynosi 2 godz. Coraz więcej prac sygnalizuje dodatkowe skutki działania ketoprofenu, wśród których należy wymienić aktywację endogennych peptydów opiatopodobnych, zmniejszenie uwalniania enzymów lizosomalnych oraz hamowanie lipooksygenazy. Dodatkowe mechanizmy działania leku decydują o jego skutecznym wpływie analgetycznym, który jest niezależny od hamowania COX i nie zwiększa znacząco ryzyka występowania działań niepożądanych charakterystycznych dla NLPZ. Warto także przypomnieć, że ketoprofen – oprócz zahamowania przekształcania kwasu arachidonowego w cykliczne endonadtlenki (PGG₂ i PGH₂), prekursorów prostaglandyn (PGE₁, PGE₂, PGF_{2a} i PGD₂), prostacykliny (PGI₂) i tromboksanu (TxA₂ i TxB₂) – może pośrednio wpływać na inne mediatory, np. kininy, co dopełnia działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe leku. Dodatkowo ketoprofen wykazuje zdolność do hamowania przechodzenia leukocytów przez ścianę naczynia do miejsca zapalenia w tkankach i hamuje aktywność elastazy wydzielanej przez neutrofile w miejscu zapalenia.

Za ośrodkowy efekt przeciwbólowy ketoprofenu odpowiada najprawdopodobniej modulacja przez ten lek ponadrdzeniowych szlaków cholinergicznym, które – jak się wydaje – odgrywają istotną rolę w antynocyceptywnym działaniu analgetyków nieopiodowych. W przypadku stosowania ketoprofenu nie można zapominać także o wpływie leku na zstępujące serotonergiczne szlaki kontroli bólu. W wyniku działania na receptory układu serotonergicznego ketoprofen uczestniczy w uruchamianiu szlaków antynocyceptywnych aktywujących mechanizmy zstępujące kontroli bólu, w których serotonina odgrywa kluczową rolę.

Z uwagi na dużą liczbę NLPZ lekarz musi dokonać świadomego wyboru takiego leku, który będzie najbardziej skuteczny w terapii danego zespołu bólowego. Obecnie uważa się, że dopiero po

zastosowaniu danego NLPZ lekarz jest w stanie ocenić jego skuteczność u pacjenta. Dlatego ważne jest staranne zebranie wywiadu dotyczącego zażywanych w przeszłości NLPZ, ich skuteczności, tolerancji i objawów niepożądanych występujących u danego pacjenta. Przy wyborze leku należy zwrócić szczególną uwagę na zrównoważenie działania przeciwzapalnego i przeciwbólowego z działaniami niepożądanymi. Istotnym elementem wyboru powinien być profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny poszczególnych NLPZ. Nie bez znaczenia jest także farmakoterapia stosowana w związku z chorobami współistniejącymi z uwagi na ryzyko interakcji leków. W przypadku ketoprofenu, ze względu na jego profil farmakokinetyczny, ryzyko to jest niewielkie [1].

Profil bezpieczeństwa NLPZ zależy od mechanizmu działania i w dużej mierze od hamującego wpływu na COX, a zwłaszcza na jej poszczególne izoformy. Wiemy, że w mechanizmach działania tej grupy leków uczestniczą dwie główne izoformy – COX-1 i COX-2, zaangażowane w liczne procesy fizjologiczne i patofizjologiczne, co powoduje, że wybiórcze i wysoce selektywne hamowanie którejś z nich wiąże się zarówno z korzystnymi, jak i niekorzystnymi efektami. Rola COX-1 i COX-2 nie jest komplementarna, często obie izoformy są zaangażowane wspólnie w ten sam proces. Należy pamiętać, że silnie hamowana przez ketoprofen COX-1 może brać udział w początkowej fazie zapalenia, w trakcie której następuje przede wszystkim zwiększenie aktywności COX-2, która nie jest hamowana przez ketoprofen [2, 3]. Przed rozpoczęciem stosowania NLPZ należy zebrać dokładny wywiad w kierunku czynników ryzyka wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego. U pacjentów obciążonych dużym ryzykiem konieczne jest wdrożenie profilaktyki z zastosowaniem inhibitorów pompy protonowej. Warto pamiętać także o możliwym niekorzystnym wpływie NLPZ na profil lipidowy osocza. Leki z tej grupy mogą przyspieszać w sposób zależny od dawki proces tworzenia wolnych rodników w lipoproteinach o niskiej gęstości (*low-density lipoprotein* – LDL), co udowodniono w trakcie badania próbek ludzkiego osocza oraz izolowanych próbek cholesterolu frakcji LDL. Podobnej aktywności prooksydacyjnej nie stwierdzono natomiast w odniesieniu do sulfonamidów (celekoksybu, waldokoksybu), nawet w przypadku ich stosowania w dawkach przekraczających dawki terapeutyczne, jak również niselektywnych NLPZ, np. ketoprofenu, deksketoprofenu oraz naproksenu [4–6].

Ketoprofen wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu bólu receptorowego (nocyceptywnego) nie tylko o charakterze zapalnym, lecz także somatycznym i trzewnym [7]. Bóle trzewne, które występują u pacjentów z kolką nerkową po zastosowaniu ketoprofenu, ulegają szybkiej deeskalacji, co wynika wprost z mechanizmu farmakodynamicznego działania leku. Z innych istotnych wskazań do stosowania ketoprofenu należy wymienić bóle głowy, zębów, bóle pochodzące z narządu ruchu, a także bóle będące konsekwencją urazów [7]. Warto pamiętać, że NLPZ są rekomendowane jako element farmakoterapii skojarzonej bólu u chorych na nowotwory. W bólach wynikających z przerzutów do kości (ból neuropatyczno-zapalny) stosuje się terapię skojarzoną, której elementem jest NLPZ, w tym także ketoprofen [7]. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami w bólu ostrym i pooperacyjnym z grupy NLPZ wysoką skutecznością charakteryzują się deksketoprofen i ketoprofen. Nie bez znaczenia jest fakt, że są to obecnie jedyne NLPZ, które można podać drogą dożylną, co wiąże się z szybkim początkiem efektu analgetycznego i 100-procentową biodostępnością leku. Jest to istotne szczególnie u chorych stosujących polifarmakoterapię, kiedy inne jednocześnie stosowane leki mogą zmieniać profil farmakokinetyczny analgetyków [7]. Optymalnymi parametrami farmakokinetycznymi charakteryzuje się także ketoprofen z lizyną, którego działanie analgetyczne jest znacząco szybsze od klasycznych form leku. Z dostępnych badań przeprowadzonych u pacjentów z bólem występującym w przebiegu chorób reumatycznych wynika, że ketoprofen nie zwiększa w sposób istotny ryzyka sercowo-naczyniowego – w przeciwieństwie do diklofenaku, który nadal często jest stosowany w tej populacji, a może zwiększać to ryzyko zależnie od stosowanej dawki [8, 9]. Z praktycznego punktu widzenia nie bez znaczenia jest fakt, że ketoprofen oraz deksketoprofen w przeciwieństwie do wielu innych leków z grupy NLPZ nie indukują niekorzystnych interakcji z kwasem acetylosalicylowym stosowanym w dawkach przeciwplatekcyjnych [10]. Nowe badania farmakoepidemiologiczne z ubiegłego roku wskazują na optymalny profil bezpieczeństwa ketoprofenu w zakresie ryzyka uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego pod warunkiem nieprzekraczania maksymalnych dawek dobowych. Maksymalna dawka dobowo ketoprofenu wynosi obecnie 200 mg [11]. Dawki tej nie należy przekraczać także dlatego, że wszystkie analgetyki nieopiooidowe charakteryzują się tzw. efektem pułapowym, co

oznacza, że powyżej pewnej dawki nie obserwuje się zwiększania efektu analgetycznego, natomiast wzrasta ryzyko wystąpienia powikłań indukowanych przez lek.

Z badań porównawczych skuteczności ketoprofenu z innymi NLPZ wynika, że ketoprofen zastosowany w dawce pojedynczej 50 mg powoduje szybszą oraz większą poprawę w zakresie redukcji natężenia bólu w stosunku do 1000 mg paracetamolu i 400 mg ibuprofenu. Z przeglądu literatury oraz metaanaliz, które porównywały skuteczność przeciwbólową ketoprofenu w dawce 50–200 mg na dobę ze skutecznością ibuprofenu w dawce 600–1800 mg na dobę lub diklofenaku w dawce 75–150 mg na dobę, wynika, że ketoprofen wykazuje większą skuteczność analgetyczną niż komparatory [12]. Warto zauważyć, że różnice w skuteczności przeciwbólowej między ketoprofenem a innymi NLPZ mogą wynikać z działania ketoprofenu nie tylko w mechanizmach obwodowych, lecz także ponadrdzeniowych, co powoduje dodatkowe (poza wpływem na COX) korzyści z zastosowania tego leku [13]. Ketoprofen z lizyną ma optymalne właściwości farmakokinetyczne. Jest wchłaniany szybko i całkowicie. Powoduje to szybki efekt przeciwbólowy oraz równocześnie zmniejsza ryzyko działania drażniącego na śluzówkę górnego odcinka przewodu pokarmowego i wystąpienia powikłań gastroenterologicznych. W badaniu farmakokinetycznym z udziałem 69 pacjentów stężenie maksymalne w osoczu wynoszące 2,77 µg/ml (SD 0,82 µg/ml) uzyskano w ciągu 15–30 min po podaniu. Podawanie ketoprofenu w trakcie posiłku nie powoduje zmian jego całkowitej dostępności biologicznej, jednak wiąże się ze spowolnieniem jego wchłaniania. Warto zauważyć, że w praktyce nie obserwowano kumulacji po wielokrotnych podaniach ketoprofenu. Lek w 95–100% wiąże się z białkami osocza, głównie albuminami. Pozorna objętość dystrybucji wynosi 0,1–0,4 l/kg, co powoduje, że lek może wykazywać zarówno działanie obwodowe, jak i ponadrdzeniowe. Ketoprofen ulega sprzężaniu w wątrobie i w minimalnym stopniu jest metabolizowany poprzez hydroksylację, co zasadniczo zmniejsza ryzyko niekorzystnych interakcji farmakokinetycznych z innymi jednocześnie stosowanymi lekami. Powstałe metabolity nie wykazują działania farmakologicznego. Ketoprofen ulega szybkiej eliminacji przede wszystkim przez nerki. Jego okres półtrwania w osoczu wynosi ok. 1,5 godz. W przypadku ketoprofenu z lizyną 60–80% dawki jest wydalane z moczem w postaci metabolitu glukuronidowego w ciągu 24 godz.

Krótki kontakt z błoną śluzową górnego odcinka przewodu pokarmowego powoduje, że zmniejsza się ryzyko jego uszkodzenia, co jest związane z miejscowym oddziaływaniem NLPZ, które w znakomitej większości mają charakter słabych kwasów. We współczesnej farmakoterapii bólu zwraca się uwagę na profil bezpieczeństwa stosowanych leków. Dlatego warto przypomnieć, że ze względu na parametry farmakokinetyczne ketoprofenu należy zaliczyć do efektywnych analgetyków o optymalnym profilu bezpieczeństwa, przy stosowaniu w dawce do 200 mg na dobę. Lek charakteryzuje się krótkim okresem półtrwania na obwodzie, który wynosi ok. 2 godz., co zmniejsza ryzyko występowania działań niepożądanych związanych z inhibicją syntezy cytoprotekcyjnych prostanoidów. Efekt analgetyczny leku utrzymuje się do 8 godz., co wynika wprost z dużej lipofilności i działania ponadrdzeniowego [3, 14, 15]. Co więcej, obecnie są dostępne liczne dane z codziennej praktyki, które pomagają wybrać efektywny i równocześnie bezpieczny lek z grupy NLPZ.

W 2016 r. opublikowano analizę występowania powikłań ze strony przewodu pokarmowego wynikających ze stosowania NLPZ, w tym u pacjentów przyjmujących jednocześnie kwas acetylosalicylowy w dawkach przeciwplatekcyjnych. Wyniki opracowano na podstawie danych pochodzących z włoskiego systemu zgłoszeń nadzoru bezpieczeństwa farmakoterapii (*Rete Nazionale di Farmacovigilanza* – RNF). Analizowane informacje odnosiły się do wszystkich działań niepożądanych produktów leczniczych zgłoszonych w ciągu 5 lat (styczeń 2007 r. – grudzień 2011 r.), które wystąpiły u pacjentów powyżej 18. roku życia w południowej części Włoch. W tym okresie zgłoszono i dokonano analizy przyczynowo-skutkowej 2804 przypadków działań niepożądanych, wśród których 374 (13,3%) dotyczyło przewodu pokarmowego. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego występowały częściej wśród mężczyzn (62,6%), w przeciwieństwie do powikłań o innym obrazie klinicznym, które częściej dotyczyły kobiet (56,4%). Powikłania ze strony przewodu pokarmowego w stosunku do pozostałych występowały częściej u pacjentów w wieku powyżej 60 lat (średnia wieku 64,7 vs 56,0 lat), charakteryzowały się cięższym przebiegiem (96,0% vs 42,7%) i częściej wymagały hospitalizacji (98,6% vs 46,3%). Do najczęstszych powikłań ze strony przewodu pokarmowego należały: krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego (37%), choroba wrzodowa żołądka (20%) i dwu-

nastnicy (18%), zapalenie błony śluzowej żołądka (13%), krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego (5%). Stosowanie NLPZ i/lub kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwplatekcyjnych było przyczyną 92,6% działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i tylko 14,3% powikłań o innym obrazie klinicznym. W omawianej analizie skorygowane względne ryzyko (*relative risk* – RR) działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego było najniższe dla 2 leków: ibuprofenu i ketoprofenu. Innym badaniem ważnym dla oceny bezpieczeństwa gastroenterologicznego powszechnie stosowanych NLPZ jest metaanaliza opublikowana przez prof. Castellsague i wsp., znana pod nazwą projektu SOS (*Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies*). W projekcie tym oceniono 28 obserwacyjnych badań klinicznych przeprowadzonych i opublikowanych od stycznia 1980 r. do maja 2011 r., które zostały wybrane z 2984 prac dostępnych w bazie PubMed. Dla uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego w badanych grupach pacjentów RR było najwyższe dla ketorolaku (lek nie jest i nigdy nie był dostępny w Polsce) (11,5) oraz piroksykamu (7,4), najniższe natomiast dla aceklofenaku (1,4), celekoksybu (1,5) oraz ibuprofenu (1,8), jednak w przypadku ibuprofenu dotyczy to tylko dawek do 1200 mg na dobę. W przypadku ketoprofenu oceniany współczynnik był 3-krotnie wyższy niż w pracy prof. Rafaniello i wynosił 3,9. Uwagę zwraca fakt, że analizowane badania pochodzą z lat 1980–2011, kiedy maksymalna dawka ketoprofenu wynosiła 300 mg na dobę. Zmniejszenie maksymalnej dawki ketoprofenu do 200 mg na dobę spowodowało ok. 3-krotną redukcję ryzyka działań niepożądanych, szczególnie dotyczących górnego odcinka przewodu pokarmowego. Autorzy projektu SOS zwrócili uwagę na różnice w ryzyku uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od dawki NLPZ – ta informacja jest niezwykle istotna dla lekarza praktyka. Potwierdza to tezę, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych indukowanych przez NLPZ zależy od profilu farmakokinetyczno-farmakodynamicznego leku, jego dawki, a także czasu stosowania [3, 14, 15].

Piśmiennictwo

1. Evidence-Based Chronic Pain Management. Stannard CF, Kalso E, Ballantyne J (red.). BMJ Books, Philadelphia 2010.
2. Leczenie bólu. Dobrogowski J, Wordliczek J (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2017.
3. Balantyne JC, Fishman SM, Rathmell JP. Bonica's Management of Pain. Wolters Kluwer, Philadelphia 2019.

4. Diaz-Reval MI, Ventura-Martinez R, Deciga-Campos M i wsp. Evidence for a central mechanism of action of S-(+)-ketoprofen. *Eur J Pharmacol* 2004; 483: 241-248.
5. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954-959.
6. Nurmohamed MT, van Halm VO, Dijkmans BAC. Cardiovascular risk profile of antirheumatic agents in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Drugs* 2002; 62: 1599-1609.
7. Pain 2010 – An Updated Review. Mogil J (red.). IASP Press, Seattle 2010.
8. Kompendium leczenia bólu. Malec-Milewska M, Woroń J (red.). Medical Education, Warszawa 2017.
9. Lindhardtsen J, Gislason GH, Jacobsen S i wsp. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1515-1521.
10. Koda-Kimble MA, Young LY, Alldredge BK i wsp. *Applied Therapeutics*. Wolters Kluwer, Philadelphia 2009.
11. Hohlfeld T, Saxena A, Schror K. High of treatment platelet reactivity against aspirin by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Thromb Haemost* 2013; 109: 825-833.
12. Rafaniello C, Ferrajolo C, Sullo MG i wsp. Risk of gastrointestinal complications associated to NSAID, low-dose aspirin and their combinations: results of a pharmacovigilance reporting system. *Pharmacol Res* 2016; 104: 108-114.
13. Puttini-Sarzi P, Atzeni F, Lanata L i wsp. Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: a systemic review of the literature and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 731-738.
14. Acute pain management: scientific evidence. Macintyre PE (red.). ANZCA, Sidney 2010.
15. Leczenie bólu w praktyce lekarza POZ. Dobrogowski J, Wordliczek J, Woroń J (red.). Termedia, Poznań 2019.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Jarosław Woroń
Szpital Uniwersytecki w Krakowie
ul. Śniadeckich 10
31-531 Kraków
e-mail: j.woron@medi-pharm.pl;
farmakologiawpraktyce@woron.eu