

Ibuprofen, a drug used in pain, inflammation and fever

Ibuprofen, un medicament utilizat în durere, inflamație și febră

Simona NEGREȘ

Disciplina de Farmacologie și Farmacie clinică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Bucureș

ABSTRACT

Ibuprofen is a non-steroidal antiinflammatory drug (NSAID) derived from propionic acid, used on a large scale for the treatment of pain, fever and inflammation of different etiologies. The principal mechanism of action resides in non-selective of cyclooxygenases 1 and 2 (COX1, COX2), followed by decrease in formation of pro-inflammatory, pyrogenic and algogenic prostaglandins. Many randomized clinical trials controlled against placebo or active substances support the efficacy of ibuprofen, administered alone or in combinations, single or repeated dose, in these pathological states. Literature safety data show that ibuprofen is one of the most utilized NSAIDs owing to its efficacy and reduced adverse events profile.

Keywords: ibuprofen, pain, inflammation, fever, cyclooxygenase, COX, paracetamol

REZUMAT

Ibuprofenul este un antiinflamator nesteroidian (AINS) din clasa derivaților de acid propionic, utilizat astăzi pe scară largă pentru tratamentul durerii, febrei și inflamației de diverse etiologii. Mecanismul principal de acțiune al substanței constă în inhibiția neselctivă a ciclooxigenazelor 1 și 2 (COX1/2) urmată de scăderea formării prostaglandinelor proinflamatoare, pirogene și algogene. Studii clinice randomizate, controlate activ sau cu placebo susțin eficacitatea ibuprofenului, administrat ca monoterapie sau în asocieri, în doză unică sau doze repetate, în aceste stări patologice. Datele de siguranță publicate în literatură arată faptul că ibuprofenul este unul dintre cele mai utilizate AINS, pe de-o parte datorită eficacității, iar pe de altă parte datorită profilului de reacții adverse redus.

Cuvinte cheie: ibuprofen, durere, inflamație, febră, ciclooxigenaze, COX, paracetamol

INTRODUCERE

Ibuprofenul este primul medicament din clasa derivaților de acid propionic introdus în terapie în Anglia în anul 1969 și este astăzi unul dintre cele mai utilizate medicamente cu acțiune

analgezică, antipiretică și antiinflamatoare. Din anul 1970, a devenit disponibil pe piața farmaceutică din întreaga lume și a fost prescris ca medicament de primă linie, într-o scală largă de doze pentru tratamentul afecțiunilor musculo-scheletice.

Acțiunea analgezică, antipiretică și antiinflamatoare a ibuprofenului apare în principal prin inhibiția enzimelor ciclooxigenaze (COX₁/COX₂).

Acidul arahidonic eliberat din fosfolipidele membranare este

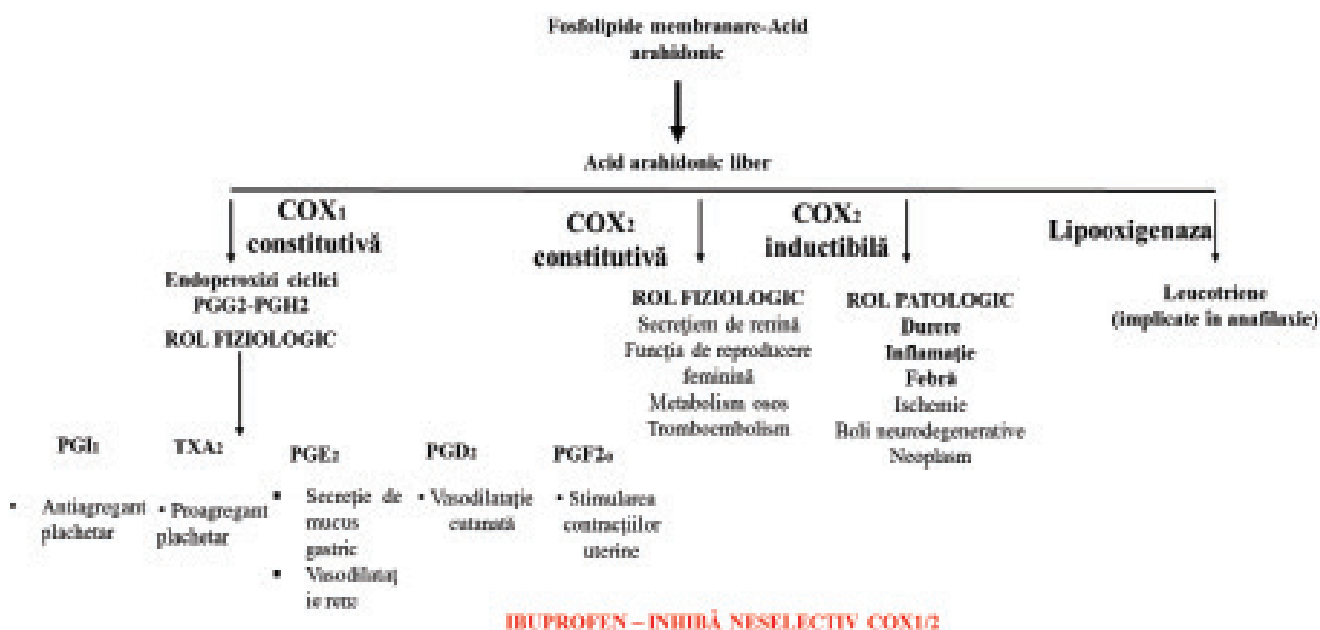


FIGURA 1. Mecanismul de acțiune al ibuprofenului

metabolizat pe două căi: pe calea ciclooxigenazelor, cu formare de prostaglandine, prostaciclina și tromboxani și pe calea lipooxigenazei cu formare de leucotriene.

Cele două izoforme ale COX au fost identificate în anul 1991 când s-a făcut constatarea că aceste enzime prezintă o omogenitate structurală de aproximativ 60%. Sinteza lor este codificată de două gene diferite (1,11), iar prezența și distribuția în organism este distinctă:

- enzima COX₁ este constitutivă, cu distribuție tisulară largă și este implicată în numeroase procese fiziologice: sinteza de mucus gastric protector, hemodinamica renală, agregarea plachetară și homeostazia vasculară;
- enzima COX₂ se găsește constitutiv în anumite țesuturi, dar este mai ales inductibilă în focarele inflamatorii, principalele celule implicate în sinteză fiind macrofagele, leucocitele polimorfonucleare, condrocitele și celulele sinoviale;

Consecința inhibiției selective a enzimei COX₂ a demonstrat pentru AINS o siguranță gastrointestinală superioară, dar și un profil marcat de reacții adverse cardiovasculare. Studiile clinice controlate cu placebo privind efectele antiinflamatoarelor nesteroidiene asupra fenomenelor tromboembolice, au arătat că inhibitorii selectivi COX₂ prezintă un risc crescut de inducere a trombozei, deoarece scad selectiv sinteza prostaciclina la nivelul endoteliului vascular fără a reduce sinteza de tromboxan în trombocite, efect mediat de COX₁ (6).

Reacțiile adverse gastrointestinale (microhemoragii, ulcer gastro-duodenal) sunt prezente pentru toate medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, dar frecvența și intensitatea acestora diferă în funcție de substanța activă. Pentru ibuprofen a fost raportată cea mai bună toleranță gastrointestinală. Astfel, studiul PAIN a evaluat tolerabilitatea aspirinei, paracetamolului și ibuprofenului, administrate în doze analgezice, în privința apariției

efectelor adverse semnificative (înțelegând prin aceasta orice eveniment grav, sever sau moderat care a necesitat un nou consult medical, întreruperea tratamentului sau lipsa efectului clinic). Studiul PAIN a demonstrat că ibuprofenul administrat ca medicament OTC (≤ 1.200 mg/zi) a fost similar cu acetaminofen (≤ 3.000 mg/zi) în ceea ce privește incidența efectelor adverse semnificative (13,7% față de 14,5%), dar a prezentat semnificativ statistic mai puține astfel de evenimente comparativ cu aspirina (< 3.000 mg/zi, 18,7%; p < 0,001) în zilele 1-7 de tratament. În același studiu s-a arătat că frecvența evenimentelor adverse gastrointestinale a fost semnificativ mai mică la ibuprofen (4%) față de aspirină (7,1%); p < 0,001) dar și față de paracetamol (5,3%).

Pentru acțiunea antiinflamatoare și analgezică a ibuprofenului au fost descrise și alte mecanisme de acțiune (2,5,7,8,9,10,15,16):

- inhibiția sintezei de prostaglandine, racemicul de ibuprofen fiind inhibitor neselectiv COX₁/COX₂;

TABELUL 1. Raportul de inhibiție COX₂ / COX₁ pentru AINS neselective și selective
(după Mitchell și colab., 1993 (12); Cryer și colab., 1993 (13))

Substanța activă	COX ₁ (μM)	COX ₂ (μM)	Raport COX ₂ / COX ₁
Diclofenac	0,26	0,01	26
Flurbiprofen	0,41	4,23	10,3
Ketoprofen	0,11	0,88	8
Acid ace	4,45	13,88	3,12
Indometacin	0,21	0,37	1,07
Ibuprofen	5,9	9,9	1,68
Naproxen	32,64	28,19	0,86
Piroxicam	2,68	2,11	0,78
Ketorolac	0,27	0,18	0,67
Celecoxib	1,2	0,34	0,3
Nimesulid	10,18	0,18	0,13
Rofecoxib	63	0,84	0,013

- inhibiția sintezei de leukotriene;
- scăderea migrării polimorfonuclearelor în focarul inflamator;
- scăderea expresiei moleculelor de adeziune intracelulară (ICAM) și a selectinei E;
- scăderea producerii de radicali liberi ai oxigenului.

UTILIZAREA IBUPROFENULUI ÎN FEBRĂ, DURERE ȘI INFLAMAȚIE LA ADULȚI

O metaanaliză recentă (13) a evaluat eficacitatea ibuprofenului și a paracetamolului la pacienți adulți cu diverse tipuri de durere: durere postoperatorie acută, dismenoree, durerea de cap de tip tensiune, migrenă, osteoartrită și artrita reumatoidă, durere de spate, cancer. Au fost analizate toate publicațiile (începând cu anul 1995) care au raportat reducerea intensității durerii cu $\geq 50\%$. În studiu au fost incluse 16 recenzii sistematice și patru meta-analize individuale care au arătat că eficacitatea analgezică a ibuprofenului a fost în mod constant mai mare comparativ cu paracetamolul la doze convenționale într-o serie de afecțiuni dureroase.

În durerea acută, dozele unice de ibuprofen 200 și 400 mg au produs în mod obișnuit o bună ameliorare a durerii la pacienții tratați, comparativ cu 1.000 mg de paracetamol.

De asemenea, ibuprofenul administrat în doză de 400 mg a avut o eficacitate analgezică superioară paracetamolului în dismenoree.

Ostojic și colab. (2017) (14) au investigat eficacitatea analgezică a ibuprofenului comparativ cu o asociere fixă de paracetamol, la 80 de pacienți adulți cu durere acută. Pacienții au fost randomizați în două subgrupe care au primit fie ibuprofen 400 mg de trei ori pe zi, fie asocierea în doze fixe de ibuprofen 200 mg/paracetamol 325 mg de 3 ori pe zi timp de mai multe zile. Aceștia au fost urmăriți încă 7 zile, evaluându-se eficacitatea și tolerabilitatea ambelor opțiuni de tratament. Rezultatele studiului au arătat că în ambele subgrupe de pacienți s-a observat o scădere semnificativă statistic a intensității durerii, evaluată cu o scală analog vizuală ($p < 0,001$), și cu scala Likert în 5 puncte. O îmbunătățire considerabilă a mobilității coloanei vertebrale lombare a fost observată la ambele subgrupuri de pacienți

($p < 0,001$). Îmbunătățirea capacității funcționale în zilele 4 și 10 de urmărire a fost semnificativă, indiferent de tratament ($p < 0,001$). Tolerabilitatea gastrointestinală a fost bună, trei pacienți din studiu raportând intolerabilitate gastrică minoră.

Un studiu randomizat, dublu-orb (cu patru brațe, cu grup paralel, controlat activ), a investigat beneficiile pe termen scurt (ziua 10) și pe termen lung (săptămâna 13), dar și efectele secundare a patru regimuri de tratament, la pacienți adulți cu (cu vârsta medie 60,6 ani) cu durere de genunchi (15). Medicamentele au fost administrate de trei ori pe zi: ibuprofen (400 mg), paracetamol (1.000 mg), asociere în doză fixă: ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg sau ibuprofen 400 mg/paracetamol 1000 mg. Rezultatele studiului au arătat o reducere semnificativă a intensității durerii pentru medicamentele administrate în monoterapie sau în asociere fixă. Pe termen lung (săptămâna 13) în cazul asocierii fixe ibuprofen/paracetamol s-au înregistrat scăderi ale hemoglobinei (≥ 1 g/dl), duble ca frecvență la pacienții care au primit tratament asociat, concluzionându-se că din punct de vedere al siguranței monoterapia este mai eficientă.

Daniels și colab (2018) (4) au condus un studiu prospectiv, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de fază III, care a inclus 408 de voluntari adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani. Aceștia sufereau de dureri moderate până la severe după îndepărtarea chirurgicală a cel puțin 2 molari afectați. Subiecții au fost randomizați pentru a primi următoarele tratamente: paracetamol/ibuprofen: 975 mg /

292,5 mg, paracetamol 975 mg, ibuprofen 292,5 mg și placebo. Intensitatea durerii a fost evaluată pe o scală analogă vizuală de 100 mm timp de 48 de ore în timpul tratamentului. Rezultatele acestui studiu au demonstrat o eficacitate analgezică superioară în cazul asocierii celor două medicamente analgezice.

CONCLUZII

Ibuprofenul este un inhibitor neselectiv al COX1 și COX2. Efectul antiinflamator este determinat de blocarea ireversibilă a ciclooxigenazei și de scăderea sintezei prostaglandinelor proinflamatorii. Efectul analgezic poate fi explicat prin inhibarea procesului inflamator (precum și a

durerii asociate cu acesta) și prin inhibarea stimulării durerii la nivel subcortic.

Ibuprofenul este utilizat la adulți pe scară largă, în tratamentul durerii de diferite etiologii. Literatura de specialitate conține date vaste care susțin siguranța și eficacitatea ibuprofenului administrat ca medicament OTC.

Conflict of interest: none declared
Financial support: none declared

BIBLIOGRAFIE

- Butter NS, Wang KK. The "aspirin" of the new millennium: Cyclooxygenase-2 inhibitors. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:1027-1038. 1
- Chai AC, Robinson A, Chai KX, Chen LM. Ibuprofen regulates the expression and function of membrane-associated serine proteases prostasin and matriptase. *BMC Cancer.* 2015 Dec 29;15:1025. 2039-6.
- Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 1998 May;104(5):413-21.
- Daniels SE, Atkinson HC, Stanescu I, Frampton C. Analgesic Efficacy of an Acetaminophen/Ibuprofen Fixed-dose Combination in Moderate to Severe Postoperative Dental Pain: A Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Trial. *Clin Ther.* 2018 Oct;40(10):1765-1776.e5.
- Dong L, Zou H, Yuan C, Hong YH, Uhlson CL, Murphy RC, Smith WL. Interactions of 2-O-arachidonoylglycerol ether and ibuprofen with the allosteric and catalytic subunits of human COX-2. *J Lipid Res.* 2016 Jun;57(6):1043-50.
- Funk CD, FitzGerald GA. COX-2 inhibitors and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007 Nov;50(5):470-9.
- Greenspan EJ, Madigan JP, Boardman LA, Rosenberg DW. Ibuprofen inhibits activation of nuclear {beta}-catenin in human colon adenomas and induces the phosphorylation of GSK-3{beta}. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011 Jan;4(1):161-71.
- Ikegaki N, Hicks SL, Regan PL, Jacobs J, Jumbo AS, Leonhardt P, Rappaport EF, Tang XX. S(+)-ibuprofen destabilizes MYC/MYCN and AKT, increases p53 expression, and induces unfolded protein response and favorable phenotype in neuroblastoma cell lines. *Int J Oncol.* 2014 Jan;44(1):35-43.
- Ilatovskaya DV, Pavlov TS, Negulyaev YA, Staruschenko A. Regulation of TRPC6 Channels by Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Biochem (Mosc) Suppl Ser A Membr Cell Biol.* 2012 Jul;6(3):265-272.
- Leidgens V, Seliger C, Jachnik B, Welz T, Leukel P, Vollmann-Zwerenz A, Bogdahn U, Kreutz M, Grauer OM, Hau P. Ibuprofen and Diclofenac Restrict Migration and Proliferation of Human Glioma Cells by Distinct Molecular Mechanisms. *PLoS One.* 2015 Oct 20;10(10):e0140613.
- Mardini IA, FitzGerald GA. Selective inhibitors of cyclooxygenase-2: a growing class of anti-inflammatory drugs. *Mol Interv.* 2001 Apr;1(1):30-8.
- Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR. Selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 11693-11697.
- Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, Straube S, Aldington DJ. Overview review: Comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions. *Eur J Pain.* 2015 Oct;19(9):1213-23.
- Ostojic P, Radunovic G, Lazovic M, Tomanovic-Vujadinovic S. Ibuprofen plus paracetamol versus ibuprofen in acute low back pain: A randomized open label multicenter clinical study. *Acta Reumatol Port.* 2017 Jan-Mar;42(1):18-25.
- Prusakiewicz JJ, Duggan KC, Rouzer CA, Marnett LJ. Differential sensitivity and mechanism of inhibition of COX-2 oxygenation of arachidonic acid and 2-arachidonoylglycerol by ibuprofen and mefenamic acid. *Biochemistry.* 2009 Aug 11;48(31):7353-5.
- Sun X, Jin J, Zhang JG, Qi L, Braun FK, Zhang XD, Xu F. Expression of acid-sensing ion channels in nucleus pulposus cells of the human intervertebral disk is regulated by non-steroid anti-inflammatory drugs. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2014 Sep;46(9):774-81.