

**Bożena Targońska-Stepniak**

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

# Ketoprofen jako lek przeciwbólowy o skutecznym działaniu przeciwzapalnym w chorobach reumatycznych

## Ketoprofen as analgesic drug with effective anti-inflammatory effect in rheumatic diseases

### Streszczenie

Ból jest pierwszym i podstawowym objawem większości schorzeń reumatycznych. Ketoprofen jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) o silnym działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Głównym mechanizmem jego działania jest hamowanie enzymu cyklooksigenazy (COX), co powoduje zahamowanie syntezy prostanoidów (prostaglandyn, prostacyliny, tromboksanu). Dodatkowo ketoprofen hamuje aktywność bradykininy i lipooksygenazę, co skutkuje zahamowaniem syntezy leukotrienów. Ketoprofen może być stosowany w leczeniu objawowym różnych postaci chorób zapalnych stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów oraz w reumatyzmie tkanek miękkich, zwykle w razie znacznego nasilenia dolegliwości bólowych. Wyniki badań klinicznych wskazują, że efekty działania ketoprofenu są lepsze lub porównywalne z efektami innych NLPZ. Profil bezpieczeństwa ketoprofenu jest porównywalny z profilem innych NLPZ, jednak zalecana jest indywidualna ocena ryzyka działań niepożądanych przed rozpoczęciem leczenia.

### Słowa kluczowe

ból, niesteroidowe leki przeciwzapalne, ketoprofen

### Abstract

Pain is the first and essential symptom of most rheumatic diseases. Ketoprofen is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), with strong anti-inflammatory, analgesic, and anti-pyretic effect. The main mechanism of action of ketoprofen is inhibition of cyclooxygenase (COX), which results in inhibition of prostanoid synthesis (prostaglandins, prostacyclin, thromboxane). Moreover, ketoprofen inhibits bradykinin activity and inhibits lipo-oxygenase, which results in inhibition of leukotriene synthesis. Ketoprofen may be used as a symptomatic treatment in different types of arthritis, osteoarthritis, and soft tissue rheumatism, usually if pain exacerbates. Results of clinical trials indicate that the effects of ketoprofen therapy are better than or comparable to other NSAIDs. The safety profile is also similar to other NSAIDs; however, it is recommended to assess the individual risk of adverse events before treatment.

### Key words

pain, non-steroidal anti-inflammatory drugs, ketoprofen

## Wstęp

Ból jest pierwszym i dominującym objawem wielu schorzeń reumatycznych, zmuszającym chorego do poszukiwania pomocy medycznej. Podstawowym, wstępnym celem terapii jest opanowanie dolegliwości bólowych, które w razie przedłużania się mogą wywołać depresję i zaburzenia snu. Postępowanie opiera się na stosowaniu terapii ukierunkowanych na skuteczną kontrolę bólu i sztywności stawów oraz poprawę ich ruchomości, co umożliwia zmniejszenie niekorzystnego wpływu choroby na aktywność ruchową i jakość życia pacjentów [1].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są lekami objawowymi najczęściej stosowanymi w celu opanowania dolegliwości bólowych i zmniejszenia odczynu zapalnego w przebiegu ostrych lub przewlekłych chorób reumatycznych. Skuteczność działania przeciwbólowego i przeciwzapalnego NLPZ jest dobrze znana i udokumentowana zarówno w chorobie zwyrodnieniowej stawów (ChZS), jak i w chorobach zapalnych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), spondyloartropatie zapalne (SpA) czy dna moczanowa (DM) [2]. Podczas stosowania NLPZ należy pamiętać o działaniach niepożądanych, zwiększonym ryzyku powikłań ze strony przewodu pokarmowego, układu sercowo-naczyniowego i uszkodzenia nerek. Potencjalne efekty niepożądane często ograniczają stosowanie NLPZ, zwłaszcza u ludzi starszych, obciążonych wieloma schorzeniami i stosujących jednocześnie inne preparaty farmakologiczne, szczególnie kwas acetylosalicylowy (*acetylsalicylic acid* – ASA), glikokortykosteroidy (GKS) lub leki przeciwzakrzepowe. Przed rozpoczęciem terapii NLPZ konieczna jest indywidualna ocena każdego chorego, a następnie wybór najbardziej właściwego preparatu.

Ketoprofen jest NLPZ z grupy pochodnych kwasu propionowego o silnym działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym [3]. Został zsyntezowany we Francji w 1967 r., a w 1973 r. po raz pierwszy zaakceptowany i wprowadzony do stosowania klinicznego we Francji i Wielkiej Brytanii [4]. Od tamtej pory przeprowadzono wiele badań i obserwacji klinicznych potwierdzających skuteczność i oceniających bezpieczeństwo stosowania ketoprofenu [3].

## Mechanizm działania ketoprofenu

Podstawowym mechanizmem działania ketoprofenu jest hamowanie enzymu cyklooksygenazy (*cyclooxygenase* – COX) w szlaku przemian kwasu arachidonowego (KA). W konsekwencji dochodzi do

zahamowania syntezy prostanoidów (prostaglandyn, prostacykliny, tromboksanu), w tym również prostaglandyny E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), która bierze udział w powstawaniu odczynu zapalnego i reakcji bólowej. Oprócz wpływu na COX ketoprofen hamuje alternatywną drogę przemian KA, czyli szlak lipooksygenazowy. Efektem jest zahamowanie syntezy leukotrienów, które wykazują działanie chemotaktyczne, zwiększają przepuszczalność naczyń oraz nasilają migrację i aktywację leukocytów. Wskazywano, że inhibitory lipooksygenazy mogą osłabiać zależną od komórek odpowiedź zapalną i dzięki temu opóźniać postęp uszkodzenia tkanek w przebiegu zapalenia stawu [4]. Wykazano również, że ketoprofen hamuje aktywność bradykininy, istotnego chemicznego mediatora bólu i zapalenia, oraz że stabilizuje błony lizosomów i zapobiega uwalnianiu enzymów lizosomalnych odpowiadających za uszkodzenia tkanek w przebiegu procesu zapalnego [4].

W badaniach na zwierzętach wykazano, że ketoprofen znacząco silniej hamuje syntezę prostaglandyn w porównaniu z naproksenem i indometacyną (odpowiednio 6 razy i 12 razy), co jest związane z jego dużą aktywnością przeciwzapalną. Ketoprofen okazał się również bardziej skuteczny niż ibuprofen, fenylobutazon czy ASA (800–1500 razy) [4].

Stwierdzono, że ketoprofen hamuje COX oraz syntezę prostaglandyn nie tylko w tkankach obwodowych, ale również w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), gdzie hamuje też syntazę tlenku azotu (NO) i wchodzi w interakcje z układem serotoninowym. Ketoprofen łatwo i szybko (w ciągu 15 min) przechodzi przez barierę krew–mózg do struktur OUN [3].

Łączny efekt działania osiągnąć poprzez wpływ na różne mechanizmy może tłumaczyć wysoką skuteczność leku, szczególnie w przewlekłych zespołach bólowych [5].

## Własności farmakokinetyczne ketoprofenu

Badania farmakokinetyczne wykazały, że po podaniu doustnym ketoprofen jest szybko wchłaniany, metabolizowany i wydalany z organizmu. Okres półtrwania leku w osoczu u zdrowych ochotników wynosi ok. 2 godzin. Maksymalne stężenie w płynie stawowym ketoprofen osiąga ok. 2 godzin po uzyskaniu maksymalnego stężenia w osoczu, następnie od 4. godziny po podaniu doustnym stężenie w płynie stawowym stopniowo się zmniejsza [4].

Z przewodu pokarmowego wchłaniany jest w ponad 90%, biodostępność nie zmienia się podczas

przyjmowania leku z posiłkiem. Ketoprofen w 99% jest związany z białkami osocza (głównie z albuminą), może wypierać z miejsc wiążących inne leki (np. przeciwzakrzepowe). Jest metabolizowany w wątrobie, wiąże się głównie z kwasem glukuronowym. Jest wydalany w postaci sprzężonej, z moczem (do ok. 80%) oraz z kałem (ok. 10%) [4].

### **Nowa postać ketoprofenu – sól lizynowa**

Sól lizynowa ketoprofenu (*ketoprofen lysine salt* – KLS) stanowi połączenie ketoprofenu z aminokwasem lizyną, co zapewnia poprawę własności i charakterystyki molekularnej bez zmiany własności farmakologicznych w porównaniu z konwencjonalną, kwasową postacią ketoprofenu. Sól lizynowa ketoprofenu jest lepiej rozpuszczalna niż postać kwasowa, co umożliwi szybsze i lepsze wchłanianie z przewodu pokarmowego oraz uzyskanie maksymalnego, 2 razy większego stężenia w surowicy po 15 min od doustnego podania KLS (w porównaniu z 60 min po podaniu ketoprofenu). Efekt przeciwbólowy również występuje istotnie szybciej po pierwszym doustnym podaniu KLS [3, 6]. Sól lizynowa ketoprofenu wykazuje silne działanie przeciwbólowe oraz przeciwzapalne. Dawka 80 mg KLS odpowiada dawce 50 mg ketoprofenu, może być stosowana 3 razy dziennie [6].

### **Zastosowanie ketoprofenu w chorobach reumatycznych**

Ketoprofen jest lekiem stosowanym w leczeniu objawowym różnych postaci chorób zapalnych stawów, ChZS oraz reumatyzmu tkanek miękkich, w razie znacznego nasilenia dolegliwości bólowych. Maksymalna dawka ketoprofenu wynosi 200 mg na dobę i powinna być ustalona indywidualnie dla każdego chorego, po rozważeniu potencjalnych przeciwwskazań do terapii oraz ryzyka działań niepożądanych.

Badania kliniczne z zastosowaniem ketoprofenu w porównaniu z placebo lub innymi NLPZ (ASA, indometacyna, ibuprofen) przeprowadzono w grupach chorych na ChZS, RZS, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), z napadami DM, z bólem barku. Leki z grupy NLPZ wywołują natychmiastowy efekt zmniejszenia bólu i sztywności stawów bez wpływu modyfikującego przebieg choroby zapalnej [3, 4]. W obserwacjach klinicznych udowodniono skuteczność ketoprofenu w kontroli bólu, sztywności porannej oraz zmniejszaniu obrzęku stawów w chorobach zapalnych. Efekty działania ketoprofenu były

lepsze lub porównywalne z efektami innych NLPZ [4]. Spośród innych NLPZ KLS wyróżnia się korzystnymi właściwościami przeciwzapalnymi i przeciwbólowymi oraz dobrą penetracją do jamy stawowej. W otwartym badaniu w grupie 26 chorych na RZS z przewlekłym wysiękiem w stawie kolanowym stosowano KLS lub naproksen przez tydzień, co spowodowało znaczące zmniejszenie dolegliwości bólowych. Obserwowano istotne zmniejszenie stężenia PGE<sub>2</sub> w błonie maziowej stawu w wyniku terapii KLS i naprokselem, jednak z przewagą KLS (62,8% vs 51,7%). Całkowita skuteczność oraz tolerancja leczenia KLS i naprokselem były podobne, ponownie z niewielką przewagą KLS. Obserwacje te wskazują, że KLS może być zalecana w terapii objawowej RZS ze względu na korzystne (nawet w porównaniu z naprokselem) działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne związane ze skutecznym zahamowaniem syntezy PGE<sub>2</sub> w obrębie stawów [3].

Ketoprofen może być bezpiecznie stosowany również u ludzi starszych. W badaniu obserwacyjnym obejmującym ok. 20 tys. chorych powyżej 60. roku życia oceniano skuteczność terapii ketoprofenem w różnych schorzeniach reumatycznych przebiegających z bólem w układzie ruchu. Ketoprofen stosowany doustnie przez 4 tygodnie wykazał skuteczność, ocenianą przez lekarza jako doskonała lub bardzo dobra u 74% chorych. Obserwowano korzystny wskaźnik ryzyko/korzyści terapii [3].

### **Bezpieczeństwo terapii NLPZ**

W terapii wszystkimi NLPZ zaleca się stosowanie najniższej skutecznej dawki leku przez jak najkrótszy okres, konieczny do opanowania dolegliwości. U chorych od 75. roku życia wskazane jest stosowanie miejscowych NLPZ zamiast preparatów doustnych. Rekomendowane jest monitorowanie terapii, zwłaszcza u osób starszych. Nie należy łączyć różnych NLPZ, gdyż zwiększa to ryzyko powikłań, a nie poprawia skuteczności leczenia [1].

Przed podjęciem decyzji o terapii NLPZ należy indywidualnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka [1]. Tolerancja leku i profil bezpieczeństwa może różnić się u poszczególnych chorych. Niewiele jest badań porównujących ze sobą konkretne leki, a szczególnie skuteczność i tolerancję terapii NLPZ. W jednym z takich zestawień poddano metaanalizie 13 badań z randomizacją, porównując skuteczność stosowanych doustnie NLPZ: ketoprofenu (50–200 mg na dobę), ibuprofenu (600–1800 mg na dobę) lub diklofenaku (75–150 mg na dobę) u chorych z różnymi wskazaniami terapeutycznymi do ich stosowania

(ChZS, RZS, ból krzyża, ból pooperacyjny). Wyniki wykazały istotną statystycznie różnicę na korzyść ketoprofenu, który w leczeniu bólu średniego i silnego był bardziej skuteczny niż ibuprofen i diklofenak w odniesieniu do wszystkich ocenianych parametrów [7]. W innej metaanalizie zestawiono wyniki badań z randomizacją oceniających bezpieczeństwo i tolerancję stosowanego doustnie ketoprofenu (100–200 mg na dobę) w porównaniu z ibuprofenem (800–2400 mg na dobę) i diklofenakiem (75–100 mg na dobę). Nie wykazano żadnych istotnych różnic w zakresie bezpieczeństwa i tolerancji ocenianych NLPZ [8].

Jednymi z najczęstszych działań niepożądanych NLPZ są powikłania ze strony przewodu pokarmowego. Według metaanalizy badań obserwacyjnych oceniającej nasilenie ryzyka (*relative risk* – RR) powikłań z górnego odcinka przewodu pokarmowego podczas stosowania różnych NLPZ stwierdzono, że najniższe ryzyko (RR = 1–2) występowało podczas terapii celekoksybem i ibuprofenem, pośrednie ryzyko (RR = 2–4) podczas terapii nieselektywnymi NLPZ (diklofenak, ketoprofen) oraz preferencyjnymi inhibitorami COX-2 (meloksykam, nimesulid), a najwyższe ryzyko (RR > 4) podczas leczenia nieselektywnymi NLPZ (naproksen, indometacyna, piroksykam, ketolorak, azapropazon). Stosowanie poszczególnych NLPZ w wysokich dawkach było związane z ok. 2–3-krotnym wzrostem ryzyka powikłań gastrologicznych w porównaniu z małymi dawkami, z wyjątkiem celekoksybu, dla którego nie stwierdzono takiej zależności [9].

Analizując objawy niepożądane wywołane przez NLPZ na podstawie włoskich baz danych, stwierdzono, że największe ryzyko powikłań z przewodu pokarmowego występuje podczas stosowania NLPZ o długim okresie półtrwania. Wobec tego uznano, że największe ryzyko było związane ze stosowaniem ketoloraku, natomiast najmniejsze ze stosowaniem ibuprofenu i ketoprofenu (porównywalne) [10]. Stosowanie inhibitorów pompy protonowej (IPP) może zmniejszyć występowanie poważnych powikłań z górnego odcinka przewodu pokarmowego o 50–60%. Dlatego jeżeli wskazane jest przewlekłe stosowanie NLPZ, należy zawsze rozważyć dołączenie IPP [11].

Ryzyko poważnych epizodów sercowo-naczyniowych (zawał serca, udar mózgu, śmierć sercowa) w związku z leczeniem NLPZ budzi duże zainteresowanie klinicystów. Wydaje się, że zwiększają je wszystkie NLPZ (nieselektywne i selektywne), dlatego należy unikać ich stosowania u chorych

z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [1]. Na podstawie długoletniej obserwacji populacji duńskiej porównano ryzyko sercowo-naczyniowe związane z leczeniem NLPZ u chorych na RZS i w grupie kontrolnej. W obu populacjach odnotowano zwiększone ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, jednak było ono istotnie większe w grupie kontrolnej niż u chorych na RZS (odpowiednio 51% vs 22%), co może być związane z działaniem przeciwzapalnym NLPZ u chorych na RZS. Terapia rofekoksybem była związana z największym ryzykiem sercowo-naczyniowym zarówno w grupie RZS, jak i w grupie kontrolnej. Podczas leczenia ketoprofenem w grupie kontrolnej ryzyko sercowo-naczyniowe zwiększyło się o 12%, natomiast wśród chorych na RZS zmniejszyło się o 24%, co można łączyć z silnym działaniem przeciwzapalnym leku i ograniczeniem wpływu zapalenia na ryzyko sercowo-naczyniowe [12].

W badaniu opartym na danych z baz chorych w czterech krajach europejskich, obejmującym ogromną populację (ponad 32 mln osób), oceniono ryzyko udaru niedokrwienego mózgu w trakcie leczenia NLPZ. Stwierdzono, że aktualne stosowanie zarówno koksobów, jak i nieselektywnych NLPZ jest związane ze zwiększonym ryzykiem udaru mózgu w porównaniu ze stosowaniem NLPZ w przeszłości. Jednakże ryzyko istotnie różniło się w odniesieniu do poszczególnych NLPZ. Największe ryzyko udaru mózgu wiązało się ze stosowaniem ketoloraku (46%), w dalszej kolejności diklofenaku (26%), rofekoksybu, indometacyny (ponad 20%) oraz ibuprofenu, nimesulidu, piroksykamu (ok. 5%). Podczas stosowania ketoprofenu, meloksykamu i celekoksybu nie wykazano zwiększonego ryzyka udaru mózgu [13].

U chorych leczonych kardioprotekcyjnymi dawkami ASA ( $\leq 325$  mg na dobę) w razie konieczności terapii NLPZ zaleca się stosowanie nieselektywnych NLPZ innych niż ibuprofen wraz z IPP. Według zaleceń amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) skojarzone zastosowanie ibuprofenu i niskich dawek ASA może uniemożliwić działanie kardioprotekcyjne ASA z powodu interakcji farmakodynamicznej pomiędzy lekami, co powoduje brak efektu przeciwplatekowego [11]. Działanie przeciwko efektowi kardioprotekcyjnemu ASA wykazują również naproksen i indometacyna [13]. Badania dowiodły, że takiego wpływu nie mają diklofenak i ketoprofen oraz celekoksyb [11, 12, 14].

U osób z przewlekłą chorobą nerek w stadium 4 lub 5 (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) leczenie NLPZ

jest przeciwwskazane, natomiast w stadium 3 (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) decyzja o terapii powinna być podejmowana indywidualnie, po rozważeniu ryzyka i korzyści [1, 11].

#### Piśmiennictwo

1. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP i wsp. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-from evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 45 (4 Suppl): S3-11.
2. Lanás A, Boers M, Nuevo J. Gastrointestinal events in at-risk patients starting non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for rheumatic diseases: the EVIDENCE study of European routine practice. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 675-681.
3. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L i wsp. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? *Reumatismo* 2010; 62: 172-188.
4. Kantor TG. Ketoprofen: a review of its pharmacologic and clinical properties. *Pharmacotherapy* 1986; 6: 93-103.
5. Díaz-Reval MI, Ventura-Martínez R, Déciga-Campos M i wsp. Evidence for a central mechanism of action of S-(+)-ketoprofen. *Eur J Pharmacol* 2004; 483: 241-248.
6. Panerai AE, Lanata L, Ferrari M i wsp. A new ketoprofen lysine salt formulation: 40 mg orodispersible granules. *Trends Med* 2012; 12: 159-167.
7. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L, Bagnasco M. Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 731-738.
8. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L i wsp. Safety of ketoprofen compared with ibuprofen and diclofenac: a systematic review and meta-analysis. *Trends Med* 2014; 14: 17-26.
9. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B i wsp. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012; 35: 1127-1146.
10. Rafanielloa C, Ferrajoloa C, Sullo MG i wsp. Risk of gastrointestinal complications associated to NSAIDs, low-dose aspirin and their combinations: results of a pharmacovigilance reporting system. *Pharmacol Res* 2016; 104: 108-114.
11. Hochberg MC, Altman RD, April KT i wsp. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 465-474.
12. 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.
13. Schink T, Kollhorst B, Varas Lorenzo C i wsp. Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: a multi-country European database study within the SOS Project. *PLoS One* 2018; 13: e0203362.
14. Hohlfeld T, Saxena A, Schrör K. High on treatment platelet reactivity against aspirin by non-steroidal anti-inflammatory drugs – pharmacological mechanisms and clinical relevance. *Thromb Haemost* 2013; 109: 825-833.

#### Adres do korespondencji:

dr hab. med. Bożena Targońska-Stępniań  
 Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej  
 Uniwersytetu Medycznego w Lublinie  
 Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4  
 ul. Jaczewskiego 8  
 20-954 Lublin  
 e-mail: bozena.stepniak@umlub.pl

*Artykuł powstał przy współpracy  
 z firmą Sandoz Polska.  
 PAIN/046/06-2019*