

# ИБУПРОФЕН L-АРГИНИН КЛИНИЧНО ИЗРАЖЕНИЕ НА ИНОВАТИВНО ПРОМЕНЕНА ФАРМАКОКИНЕТИКА

## Българският опит с Оклис/Оклис форте

Болката е постоянен, но рядко желан „гост“ в човешкото ежедневие. Тя съпътства всички патологични процеси, като играе ролята на алармен сигнал, стимулиращ реакция от страна на организма. Може да бъде с различен произход, локализация, интензитет и продължителност, придружавана или не от други симптоми.\*



доц. г-р Радост  
Асенова<sup>1</sup>,  
г-р Тодор Киров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>МУ-Пловдив,  
Катедра Урология и  
обща медицина;  
<sup>2</sup>„Бестамед“ ЕООД

Острата ноцицептивна болка е най-често срещаната болка, а най-популярното средство за копирането ѝ са нестероидните противовоспалителни средства. Безрецептни или по лекарско предписание, те са едни от най-използваните лекарствени средства, затова иновациите в нестероидните продукти засягат много хора и благоприятстват качеството на живот на всички социални групи.

**Ибупрофен** е едно от най-използваните нестероидни противовоспалителни средства. Притежава аналгетични, антипиретични и противовоспалителни свойства. Патентован е през 1961 г. На пазара във Великобритания е от 1969 г., а

от 1983 г. е със статут на продукт без лекарско предписание.

Основен недостатък на молекулата на ибупрофена е нейната слаба разтворимост във вода, която обуславя относително по-бавна абсорбция при перорален прием, съответно по-бавно достигане на терапевтично значима концентрация в кръвната плазма и по-бавно облекчаване на болковата симптоматика.

В края на миналия век, като решение на този основен недостатък, е представена комбинацията ибупрофен L-аргинин (*Фиг. 1*).

За разлика от конвенционалния ибупрофен, ибупрофен L-аргинин е високоразтворима във вода сол,

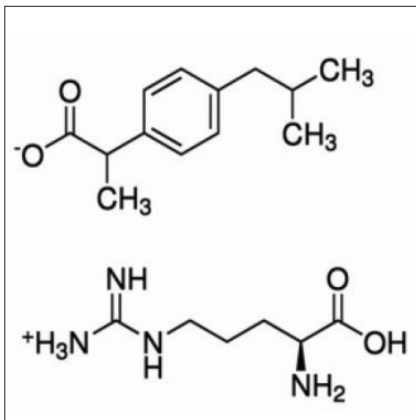
формирана от комбинирането на рацемичен ибупрофен и аминокиселината L-аргинин. Аминокиселината ускорява абсорбцията на ибупрофена от клетките на стомашната и тънкочревната мукоза<sup>[9]</sup>.

Пероралната формула ибупрофен L-аргинин подсигурава плазмена концентрация >30 µg/mL още на петата минута след приема и достига Стах 15 до 30 минути след администрацията, сравнен с 1.5-3 часа за конвенционален ибупрофен<sup>[1]</sup>.

Промяната във фармакокинетичните свойства на ибупрофена се отразява и на неговите фармакодинамични характеристики.

Проучване от 2017 г. доказва, че

**Фигура 1:**  
Ибупрофен L-аргинин



макар различните фармацевтични форми да постигат сходни нива на максимално инхибиране на простагландиновия синтез (I<sub>max</sub> на PGE<sub>2</sub>), последващи еднократен прием на 200 mg ибупрофен, ибупрофен L-аргинин повишава сигнификантно (p=0.002) спрямо стандартен ибупрофен средно-претеглената инхибция на PGE<sub>2</sub> (простагландин E<sub>2</sub>) в осемчасовия период след перорален прием. Изводът на авторите е, че по-бързата абсорбция на ибупрофен води до по-силна и по-трайна инхибция на синтеза на PGE<sub>2</sub><sup>[14]</sup>.

Клиничното изражение на горното се открива в метаанализ, обхващащ над 10 000 пациенти, публикуван през 2014 г. в *сп. Pain*. Установено е, че бързодействащите формули ибупрофен предоставят сигнификантно по-добра аналгезия и по-слаба необходимост от ремедикация в рамките на 6-часовия период след приема<sup>[10]</sup>.

Метаанализът доказва, че ускорената редукция на болката и по-продължителната аналгезия се случват на фона на непроменен профил на безопасност<sup>[10]</sup>.

**Аргининът** е условно есенциална за човека аминокиселина – може да

се синтезира в организма, но ендогенният му синтез не е достатъчен и трябва да бъде довансян с храната. Притежава много добра водоразтворимост, поради което се използва като молекула-носител във фармацията – прикачените към L-аргинин молекули, придобиват неговата водоразтворимост и скоростта на тяхната абсорбция се увеличава значително.

L-аргининът е основен източник за синтез на азотен окис (NO) – сигнална (стартираща) молекула на множество физиологични и патологични процеси. Азотният окис дилатира кръвоносните съдове, повишава локалното кръвообращение, намалява кръвното налягане и релаксира гладката мускулатура. Играе основна роля в превенцията на атеросклерозата и е ключов фактор, свързан със защитата на стомашната мукоза от действието на агресивни агенти, вкл. нестероидни противовоспалителни средства<sup>[9]</sup>.

При близо 40% от пациентите, приемащи НСПВС, се откриват лезии в мукозата, повечето от които обаче протичат безсимптомно<sup>[15]</sup>.

Азотният окис (NO) противодейства на гастротоксичността, като усилва кръвообращението в стомашната мукоза и така разрежда, неутрализира и премахва увреждащите субстанции, преминали през мукозната бариера<sup>[16]</sup>.

Лабораторни проучвания доказват, че едновременно приложение на еквивалентни дози ибупрофен и L-аргинин предоставя сигнификантно по-добра защита сравнено със самостоятелното приложение на ибупрофен<sup>[11]</sup>.

В последните години на сърдечно-съдовите странични ефекти на НСПВС се обръща все по-голямо вни-

мание. Доказано е, че инхибицията на ензима циклооксигеназа 2 (COX-2) блокира процеса на възпаление, но и намалява отделянето на азотен окис (NO) от ендотелните клетки на съдовете, който е естествен вазодилататор и инхибитор на тромبوцитната агрегация.

Установено е, че в лабораторни условия и *in vivo* при плъхове ибупрофен L-аргинин може да ограничи неблагоприятните процеси в сърдечно-съдовата система, обусловени от нарушението в синтеза на NO. Възстановяването на нормалния синтез се дължи на аминокиселината и не се наблюдава при други соли на ибупрофен<sup>[6]</sup>.

Клиничната ефикасност на ибупрофен L-аргинин е доказана в различни проучвания при пациенти с различни видове остра ноцицептивна болка.

При проучване от 2002 г.<sup>[4]</sup> при 226 пациенти с постоперативна дентална болка, разпределени в групи, е приложен еднократно ибупрофен L-аргинин (200 или 400 mg) или конвенционален ибупрофен (200 или 400 mg). Пациентите отбелязват времето на поява на „някакво“ облекчение и времето на поява на „значително“ облекчение. Резултатите показват, че ибупрофен L-аргинин в дози, еквивалентни на конвенционален ибупрофен, проявява по-бърз аналгетичен ефект при сходен профил на странични действия във всички групи (p<0.05).

Поради своята честота, дисменорейата е гинекологичното страдание с най-тежка социална значимост. Проявата на симптомите се обяснява с действието на простагландин F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>) и затова средство на първи избор за лечение са нестероидните аналгетици.

Две проучвания, едното с над 800 па-

таблица 1

ПРОЦЕНТ ПАЦИЕНТИ, ОТЧИТАЩИ НАМАЛЯВАНЕ НА ИНТЕНЗИТЕТА НА БОЛКАТА (MIN 5)	
Гонартроза или коксартроза	57.5%
Друга артралгия	62.6%
Миалгия	56.3%
Болки в кръста	62.9%
Друга радикулпатия	57.7%
Главоболие	83.1%
Дисменорея	87.2%
Друга болка	69.7%
<b>Общо</b>	<b>65.4%</b>

циенти, оценяват ефикасността на ибупрофен L-аргинин при първична дисменорея. Те установяват клинично значимо облекчение още на 15<sup>ма</sup> минута след приема, а средното време за постигане на значителна редукция на болката в групата на ибупрофен L-аргинин, е с близо 30 минути по-кратко спрямо групата, лекувана с еквивалентна доза конвенционален ибупрофен при подобен профил на поносимост.

Бързина на аналгетичния ефект на ибупрофен L-аргинин при пациентки с дисменорея е доказана и в проучването на *Castelo-Branco* от 2004 г.<sup>[2]</sup> Резултатите разкриват, че четири от пет жени отчитат намаляване на болковата симптоматика още на петнадесетата минута от приема. Половин час по-късно редукция на симптомите се наблюдава при 99.2% от пациентките. Клиничната ефективност е съпроводена от много ниско ниво на странични реакции – описани са само седем нежелани събития при всички участнички.

Ефектът на ибупрофен L-аргинин е проучен и при пациенти с тензионно главоболие<sup>[5]</sup> и мигрена<sup>[13]</sup>. Проучванията сочат ефективност, сигнификантно превъзхождаща плацебо и при двете основни форми на главоболие и добра поносимост.

Обезболяващият ефект на ибупрофен L-аргинин е предмет на изследване и при други форми на ноцицептивна болка. Ефикасността му като средство за контрол на постоперативна болка е доказана с проучвания при пациенти след оперативно лечение на ингвинална херния<sup>[5]</sup>, след цезарово сечение<sup>[12]</sup> или аборт<sup>[11]</sup> и при пациенти след ортопедична хирургична интервенция<sup>[3,7]</sup>.

Натрупаният световен опит доказва, че ибупрофен L-аргинин е бързодействащо, мощно аналгетично средство, с добър профил на безопасност, при пациенти с остра ноцицептивна болка от различен произход.

## ОКЛИС® / ОКЛИС ФОРТЕ®

### Българският опит с ибупрофен L-аргинин

Oklys® и Oklys Forte® (ibuprofen L-arginin 400 и 600 mg) са първият лекарствен продукт в България с активна субстанция ибупрофен L-аргинин. По-малко от година след пазарната презентация в средата на 2020 г., те са едно от трите най-добре приети обезболяващи средства в сашетна форма (IQVIA).

С желание да се обогати и представи натрупаният терапевтичен опит и да се популяризират клиничните ползи от използването на ибупрофен L-аргинин в България е проведено анкетно проучване сред лекари от различни специалности.

### Цел

Да се изследва промяната в интензивността на болката на петата и десетата минута след еднократно перорално приложение на саше ибупрофен L-аргинин 400 mg/600 mg (ОКЛИС®/ОКЛИС ФОРТЕ®).

### Пациенти и методи

Участват 169 лекари от различни специалности: обща медицина, неврология, ревматология, ортопедия и травматология, физиотерапия, хирургия и гинекология, които описват промяната на болковия интензитет при пациенти с ноцицептивна болка с различен произход и продължителност, лекувани амбулаторно с 400 или 600 mg ибупрофен L-аргинин. Из-

ползваната доза не се отбелязва.

Преди приема на лекарственото средство болката се оценява по визуално-аналогова скала (ВАС) от 0 до 100, като с 0 се означава липсата на болка. Обобщени се резултатите при 1 236 пациенти с оценка по ВАС между 50 и 80. По-ниската и по-високата първоначална оценка са изключващи критерии.

## Процедури по визитата

Участващите лекари описват субективното усещане на пациента за промяна в интензивността на болката на петата и десетата минута след приема чрез четиристепенна скала: усилване, без промяна, намаляване, липса на болка.

## Резултати

Средната възраст на участващите пациенти е 52.6 години, като най-младият пациент е на 18, а най-възрастният – на 92 години. Преобладават жените (61.3%). Най-често срещаната диагноза е болки в кръста (28.6%), а най-рядко срещаната е дисменорея (5.5%).

На петата минута след приема на Oklys® или Oklys Forte® редукция на болката се наблюдава общо при 65.4% от пациентите, като най-осезаемо е повлияването на болката при дисменорея (87.2% от пациентите) и главоболие (83.1% от пациентите).

В Табл. 1 са показани процентите повлияни и подредени според етиологичните причини. Не е наблюдавано влошаване на болката.

На десетата минута благоприятно

таблица 2	
ПРОЦЕНТ ПАЦИЕНТИ, ОТЧИТАЩИ НАМАЛЯВАНЕ НА ИНТЕНЗИТЕТА НА БОЛКАТА (MIN 10)	
Гонартроза или коксартроза	90.8%
Друга артралгия	89.0%
Миалгия	96.9%
Болки в кръста	91.6%
Друга радикулопатия	91.3%
Главоболие	94.8%
Дисменорея	100.0%
Друга болка	94.7%
<b>Общо</b>	<b>92.5%</b>

таблица 3	
ПРОЦЕНТ ПАЦИЕНТИ БЕЗ БОЛКА (MIN 10)	
Гонартроза или коксартроза	11.5%
Друга артралгия	15.4%
Миалгия	21.9%
Болки в кръста	21.3%
Друга радикулопатия	24.0%
Главоболие	44.2%
Дисменорея	59.0%
Друга болка	22.4%
<b>Общо</b>	<b>24.4%</b>

повлияване на болката се наблюдава при девет от всеки десет пациенти, а при пациентките с дисменорея няма неповлияни (Табл. 2).

В рамките на този начален, десетминутен период, болката изчезва при

всеки четвърти пациент. Най-добро повлияване и тук се наблюдава при пациентки с дисменорея (Табл. 3).

Усилване на интензивността на болката е наблюдавано при трима пациенти. Не са описани нежелани реакции.

## Обсъждане

Ибупрофен L-аргинин е създаден, за да реши основен проблем на конвенционалната молекула – по-бавния обезболяващ ефект при перорален прием. Ускорената абсорбция резултира в по-бързо достигане на терапевтично значими концентрации в плазмата и свързаното с това по-бързо повлияване на болковото състояние.

Наличието на такава ранно повлияване намира израз чрез субективното усещане на пациентите за редуция или липса на болка през първите минути след пероралния прием.

Настоящото наблюдение обективизира и обобщава личната оценка на голям брой пациенти с различна етиология на болката и очертава добре скоростта на аналгезията, предоставена от ибупрофен L-аргинин.

Клиничен ефект от приложението на Oklys® или Oklys Forte® се отчита още през първите 10 минути след приложението, без значение от етиологията на болката.

Относително семплият дизайн не позволява да се очертаят детайлите на това повлияване, но може да се твърди, че ефектът е по-добър при острите болкови състояния (дисменорея, главоболие) и очаквано по-слаб при хроничните ставни заболявания.

Настоящото наблюдение кореспондира с многобройните доказателства, обрисоващи ибупрофен L-аргинин като бързодействащо аналгетично средство при различни болкови състояния.

## Заключение

**ОКЛИС/ОКЛИС ФОРТЕ** е иновативно лекарствено средство без аналог в България.

Неговата активна субстанция (аргининова сол на ибупрофен) е водоразтворима сол, която способства бързата резорбция на активното вещество и достигане на пикова плазмена концентрация само 20 минути след приема. Ускорената абсорбция не се съпровожда от ускорена елиминация.

Променената по този начин фармакокинетика на ибупрофен способства за усилване на неговите инхибиращи простагандиновия синтез свойства и резултира в по-бърз и по-траен аналгетичен ефект при пациенти с остра ноцицептивна болка от различен произход.

Последващи проучвания доказват, че активната субстанция на ОКЛИС/ОКЛИС ФОРТЕ притежава и редица други предимства, свързани с особената роля, която аминокиселината L-аргинин играе в човешкия метаболизъм. Тя е основен източник на NO – сигнална молекула на множество метаболитни процеси, синтезът на която се нарушава при инхибирането на ензима COX-2 от нестероидните противовъзпалителни средства. L-аргинин способства за редуциране на гастро- и кардиотоксичността на тези средства и в частност на ибупрофен.

Ибупрофен L-аргинин е обект на множество клинични проучвания, които доказват ползите от неговото приложение.

Проведеното в България анкетно проучване показва, че ОКЛИС/ОКЛИС ФОРТЕ е познат и положително оценен от българските лекари инова-

тивен, амбулаторен продукт, характеризира се с много бърз и мощен аналгетичен ефект при пациенти с остра ноцицептивна болка. ■

## Книгопис:

\*Национален консенсус за лечение на неврологично обусловените болки. Под редакцията на акад. проф. д-р Иван Миланов дмн (2018).

1. Cajarville JP. Ibuprofen Arginate for Rapid-Onset Pain Relief in Daily Practice: A Review of Its Use in Different Pain Condition. *Journal of Pain Research* 2021;14:117–126.
2. Castelo-Branco C, Casals G, Haya J, Cancelo MJ, Manasanch J. Efficacy and safety of ibuprofen arginine in the treatment of primary dysmenorrhoea. *Clin Drug Invest.* 2004;24(7):385–393. doi:10.2165/00044011-200424070-00002.
3. De Miguel Rivero C, García Araujo C, Mella Sousa M, et al. Comparative efficacy of oral ibuprofen-arginine, intramuscular mag nesic dipyrone and placebo in patients with postoperative pain following total hip replacement. *Clin Drug Invest.* 1997;14:276–285. doi:10.2165/00044011-199714040-00005.
4. Desjardins P, Black P, Papageorge M, Norwood T, Shen DD, Norris L, Ardia A. Ibuprofen arginate provides effective relief from postoperative dental pain with a more rapid onset of action than ibuprofen. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002 Sep;58(6):387–94. doi: 10.1007/s00228-002-0491-0.
5. Laveneziana D, et al. Comparative Efficacy of Oral Ibuprofen Arginine and Intramuscular Ketorolac in Patients with Postoperative Pain *Clinical Drug Investigation* volume 11, pages 8–14(1996).
6. Kirkby NS, Testai A, Ahmetaj-Shala B, Gashaw HH, Sampaio W, Eitelvino G, Leão NM, Santos RA, Mitchell JA. Ibuprofen arginate retains eNOS substrate activity and reverses endothelial dysfunction: implications for the COX-2/ADMA axis. *FASEB J.* 2016 Dec;30(12):4172–4179. doi: 10.1096/fj.201600647R.
7. Mansfield M, Firth F, Glynn C, Kinsella J. A comparison of ibuprofen arginine with morphine sulphate for pain relief after orthopaedic surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 1996;13(5):492–497. doi:10.1097/00003643-199609000-00013.
8. Martín Calero MJ, Jiménez MD, Alarcón de la Lastra C, et al. Protective effect of L-arginine against ibuprofen-induced gastric injury in rats. *Pharm Sci.* 1997;3:609–612.
9. Mehlich DR, Ardia A, Pallotta T. Analgesia with ibuprofen arginate versus conventional ibuprofen for patients with dysmenorrhea: a crossover trial. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2003;64(6):327–337. doi:10.1016/S0011-393X(03)00104-8.
10. Moore AR, Derry SH et al. Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain. *Pain.* 2014 Jan;155(1):14–21. doi: 10.1016/j.pain.2013.08.013.
11. Pagnoni B, Ravelli A, Degradi L, Rossi R, Tiengo M. Clinical efficacy of ibuprofen arginine in the management of postoperative pain associated with suction termination of pregnancy. *Clin Drug Invest.* 1996;11(Suppl 1):27–32. doi:10.2165/00044011-199600111-00007.
12. Pagnoni B, Vignali M, Colella S, Monopoli R, Tiengo M. Comparative efficacy of oral ibuprofen arginine and intramuscular ketorolac in patients with post-caesarean section pain. *Clin Drug Invest.* 1996;11(Suppl 1):15–21. doi:10.2165/00044011-199600111-00005.
13. Sandrini G, Franchini S, Lanfranchi S, Granella F, Manzoni GC, Nappi G. Effectiveness of ibuprofen-arginine in the treatment of acute migraine attacks. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1998;18(3):145–50.
14. Shin D, Lee SJ, Ha YM, Choi YS, Kim JW, Park SR, Park MK. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation according to absorption differences in three formulations of ibuprofen. *Drug Design, Development and Therapy* 2017; 11:135–141.
15. Sostres C, Gargallo CJ, Lanás A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(Suppl 3(Suppl3):S3. doi:10.1186/ar4175.
16. Rutkowska M, Ferencik-Golebiemska L. Involvement of nitric oxide in the gastroprotective effect of ACEA, a selective cannabinoid CB1 receptor agonist, on aspirin-induced gastric ulceration. *Pharmazie.* 2009; 64(9):595–7. doi: 10.1691/ph.2009.9601.