

VALOAREA TERAPEUTICĂ ȘI SIGURANȚA UTILIZĂRII NUROFENULUI® (IBUPROFEN) ÎN TERAPEUTICA PEDIATRICĂ

Em. Manolescu*, Corina Cîlcic**

REZUMAT

Sunt prezentate comparativ acțiunile terapeutice și reacțiile adverse ale Nurofenului (ibuprofen) față de alte AINS și analgezice-antipiretice. Se arată avantajele ibuprofenului în terapia pediatrică, ca și utilizarea sa în regim OTC. Ibuprofenul cu acțiune analgezică - antipiretică prezintă mai puține riscuri sub aspectul reacțiilor adverse și mai ales în caz de supradozare, aspect important în condițiile utilizării pediatrice sau în regim OTC.

Cuvinte cheie: ibuprofen, acțiuni terapeutice, efecte adverse, intoxicație, terapie pediatrică.

Ibuprofenul a fost introdus în terapie în urmă cu 30 de ani, fiind utilizat inițial ca antiinflamator nesteroidic (AINS). În ultimii ani este recomandat în special ca analgezic-antipiretic, în regim OTC (fără prescripție medicală). Numeroase studii clinice au arătat o serie de avantaje ale ibuprofenului față de alte AINS dar și față de analgezicele-antipiretice de utilizare curentă (acid acetilsalicilic și paracetamol). Datorită acestor avantaje terapeutice ibuprofenul a început să fie utilizat din ce în ce mai frecvent și în terapia pediatrică unde ocupă în prezent un loc important, mai ales ca analgezic-antipiretic, înlocuind în mare măsură acidul acetilsalicilic și paracetamolul.

Principalele avantaje ale ibuprofenului față de alte AINS și analgezicele-antipiretice uzuale pot fi schematizate astfel:

- acțiune analgezică-antipiretică comparabilă sau mai intensă față de alte substanțe;
- acțiune antiinflamatoare marcată;
- reacții adverse comparativ mult mai reduse;
- risc mult mai mic în caz de supradozare.

Acțiuni - mecanisme de acțiune

La fel ca și alte AINS, ibuprofenul produce, pe lângă efectele antiinflamatoare și efecte analgezice-antipiretice. Mecanismul de acțiune constă în inhibarea formării de prostaglandine. În parte efectele adverse sunt determinate prin același mecanism. Acțiunea antiagregantă plachetară este produsă prin inhibarea producerii de tromboxan. De asemenea ibuprofenul duce la creșterea nivelului de beta-endorfine, care fac parte din sistemul endogen ce declanșează durerea în stresul fiziologic.

Acțiunea antiinflamatoare în condiții experimentale este de aproximativ 30 de ori mai mare față de cea a acidului acetilsalicilic. În condiții clinice la bolnavi cu poliartrită

ABSTRACT

NUROFEN (ibuprofen) in pediatric therapeutic

We present comparatively the therapeutic actions and the adverse reactions of Nurofen (ibuprofen) against other NSAIDs and analgesics - antipyretics. The article shows the advantages of ibuprofen used in pediatric therapy and in OTC system. Ibuprofen with analgesic - antipyretic action has smaller risk as adverse reactions especially in case of overdose an important aspect in using it in pediatric therapy and in OTC system.

Key words: ibuprofen, therapeutic actions, adverse reaction, poisoning, pediatric therapy.

reumatoidă acțiunea este asemănătoare acidului acetilsalicilic, însă mai redusă comparativ cu cea a indometacinei.

Acțiunea analgezică-antipiretică este egală sau superioară acidului acetilsalicilic sau paracetamolului, având față de paracetamol și avantajul efectelor antiinflamatorii.

Acțiunea antiagregantă plachetară este mai redusă comparativ cu cea a acidului acetilsalicilic. Sub acest aspect, importanța terapeutică ca antitrombotic este redusă, dar și riscul unor tulburări de hemostază este exclus.

Farmacocinetică

Absorbția, distribuția, metabolismul și eliminarea ibuprofenului sunt aproximativ similare la adult și la copil cu câteva particularități în ceea ce privește doza.

Tabel I. Farmacocinetica ibuprofenului la copiii cu vârstă cuprinsă între 11 luni și 11 ani

Țimp de înjumătățire a absorbției	16,3 minute
Țimp de înjumătățire plasmatic	118,2 minute
T _{max}	54,05 minute
C _{max}	27,67 μg/ml

Absorbția după administrare orală este rapidă, având loc mai ales în intestinul subțire. Vârful de concentrație plasmatică se obține după 1 - 2 ore. În cazul administrării intrarectale este mai lentă și incompletă.

Transport-distribuție. Ibuprofenul este legat în proporție de 99% de albuminele plasmatic. Datorită faptului că nu ocupă toate locurile de fixare de pe albuminele plasmatic și legătura este ușor reversibilă, ibuprofenul nu determină interacțiuni defavorabile cu alte medicamente (în special

* Prof. Dr. Emanoil Manolescu, Catedra de Farmacologie UMF București

** Dr. Corina Cîlcic, asistent universitar, Catedra de Pediatrie Spitalul Clinic Central de Copii "Gr. Alexandrescu" București

cu anticoagulantele cumarinice).

La doze uzuale concentrația maximă în lichidul sinovial este realizată după aproximativ 6 ore.

Metabolizarea are loc la nivelul ficatului (50 - 60%) prin hidroxilare și carboxilare obținându-se doi metaboliți inactivi.

Eliminarea se face pe cale urinară în special sub formă de metaboliți conjugați. Timpul de înjumătățire plasmatică este scurt (1,5 - 2 ore) fapt care evită riscul de cumulare. După o singură doză, ibuprofenul și respectiv metaboliții sunt complet eliminați în decurs de 24 ore.

Indicații la copil

Antipiretic. În caz de febră produce o scădere a temperaturii după aproximativ 30 minute, efectul persistând până la 8 ore (mai mult ca la paracetamol). Este astfel indicat în hipertermii de diverse cauze: infecțioase, postvaccinale ș.a.

Analgezic. Acțiunea se instalează după aproximativ 15 - 30 minute. Poate fi utilizat în dureri de diferite cauze: cefalee, migrene, nevralgii, dureri în sfera ORL (angine, otalgii, după amigdalectomie), dureri dentare, erupții dentare, artralgii, dismenoree la adolescente, traumatisme etc.

Antiinflamator. Este util în diferite forme de reumatism, artrită reumatoidă juvenilă și alte artropatii, afecțiuni ca: mialgii, periartrite, bursite, tendinite, tenosinovite. În numeroase infecții cu componentă inflamatorie semnificativă este utilizat ca tratament adjuvant.

Posologie - mod de administrare

Ca analgezic-antipiretic doza la copil este în principiu 20 - 30 mg/kg/zi împărțită în trei prize. La copil se utilizează sub formă de sirop conținând 100 mg de ibuprofen pe 5 ml (o linguriță) de sirop.

Tabel II. Posologie Nurofen (ibuprofen) sirop la copil

Vârsta	Cantitatea de sirop administrată
6 - 12 luni	2,5 ml (1/2 linguriță) de 3 ori pe zi
1 - 2 ani	2,5 ml (1/2 linguriță) de 3 - 4 ori pe zi
3 - 7 ani	5 ml (1 linguriță) de 3 - 4 ori pe zi
8 - 12 ani	10 ml (2 lingurițe) de 3 - 4 ori pe zi

În artrita reumatoidă juvenilă posologia uzuală este de 40 mg/kg/zi divizată în 3 - 4 prize.

În hipertermia postvaccinală de obicei 2,5 ml sirop urmat, dacă este necesar de încă 2,5 ml după 6 ore; nu mai mult de 2,5 ml de 2 ori pe zi.

La copilul cu greutate mai mică de 30 kg doza zilnică maximă nu trebuie să depășească 500 mg (5 lingurițe a 5 ml sirop).

Pentru adolescent și adult doza, ca antiinflamator, este de 1200 - 1800 mg/zi repartizată în 3 - 4 prize. Doza de întreținere ca antiinflamator la adult este de 600 - 800 mg/zi.

Administrarea este preferabil să se facă pe stomacul plin, dar datorită toleranței digestive foarte bune, poate fi administrat, dacă este necesar și pe stomacul gol.

Produsul Nurofen este condiționat sub formă de sirop 100 mg/5 ml sau sub formă de comprimate a 200 mg. Forma de sirop este indicată utilizării pediatrice permițând

o adaptare a dozelor în funcție de vârstă, ca și faptului că este acceptată cu ușurință de copil. Comprimatele de 200 mg sunt indicate la copilul mare, adolescent sau la adult.

Contraindicații

Nu există o experiență suficientă privind utilizarea ibuprofenului la sugari sub 3 - 6 luni sau la copii cu greutate sub 7 kg și de aceea medicamentul va fi evitat la sugari sub 3 luni.

Ibuprofenul este contraindicat în tratamente de durată și cu doze mari la copii sub 2 ani datorită studiilor insuficiente privind acțiunile la aceste vârste. Se va evita administrarea la bolnavi cu ulcer gastro-duodenal sau la cei cu manifestări bronhospastice, astm bronșic manifest sau în antecedente. De asemenea este contraindicat la copiii la care în antecedente acidul acetilsalicilic sau alte AINS au declanșat crize de astm bronșic, rinite sau urticarie, ca și la cei care prezintă tulburări de coagulare sau de hematopoeză.

Precauții: la bolnavi care au în antecedente insuficiență hepatică, renală sau ulcer gastroduodenal.

Reacții adverse

Ibuprofenul este unul dintre AINS, respectiv dintre analgezice-antipiretice cu o toleranță clinică deosebit de bună, în special la copil. Astfel reacțiile de intoleranță digestivă (gastrite, ulcer, hemoragii) caracteristice AINS sunt foarte rare. Într-un studiu efectuat în Anglia pe 1816 copii cu vârste între 2 și 12 ani și pe 495 copii sub 2 ani, incidența reacțiilor adverse a fost sub 1,2% în cazul ibuprofenului față de 1% în cazul unui placebo.

În SUA studii efectuate în 1995 pe un număr de 84000 de copii cu vârste între 6 luni și 12 ani internați pentru reacții adverse importante, incluzând hemoragii gastro-intestinale, insuficiență renală acută sau manifestări anafilactice au arătat că incidența acestora este aceeași în cazul ibuprofenului și a paracetamolului.

Studii clinice comunicate în 1981 ca și raportarea spontană sau studiile postmarketing (1996) au arătat că ibuprofenul prezintă cel mai redus risc de tulburări digestive comparativ cu alte AINS.

Un studiu clinic pe 19000 cazuri a arătat că față de acidul acetilsalicilic reacțiile adverse digestive ale ibuprofenului sunt mult mai reduse:

- Placebo 1/1000 bolnavi
- Ibuprofen 1/800 bolnavi (fără manifestări hemoragice)
- Acid acetilsalicilic 1/40 bolnavi

În afara reacțiilor adverse digestive, mult mai reduse ca importanță față de alte substanțe, mai sunt posibile rareori: tulburări nervoase (amețeli, somnolență, depresie, acufene etc.), excepțional bronhospasm, manifestări de tipul lupusului eritematos, modificări hematologice (trombocitopenie, agranulocitoză, anemie hemolitică) și sindrom Stevens-Johnson.

În general reacțiile adverse sunt relativ rare și lipsite de importanță clinică.

Foarte rar și fără importanță clinică deosebită se pot observa modificări ale unor teste de laborator (creșterea unei sangvine, a transaminazelor și fosfatazei alcaline, scăderea valorilor hemoglobinei și a hematocritului, inhibarea agregării plachetare și alungirea timpului de sângerare).

Interacțiuni medicamentoase

În general ibuprofenul prezintă puține interacțiuni și fără semnificație clinică importantă, fapt care face ca utilizarea sa terapeutică să fie comodă și lipsită de riscuri.

Este posibilă creșterea riscului de reacții adverse digestive a diverselor AINS și în special a acidului acetilsalicilic, în cazul asocierii cu ibuprofen.

Probenecidul și sulfpirazona încetinesc eliminarea ibuprofenului și se poate produce o scădere a efectului uricozuric a sulfpirazonii și a probenecidului.

Este posibilă o reducere a efectului diureticelor și antihipertensivelor, o creștere a concentrației plasmatice a digoxinei și a fenitoinii; o creștere a toxicității baclofenului și a metotrexatului; este necesar un control al litemiei.

Nu există interacțiuni cu anticoagulantele orale, antidiabeticele orale, antihistaminicele H₂.

Supradozare

Un aspect important în utilizarea analgezicelor-antipiretice la copil și mai ales în regim OTC este reprezentat de riscurile accidentelor prin supradozare. Sunt cunoscute intoxicațiile accidentale frecvente în cazul supradozării acestor medicamente. Comparativ cu analgezicele-antipiretice utilizate curent (acid acetilsalicilic, paracetamol) ibuprofenul are cele mai reduse riscuri.

Astfel acidul acetilsalicilic în supradozare determină manifestări importante: grețuri, vărsături, amețeli, tinitus, acidoză, iar efectul letal este determinat de obicei de doze de 3 ori mai mari decât doza zilnică maximă.

Paracetamolul determină în supradozare o intoxicație foarte gravă, care inițial este asimptomatică sau se manifestă prin semne discrete (grețuri, vărsături) care nu alertează pe bolnav sau pe medic și astfel administrarea poate continua. Ulterior fenomene toxice foarte grave pot să apară brusc, constând în necroză hepatică fulminantă (secundar edem cerebral, insuficiență renală) cu prognostic deosebit de sever.

Spre deosebire de aceste aspecte *intoxicația prin supradozare cu ibuprofen* este mult mai puțin gravă. La copii și tineri supradozarea este în majoritate (90%) asimptomatică.

Pentru a ilustra comparativ riscurile intoxicației acute cu acid acetilsalicilic, paracetamol și ibuprofen, prezentăm o statistică efectuată în Anglia la adulți.

Acid acetilsalicilic 30 g (60 tabl. a 500 mg) efect letal;

Paracetamol 13 g (26 tabl. a 500 mg) efect letal;

Ibuprofen 40 g (200 tabl. a 200 mg) fără efect letal.

Concluzii

Avantajele ibuprofenului în terapia pediatrică ca și a utilizării sale în regim OTC (fără prescripție medicală) sunt următoarele:

1. Eficiență mare, în special ca analgezic-antipiretic.
2. Față de paracetamol este mai eficient având:
 - acțiune antiinflamatorie;
 - toxicitate redusă în supradozare.
3. Comparativ cu acidul acetilsalicilic are:
 - efecte adverse digestive foarte reduse ca frecvență și importanță (practic absente);

- toxicitate redusă în supradozare;
- nu determină sindrom Reye;
- interacțiuni lipsite de importanță cu alte medicamente.

4. Dintre cele peste 20 de AINS folosite curent în terapeutică, ibuprofenul prezintă cele mai mici riscuri în supradozare.

5. Datorită acestor caracteristici, ibuprofenul reprezintă o medicație analgezică-antipiretică de elecție la copil, depășind ca eficiență și siguranță analgezicele-antipiretice uzuale (paracetamol, acid acetilsalicilic).

6. Ca AINS, deși mai puțin activ față de indometacină, are totuși o valoare terapeutică importantă în numeroase cazuri. La copil, mai ales în poliartrita juvenilă are avantajele unei toleranțe clinice mult superioare.

7. Utilizarea sa în regim OTC are avantajul că nu determină efecte adverse importante și mai ales că intoxicațiile accidentale au o evoluție mult mai puțin gravă comparativ cu alte analgezice-antipiretice.

BIBLIOGRAFIE

1. Bertin L., d'Athis P., Lasfargues G. et al.: J. Pediatr. 1991; 119 (5): 811 - 4
2. Bidlingmaier A., Hammermeier A., Nagyivany P., Pabst G., Waitzinger J.: Gastrointestinal blood loss induced by three different non-steroidal anti-inflammatory drugs, 1995; *Arzneim Forsch* 45, 491 - 493
3. Giannini et al.: J. Paediatr. 1990; 117: 645 - 52
4. Halpern S.M., Fitzpatrick R., Volans G.N.: Ibuprofen toxicity. A review of adverse reactions and overdose. *Adverse Drug reaction Toxicol Review* 12 (2) 107 - 128, 1993, Oxford University Press.
5. Kobal G., Hummel C., Gruber M., Geisslinger G., Hummel T.: Dose - related effects of ibuprofen on pain-related potentials. *Bul. J. Clin. Pharmaceutic* 37, 445 - 452, 1994
6. Lesko S.M. and Mitchell A.A.: JAMA, 1995; 273: (12): 929 - 33
7. McCarroll K.A., Korn S.H. and Larouene S.J.: Am. Soc. Clin. Pharmacol. Ther., 1997
8. McIntyre J. and Hull D.: Arch Dis. Childhood, 1996; 74: 164 - 7
9. Moore P.A., Acs G., Hargraves J.A. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 1985; 23: 573 - 7
10. Rainsford K.D., Roberts S.C., Brown S.: Ibuprofen and paracetamol: relative safety in non-prescription dosages. *J. Pharm. Pharmacol.* 49, 345 - 376, 1997
11. Schachtel B.P., Thoden W.R.: Headache, 1998; 28: 471 - 4
12. Schachtel B.P., Thoden W.R.: Pediatr - Res. 29 (4 part 2) 1991; 124 a
13. Schachtel B.P., Thoden W.R.: Clin. Pharmacol. Ther. 1993; 53: 593 - 601
14. Silder J., Frey B., Barlocher K. Br.: J. clin. pract. 1990; 44 (Suppl 70); 22 - 5
15. Troullos E., Hargreaves K.M., Dionne R.A.: Clin. Pharmacol. Ther. 1997; 62: 74 - 81
16. Walson P.D., Galletta G., Braden N.J. et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 1989, 46: 9 - 17
17. Wilson J.T., Brown R.D., Kearns G.L. et al.: J. Pediatr. 1991; 119: 803 - 11