

Dożylny ibuprofen – nowość na polskim rynku farmaceutycznym

Marta Lewandowska¹, Katarzyna Dettlaff²

¹ Studenckie Koło Naukowe „Analiza Leków i Kosmetyków” przy Katedrze i Zakładzie Chemii Farmaceutycznej UMP, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

² Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Katarzyna Dettlaff, Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780, Poznań, Polska; e-mail: dettlaff@ump.edu.pl

Źródła finansowania

Praca została przygotowana w ramach projektu Studenckich Badań Naukowych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (grant SBN nr 41 25/2020).

Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2020.08.31

Zaakceptowano: 2020.10.03

Opublikowano on-line: 2020.10.21

DOI

10.32383/farmpol/128106

ORCID


Marta Lewandowska (ORCID id: 0000-0001-6269-8617)

Katarzyna Dettlaff (ORCID id: 0000-0002-5986-7544)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC 

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Intravenous ibuprofen – a novelty on the Polish pharmaceutical market

Ibuprofen, one of the most popular non-steroidal anti-inflammatory drugs in the world, went to treatment over 50 years ago. The drug is present in medicine in a wide range of doses and numerous drug forms for oral, rectal, and external administration. As this compound is characterized by high lipophilicity, obtaining a stable aqueous solution was a challenge for technologists. The intravenous form of ibuprofen has only been available on the Polish pharmaceutical market for a year; these are infusion solutions in two doses: 400 mg/100 mL and 600 mg/100 mL containing arginine as an excipient.

There are many reports in the available literature on decreasing rate of fever after intravenous ibuprofen administration and its effectiveness in the treatment of postoperative pain in children and adults. The benefit of the analgesic use of ibuprofen is to reduce the doses of tramadol, morphine, or fentanyl. In addition to these applications, the drug is used in the pharmacological treatment of patent ductus arteriosus. In this case, its effectiveness is the same as that of indomethacin with a better safety profile.

It should be noted that the pharmacokinetics of the compound after intravenous administration is influenced by the infusion time and the general condition of the patient. Because ibuprofen is metabolized by cytochrome P450 2C9, it interacts with rifampicin, carbamazepine, clopidogrel, azole antifungals, and selective serotonin reuptake inhibitors antidepressants.

Although ibuprofen lysine intravenous solutions have proven compatibility with other intravenous medications, there is no information on the compatibility of ibuprofen arginine formulations, so these pharmaceutical preparations cannot be combined with others in a single infusion. Currently, the intravenous form of ibuprofen registered in Poland is indicated only for the treatment of pain in adults. The results of numerous scientific studies still allow us to hope for new directions of ibuprofen application in the future.

Keywords: Ibuprofen, infusion, compatibility, NSAID, intravenous drug.

© Farm Pol, 2020, 76(8): 485–492

Ibuprofen w leczeniu

Ibuprofen został zsyntetyzowany w laboratorium firmy farmaceutycznej Boots Company i wprowadzony do leczenia w lutym 1969 r. [1, 2], w roku 1983 uzyskał status leku OTC w Wielkiej

Brytanii, a rok później w Stanach Zjednoczonych, przez co zyskał ogromną popularność [2]. Od tego czasu jest na rynku farmaceutycznym większości krajów świata w postaciach doustnych: tabletki, kapsułki i granulaty (100–800 mg) oraz syropy i zawiesiny (100 mg/5 ml i 200 mg/5 ml). Jest też powszechnie stosowany w postaci czopków doodbytniczych (50–125 mg) oraz w preparatach do stosowania zewnętrznego w postaci żeli i kremów (5–10% w/w), plastrów (200 mg) oraz sprayów (5% w/w).

Większość wyżej wymienionych produktów jest dostępnych w Polsce w szerokim zakresie dawek (**rycina 1**) [3].

Powstały także leki złożone zawierające oprócz ibuprofenu inne substancje czynne wzmacniające działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe leku lub zawierające dodatkowo substancje o działaniu zmniejszającym stan zapalny śluzówki nosa. Dzięki temu produkty te mają szersze działanie znoszące objawy przeziębienia. Złożone preparaty ibuprofenu do użytku zewnętrznego zawierają mentol o działaniu miejscowo znieczulającym i powodującym przekrwienie tkanek lub heparynoid o działaniu przeciwzapalnym i przeciwobrzętkowym (**rycina 2**) [3].

Lipofilowe właściwości ibuprofenu były utrudnieniem w opracowaniu formy doustnej tego leku [4]. W roku 2004 wprowadzono do leczenia lek, zawierający ibuprofen w postaci soli sodowej (5,53 mg soli sodowej ibuprofenu/ml = 5 mg ibuprofenu/ml, iniekcje 2 ml) [5], a w roku 2006 preparat zawierający lizynian ibuprofenu (17,1 mg lizynianu ibuprofenu/ml = 10 mg ibuprofenu/ml, iniekcje 2 ml) [5]. Dla obu tych leków jedynym wskazaniem było zamykanie PDA (ang. patent ductus arteriosus; przetrwały przewód tętniczy, otwarty przewód Botalla) u wcześniaków [4–6]. Dopiero w roku 2009 wprowadzono do leczenia opracowane w firmie Cumberland Pharmaceuticals iniekcje, które zostały zarejestrowane jako lek przeciwbólowy i przeciwgorączkowy [4]. Preparat ten zawiera ibuprofen wraz z arginina w stosunku molowym 0,92 do 1,00. Zarejestrowany został w formie koncentratu o stężeniu 100 mg ibuprofenu/ml (objętości 4 i 8 ml) oraz jako roztwór do wlewu RTU (ang. ready to use; gotowy do użycia), zawierający 800 mg ibuprofenu w 200 ml.

Pierwszą doustną formą ibuprofenu w Polsce (i jak na razie jedyną) zarejestrowaną

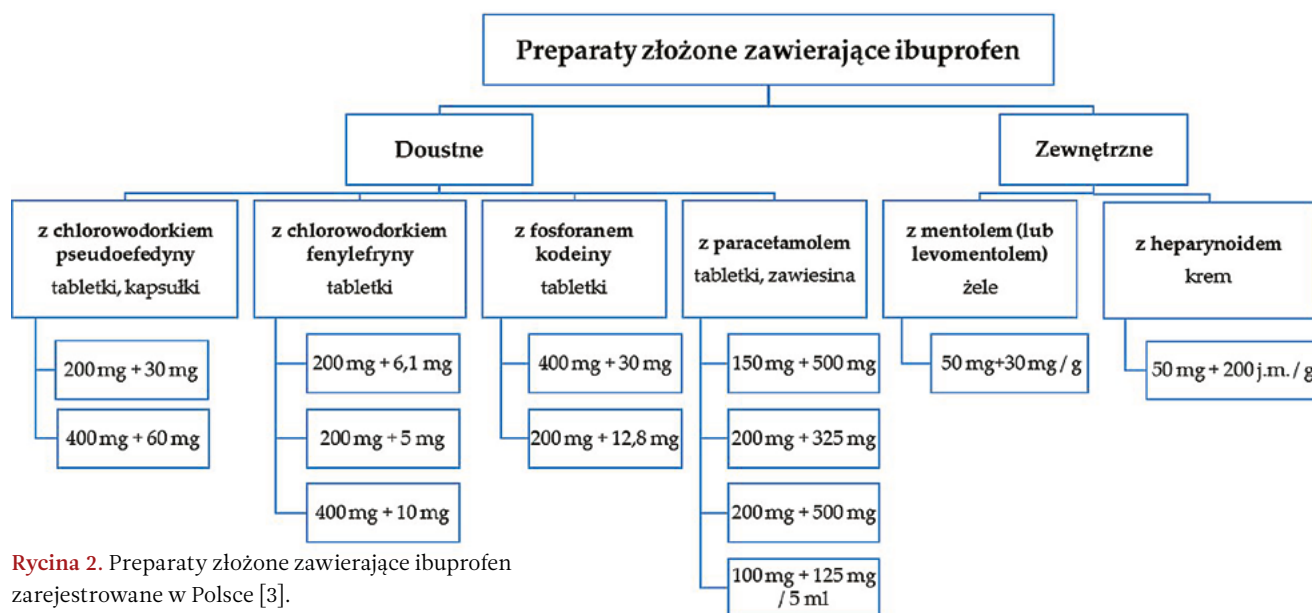
w marcu 2019 r. jest ibuprofen roztwór do infuzji, lek RTU w dwóch dawkach: 400 mg/100 ml i 600 mg/100 ml. Dla zwiększenia rozpuszczalności ibuprofenu substancją pomocniczą w tych produktach jest także arginina [7, 8]. Wskazaniem do stosowania tych preparatów jest krótkotrwałe leczenie objawowe ostrego bólu o umiarkowanym nasileniu. Jest to uzasadnione klinicznie w sytuacjach, w których nie jest możliwe wykorzystanie innych dróg podawania. Wyżej wymienione roztwory do wstrzykiwań zarejestrowane są do stosowania wyłącznie u dorosłych pacjentów [8].

Działanie

Mechanizm działania ibuprofenu polega na nie-selektywnym, odwracalnym hamowaniu aktywności cyklooksygenazy-2 oraz cyklooksygenazy-1. Skutkuje to zmniejszeniem przekształcania kwasu arachidonowego do prostaglandyn, tromboksanu i prostacykliny [9, 4]. Właściwości przeciwzapalne ibuprofenu wynikają z hamowania syntezy PGI₂ oraz PGE₂, które są czynnikami prozapalnymi, wzmagają powstawanie obrzęków, zwiększają przepuszczalność naczyń i sprzyjają infiltracji leukocytów. Zmniejszają one również próg stymulacji nocycceptorów, stąd ich hamowanie warunkuje działanie przeciwbólowe ibuprofenu. Hamowanie syntezy PGE₂ wiąże się z działaniem przeciwgorączkowym, ponieważ jest to główny mediator powstawania gorączki.

Hamowanie cyklooksygenazy-1 i cyklooksygenazy-2 może prowadzić do wystąpienia objawów żołądkowo-jelitowych, nerkowych oraz hematologicznych, które są charakterystyczne dla stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych [10, 11]. Inhibicja cyklooksygenazy-1, prowadząca do zmniejszenia produkcji tromboksanu A₂, wpływa na zmniejszenie agregacji płytek krwi i zaburza w ten sposób proces krzepnięcia [9]. Aktywność niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) na płytki krwi jest jednak tymczasowa i odwracalna [11]. Częste skutki uboczne występujące po iniekcji ibuprofenu to: wzdęcia, mdłości, nieprawidłowy oddech, hiperglikemia, a także ból w miejscu infuzji [12].

Ibuprofen to kwas (RS)-2-[4-(2-metylopropylo)fenylo]propanowy, zawiera w cząsteczce chiralny atom węgla w pozycji α łańcucha propionowego i występuje w formie dwóch enancjomerów (**rycina 3**). Opisane powyżej działanie dotyczy formy S(+)-ibuprofenu, enancjomer R(-)-ibuprofenu nie powoduje hamowania cyklooksygenazy. Jednakże w organizmie człowieka występuje enzym epimeraza 2-arylopropionilo-CoA przekształcający w 50–65% enancjomer R(-) do aktywnej formy S(+)[13, 14].



Rycina 2. Preparaty złożone zawierające ibuprofen zarejestrowane w Polsce [3].

Figure 2. Combined preparations containing ibuprofen registered in Poland [3].

Gorączka w przebiegu chorób wirusowych

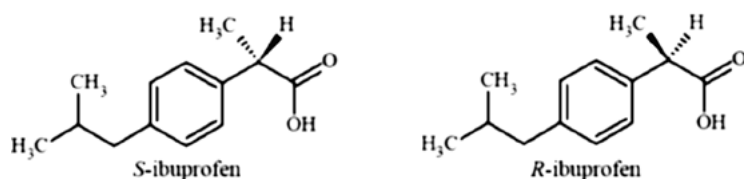
Chociaż ospa wietrzna u dzieci jest leczona najczęściej ambulatoryjnie lekami doustnymi, warto zwrócić uwagę na kontrowersje związane z podawaniem ibuprofenu w przebiegu tej choroby. Najczęstszymi obawami przed stosowaniem ibuprofenu było zwiększone ryzyko występowania powikłań, takich jak: zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, infekcje tkanek miękkich [21-25].

W badaniach Lesko i wsp. rozpatrywano związek podawania ibuprofenu w przebiegu ospy (u 224 pacjentów do 19 roku życia) a częstotliwością infekcji spowodowanej bakteriami *Streptococcus* grupy A, w tym martwiczych zakażeń tkanek miękkich [21]. Nie stwierdzono korelacji między zażywaniem NLPZ a występowaniem martwiczych zakażeń tkanek miękkich, lecz autorzy zauważyli większe prawdopodobieństwo infekcji paciorkowcem w grupie zażywającej ibuprofen. Badacze zauważyli także, że powikłania najczęściej dotyczyły grupy pacjentów otrzymujących naprzemiennie paracetamol i ibuprofen, co wskazuje na ciężki przebieg infekcji wirusowej, czyli powodem powikłań może być ciężkość zakażenia pierwotnego, a nie zastosowany ibuprofen.

W brytyjskim badaniu retrospektywnym obejmującym ponad 140 tysięcy pacjentów chorujących na ospę i ponad 108 tysięcy pacjentów chorujących na półpasiec w latach 1994-2005 stwierdzono, że przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych zwiększało ryzyko ciężkich powikłań związanych z infekcjami skóry i tkanek miękkich. Efekt ten jest tłumaczony upośledzeniem funkcji neutrofilii obojętnochłonnych [22]. Ze względu na ryzyko powikłań zaleca się wybór paracetamolu w leczeniu gorączki u pacjentów przechodzących ospę [23-24].

Europejska Agencja Leków wydała ostrzeżenie że ibuprofen (i ketoprofen) może maskować objawy infekcji bakteryjnej w przebiegu ospy wietrznej, a w konsekwencji opóźnić rozpoznanie i leczenie, a przez to powodować zwiększenie ryzyka powikłań takich jak zapalenie płuc i zakażenia tkanek miękkich [25].

Dyskusja dotycząca podawania ibuprofenu w przebiegu COVID-19 poruszyła cały medyczny świat na początku 2020 r. Ponieważ stwierdzono, że receptor enzymu konwertującego angiotensynę 2 jest odpowiedzialny za wnikanie wirusa SARS-CoV-2 do komórki gospodarza [26], w publikacji Fang i wsp. wysnuto hipotezę o potencjalnym wpływie niektórych leków na przebieg tej infekcji [27]. Obawy dotyczyły inhibitorów konwertazy angiotensyny, blokerów receptora angiotensynowego, tiazolidynodionów o działaniu przeciwcukrzycowym oraz ibuprofenu. Sugerowano, że podawanie ibuprofenu może powodować cięższy przebieg COVID-19. Jednakże 18 marca 2020 r. Światowa Organizacja Zdrowia, Europejska Agencja Leków oraz



Rycina 3. Enancjomery ibuprofenu.

Figure 3. Enantiomers of ibuprofen.

inne organizacje wydały oświadczenia, w których podkreśliły, że nie istnieją dowody na pogorszenie stanu pacjentów zażywających ibuprofen w przebiegu COVID-19 [28].

Kilka miesięcy później ukazała się publikacja badaczy z Argentyny, którzy na podstawie wstępnych badań *in vitro* wysunuli hipotezę, że hipertoniczny roztwór ibuprofenu sodowego do nebulizacji ma działanie przeciwbakteryjne (przeciw MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*) oraz przeciwwirusowe i może być skuteczny przeciwko SARS-CoV-2 [29]. Jednakże potrzeba dalszych badań, aby zweryfikować to doniesienie.

Farmakologiczne zamykanie pda

Ibuprofen stosowany jest także w farmakologicznym leczeniu przetrwałego przewodu Botalla. Przewód ten jest istotnym elementem krążenia płodowego, a po porodzie ulega zamknięciu, przekształcając się w więzadło tętnicze. Jednakże w przypadku wcześniaków utrzymujący się przepływ lewo-prawy przez przewód tętniczy może prowadzić do istotnych zmian hemodynamicznych [30]. Przetrwwały przewód Botalla zamykany jest farmakologicznie lub chirurgicznie. W przypadku zamykania farmakologicznego stosowane są inhibitory cyklooksigenazy, enzymu niezbędnego do syntezy prostaglandyn, ponieważ drożność przewodu tętniczego w okresie płodowym utrzymywana jest głównie dzięki wysokiemu stężeniu prostaglandyny E_2 , na działanie której ściana przewodu jest szczególnie wrażliwa. Pierwszym inhibitorem cyklooksigenazy stosowanym w tym celu była indometacyna, później włączono ibuprofen, który wykazuje taką samą skuteczność w farmakologicznym zamykaniu PDA (60–90%), a ma mniej działań niepożądanych [30–32]. Od roku 2004 możliwe jest podawanie ibuprofenu wcześniakom dożylnie [5], schemat dawkowania zarówno przy podaniu doustnym, jak i dożylnym jest następujący: pierwsza dawka 10 mg/kg, następne dawki 5 mg/kg po 24 i 48 godzinach [31, 32].

Farmakokinetyka

W badaniach mających na celu określenie parametrów farmakokinetycznych ibuprofenu podawanego dożylnie wybierano różne czasy infuzji: 5–7 min, 30 min i 60 min dla dawek 400 mg i 800 mg [12, 33]. Stężenie maksymalne we krwi (C_{max}) zmniejszało się wraz ze zwiększaniem czasu infuzji, najwyższe stężenie maksymalne było osiągnięte przy 5–7-minutowym czasie infuzji i wynosiło około 120 $\mu\text{g/ml}$ dla dawki 800 mg oraz około 60 $\mu\text{g/ml}$ dla dawki 400 mg. Osiągane stężenia były około dwukrotnie wyższe niż w przypadku

podania doustnego tej samej dawki. Natomiast przy wlewie 60-minutowym, C_{max} było tylko nieznacznie wyższe niż po podaniu tabletki. Czas t_{max} był zbliżony do czasu infuzji, czyli w przypadku wlewów 5–7-minutowych t_{max} wynosił 6,6 min dla dawki 800 mg, 6,0 min dla dawki 400 mg i wydłużał się wraz ze wzrostem czasu infuzji do 60 min, przy infuzji trwającej 60 min (bez względu na dawkę). Dla porównania czas t_{max} po podaniu doustnym ibuprofenu wynosi około 1,5 h [4, 33].

Producent roztworów do infuzji z ibuprofenem zaleca podawanie dawki leku 400 mg, jak i 600 mg w infuzji trwającej 30 min [8].

Farmakokinetyka ibuprofenu zmienia się w zależności od stopnia zaawansowania choroby. Wykazano, że parametry C_{max} i AUC dla wszystkich dawek były niższe w grupie pacjentów krytycznie chorych w porównaniu z pacjentami niebędącymi w stanie krytycznym, co prawdopodobnie jest spowodowane większą objętością dystrybucji tego leku u pacjentów krytycznie chorych [33].

Ibuprofen jest eliminowany głównie na drodze metabolizmu wątrobowego przez cytochromy p450 2C9 i 2C8. U dorosłych względna eliminacja i klirens dwóch enancjomerów ibuprofenu są podobne, pomimo jednokierunkowej konwersji chiralnej, co jest spowodowane ich bardzo szybkim metabolizmem. Ibuprofen ulega również sprzężeniu z kwasem glukuronowym z wytworzeniem acyloglukuronidów (proces ten stanowi około 1/5 całkowitego metabolizmu leku). Lek ten w niezmienionej formie wydalany jest przez nerki jedynie w 10–15% w wyniku filtracji kłębuszkowej [14].

Wszystkie te procesy występują u osób dorosłych, ale ibuprofen w postaci dożylniej jest także podawany wcześniakom o masie ciała pomiędzy 500 g a 1500 g, urodzonych nie później niż do 32 tygodnia ciąży (farmakologiczne zamykanie PDA). W przypadku tych pacjentów mechanizmy rozkładu i eliminacji leku nie są jeszcze w pełni wykształcone, w związku z czym należy uwzględnić ten fakt podczas monitorowania dawki i odpowiedzi na leczenie [34].

Interakcje

Przy stosowaniu ibuprofenu w polipragmazji należy pamiętać o możliwych interakcjach. Wiele z nich wynika z faktu, że ibuprofen należy do leków metabolizowanych przez izoformę 2C9 cytochromu P450 [9, 35–36]. Enzym ten indukuje rifampicyna, karbamazepina i fenobarbital, czyli wspólne podawanie ibuprofenu z tymi lekami spowoduje znacznie szybszą eliminację ibuprofenu i brak efektywnego leczenia [35–37]. Odwrotna sytuacja będzie podczas podawania ibuprofenu wraz z inhibitorami enzymu CYP2C9, takimi jak: amiodaron,

klopidogrel, flukonazol, worykonazol, metronidazol, izoniazyd, rytonawir, trimetoprym, fenytoina, sertalina. Wtedy działanie ibuprofenu będzie dłuższe, stężenie we krwi może być wyższe od terapeutycznego i nasilą się objawy niepożądane [36, 38].

Interakcje ibuprofenu z lekami przeciwdepresyjnymi z grupy SSRI (ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*; inhibitor zwrotnego wychwytu serotoniny) mają bardziej złożony charakter, wynikający nie tylko z inhibicji CYP2C9 przez te leki, ale także wspólne hamowanie agregacji płytek przez różne mechanizmy, a także nasilanie krwawień przez SSRI na drodze niezależnych działań, związanych np. ze zwiększaniem wydzielania kwasu solnego [37, 39]. Stwierdzono także, że ibuprofen poprzez obniżenie syntezy prostaglandyn spowalnia nerkowe wydalanie soli litu [37, 40]. Podobny jest mechanizm interakcji z metotreksatem, który może skutkować kumulacją tego antymetabolitu i nasileniem działań toksycznych związanych z niszczeniem szpiku kostnego [37, 41].

Wspólne podawanie ibuprofenu wraz z innymi NLPZ sumuje ich działania niepożądane, takie jak ryzyko owrzodzeń przewodu pokarmowego i krwawienia z przewodu pokarmowego [37]. Ponadto udowodniono, że jednorazowa dawka ibuprofenu podana na 2 godziny przed kwasem acetylosalicylowym (ASA) w dawce 81 mg istotnie obniża kardioprotekcyjny efekt ASA. Ibuprofen blokuje odwracalnie płytkową cyklooksygenazę-1, podczas gdy ASA – nieodwracalnie. Podanie ibuprofenu przed ASA hamuje jego dostęp do miejsca receptorowego, uniemożliwiając wywołanie efektu terapeutycznego [42–44].

Należy także pamiętać, że wspólne podawanie ibuprofenu i preparatów zawierających wyciąg z liści miłorzębu japońskiego (łac. *Ginkgo biloba folium*) zwiększa ryzyko krwawień mózgowych [45], a spożywanie alkoholu podczas terapii ibuprofenem zwiększa ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego [46].

Kompatybilność z innymi lekami

Dożylne preparaty z lizynianem ibuprofenu były przedmiotem badań trwałości i kompatybilności z różnymi rozpuszczalnikami i lekami dożylnymi [47–49]. Volonté i wsp. opublikowali wyniki 15-dniowych obserwacji roztworów lizynianu ibuprofenu w wodzie do wstrzykiwań, 0,9% roztworze chlorku sodu i 5% roztworze glukozy. Wykazali, że takie roztwory ibuprofenu można przechowywać przez dwa tygodnie w temperaturze pokojowej, lecz są trwalsze, gdy chroni się je przed światłem [47]. Holt i wsp. zbadali kompatybilność preparatu NeoProfen z 37 roztworami leków w celu określenia, z którymi lekami można podawać jednocześnie ten

roztwór ibuprofenu przez łącznik Y. Kompatybilne okazały się wybrane roztwory ceftazydymu, epinefryny, furosemidu, heparyny, insuliny, siarczanu morfiny, fenobarbitalu, chlorku potasu i wodorowęglanu sodu [48]. Garcia i wsp. wykazali także możliwość wspólnej podaży NeoProfenu rozcieńzonego 0,9% roztworem chlorku sodu do stężenia 1,25 mg/ml przez łącznik Y z trzema mieszaninami do żywienia pozajelitowego noworodków i wcześniaków stosowanymi w Australii i Nowej Zelandii oraz z emulsją tłuszczową SMOFLipid wraz z witaminami [49].

Wyników trwałości i kompatybilności preparatów lizynianu ibuprofenu nie można odnosić do innych dożylnych preparatów ibuprofenu (np. zawierających argininę), gdyż każdy związek pomocniczy oraz pH preparatów wpływa na rozpuszczalność i wzajemne oddziaływania leków [50]. Dlatego też dożylnych preparatów ibuprofenu 400 mg/100 ml i 600 mg/100 ml dostępnych w Polsce (oraz 24 innych krajach Europy) nie można łączyć z innymi lekami, z uwagi na brak badań kompatybilności [8].

Podsumowanie

Ibuprofen jest jednym z najpopularniejszych leków przeciwbólowych, przeciwgorączkowych i przeciwzapalnych, dostępnym bez recepty w ponad 80 krajach świata, o stosunkowo niskim ryzyku wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, sercowo-naczyniowego, nerek oraz wątroby [51, 52].

Chociaż ibuprofen jest w leczeniu przez ponad pół wieku, wciąż powstają publikacje naukowe na temat nowych postaci tego leku (w tym zawierających nanocząstki) [29, 53] oraz dotyczące poszukiwań jego nowych zastosowań [54–70].

Stwierdzono, że wysokie dawki ibuprofenu spowalniają niszczenie płuc w przebiegu mukowiscydozy u dzieci poprzez wpływ na funkcjonowanie mikrotubul w komórkach [55, 56]. Są także doniesienia o neuroprotekcyjnym działaniu ibuprofenu, które może mieć zastosowanie w leczeniu choroby Parkinsona [57] oraz Alzheimerza [58, 59]. Szczególnie obiecujące wydają się badania związane z leczeniem nowotworów. Udowodniono, że ibuprofen przyczynia się do zahamowania wzrostu nowotworów nie tylko dzięki zahamowaniu aktywności cyklooksygenazy-2 i modyfikację histonów [60], ale także poprzez PPAR (ang. *peroxisome proliferator-activated receptors*; receptory aktywne przez proliferatory peroksysomów) z zahamowaniem aktywności białek NFκB i β-kateniny [53]. Obecnie prowadzone są badania nad skutecznością działania chemoprewencyjnego ibuprofenu

w nowotworach piersi [61, 62], głowy i szyi [63], żołądka [64, 65] i jelita grubego [66, 67], pęcherza moczowego [68], szyjki macicy [69] oraz raka wątrobowokomórkowego [70].

Nowa, wprowadzona w Polsce w 2019 r. dożylna postać ibuprofenu w dawkach 400 mg/100 ml i 600 mg/100 ml jest obecnie zarejestrowana jedynie jako lek przeciwbólowy dla dorosłych, lecz nie można wykluczyć, że w przyszłości wskazania te mogą być rozszerzone.

Piśmiennictwo

- Halford GM, Lordkipanidze M, Watson SP. 50th anniversary of the discovery of ibuprofen: an interview with Dr Stewart Adams. *Plataleats*. 2012; 23: 415–422.
- Rainsford KD. Ibuprofen: A critical bibliographic review. Taylor & Francis e-Library, 2005.
- http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/. Dostęp 11.02.2020.
- Bookstaver PB, Miller AD, Rudisill CN, Norris LB. Intravenous ibuprofen: the first injectable product for the treatment of pain and fever. *J. Pain. Res.* 2010; 3: 67–79.
- Fortun MC. Intravenous ibuprofen: State of registration. W: Obladen M, Koehne P.: Interventions for persisting ductus arteriosus in the preterm infant. Springer Science & Business Media, 2005.
- Poon G. Ibuprofen lysine (NeoProfen) for the treatment of patent ductus arteriosus. *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.)*. 2007; 20: 83–85.
- Nowe rejestracje PL marzec 2019. *Aptekarz Polski* 2019; 152: 75–82.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Ibuprofen B. Braun 600 mg/ml Dostępne w internecie <https://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.aspx?type=36428-c>. Dostęp 14.07.2020.
- Mazaleuskaya LL, Theen KN, Gong L, Thorn CF, FitzGerald GA, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: ibuprofen pathways. *Pharmacogenet Genomics*. 2015; 25: 96–106.
- Koh W, Nguyen KP, Jahr JS. Intravenous non-opioid analgesia for peri- and postoperative pain management: a scientific review of intravenous acetaminophen and ibuprofen. *Korean J. Anesthesiol.* 2015; 68: 3–12.
- Bookstaver B, Miller AD, Rudisill C, Norris L. Intravenous ibuprofen: the first injectable product for the treatment of pain and fever. *J. Pain Res.* 2010; 3: 67–79.
- Bergese SD, Candiotti K, Ayad SS, Soghomonyan S, Gan TJ. The shortened infusion time of intravenous ibuprofen part 1: a multicenter, open-label, surveillance trial to evaluate safety and efficacy. *Clin. Ther.* 2015; 37: 360–367.
- Evans AM. Comparative pharmacology of S(+)-ibuprofen and (R)-ibuprofen. *Clin. Rheumatol.* 2001; 20: 9–14.
- Reichel C, Bruggler R, Bang H, Geisslinger G, Brune K. Molecular cloning and expression of a 2-arylpropionyl-coenzyme A epimerase: a key enzyme in the inversion metabolism of ibuprofen. *Pharmacol.* 1997; 51: 576–582.
- Singla N, Rock A, Pavliv L. A multi-center, randomized, double-blind placebo-controlled trial of intravenous-ibuprofen for treatment of pain in post-operative orthopedic adult patients. *Pain Med.* 2010; 11: 1284–1293.
- Kroll PB, Meadows L, Rock A, Pavliv L. A multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled trial of intravenous ibuprofen (IV-ibuprofen) in the management of postoperative pain following abdominal hysterectomy. *Pain Pract.* 2011; 11: 23–32.
- Liu X, Wang X, Zhao W, Wei L, Zhang P, Han F. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of acute postoperative pain treatment using opioid analgesics with intravenous ibuprofen after radical cervical cancer surgery. *Sci. Rep.* 2018; 8: 10161.
- Shrestha A, Huang D. Intravenous ibuprofen as an adjunct in acute postoperative pain: A review. *JSAN.* 2015; 2: 21–24.
- Moss JR, Watcha MF, Bendel LP, McCarthy DL, Witham SL, Glover CD. A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled, single dose trial of the safety and efficacy of intravenous ibuprofen for treatment of pain in pediatric patients undergoing tonsillectomy. *Paediatr. Anaesth.* 2017; 24: 483–489.
- Scott LJ. Intravenous ibuprofen: in adults for pain and fever. *Drugs.* 2012; 72: 1099–1109.
- Lesko SM, O'Brien KL, Schwartz B, Vezina R, Mitchell AA. Invasive group A streptococcal infection and nonsteroidal antiinflammatory drug use among children with primary varicella. *Pediatrics.* 2001; 107: 1108–1115.
- Mikaeloff Y, Kezouh A, Suissa S. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of severe skin and soft tissue complications in patients with varicella or zoster disease. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 65: 203–209.
- Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, Pavia AT, Allen D, Mason EO, Kaplan S, Carroll KC, Daly JA, Christenson JC, Samore M.H. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34: 434–440.
- de Martino M, Chiarugi A, Boner A, Montini G, De' Angelis GL. Working towards an appropriate use of ibuprofen in children: An evidence-based appraisal. *Drugs.* 2017; 77: 1295–1311.
- Durand L, Sachs P, Lemaitre C, Lorrot M, Bassechila J, Bourdon O, Prot-Labarthe S. NSAIDs in paediatrics: caution with varicella! *Int. J. Clin. Pharm.* 2015; 37: 975–977.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181: 271–280.e8.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir. Med.* 2020; 8: e21.
- Updated: WHO now doesn't recommend avoiding ibuprofen for COVID-19 symptoms. Dostępny w internecie <https://www.sciencerecommendations.com/whorecommends-to-avoid-taking-ibuprofen-for-covid-19-symptoms>. Dostęp 20.05.2020.
- Porta DJ, Alasino RV, Muñoz SE, Beltramo DM. Ibuprofen, a traditional drug that may impact the course of COVID-19 new effective formulation in nebulizable solution. *Med. Hypotheses.* 2020; 144: 110079.
- Gałązka A. Znaczenie przewodu tętniczego w krążeniu płodu i noworodka ze szczególnym uwzględnieniem przewodozależnych wad serca. *Forum Med. Rodz.* 2009; 3: 117–123.
- Pai VB, Sakadjian A, Puthoff TD. Ibuprofen lysine for the prevention and treatment of patent ductus arteriosus. *Pharmacotherapy.* 2008; 28: 1162–1182.
- Neumann R, Schulzke SM, Bühner C. Oral ibuprofen versus intravenous ibuprofen or intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology.* 2012; 102: 9–15.
- Smith HS, Voss B. Pharmacokinetics of intravenous ibuprofen: implications of time of infusion in the treatment of pain and fever. *Drugs.* 2012; 72: 327–337.
- Capparelli EV. Pharmacologic, pharmacodynamic, and pharmacokinetic considerations with intravenous ibuprofen lysine. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 2007; 12: 158–170.
- Manzi S, Shannon M. Drug interactions – A review. *Clin. Pediatr. Emerg. Med.* 2005; 6: 93–102.
- Van Booven D, Marsh S, McLeod H, Carrillo MW, Sangkuhl K, Klein TE, Altman R.B. Cytochrome P450 2C9–CYP2C9. *Pharmacogenet. Genomics.* 2010; 20: 277–281.
- Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2015; 11: 1061–1075.
- Hynninen VV, Olkkola KT, Leino K, Lundgren S, Neuvonen PJ, Rane A, Valtonen M, Vyyryläinen H, Laine K. Effects of the antifungals voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of S-(+)- and R-(-)-ibuprofen. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50: 1967–1972.
- de Jong JCF, van den Berg PB, Tobi H, de Jong-van den Berg LTV. Combined use of SSRIs and NSAIDs increases the risk of gastrointestinal adverse effects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 55: 591–595.
- Finley PR. Drug interactions with lithium: An update. *Clin. Pharmacokinet.* 2016; 55: 925–941.
- Hall JJ, Bolina M, Chatterley T, Jamali, F. Interaction between low-dose methotrexate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, penicillins, and proton pump inhibitors: A narrative review of the literature. *Ann. Pharmacother.* 2017; 51: 163–178.
- Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, Chan KA, Buring JE, Hennekens CH, Gaziano JM. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Circulation.* 2003; 108: 1191–1195.
- MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet.* 2003; 361: 573–574.
- Neumann-Podczaska A, Wiczciorowska-Tobis K, Grześkowiak E. Interakcje lek-lek w geriatricii/Drug-drug interactions in geriatric medicine. *Geriatrics.* 2013; 7: 238–242.

45. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs. An updated systematic review. *Drugs*. 2009; 69: 1777–1798.
46. Chan L, Anderson GD. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with ethanol (alcohol). *Clin. Pharmacokinet*. 2014; 53:1115–1136.
47. Volonté MG, Valora PD, Cingolani A, Ferrara M. Stability of ibuprofen in injection solutions. *Am. J. Health Syst. Pharm*. 2005; 62: 630–633.
48. Holt RJ, Siebert SWK, Krishna A. Physical compatibility of ibuprofen lysine injection with selected drugs during simulated Y-site injection. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther*. 2008; 13: 156–161.
49. Garcia J, Garg A, Song Y, Fotios A, Andersen C, Garg S. Compatibility of intravenous ibuprofen with lipids and parenteral nutrition, for use as a continuous infusion. *PLoS One*. 2018; 13: e0190577.
50. Kohut J, Trissel LA, Leissing NC. Don't ignore details of drug-compatibility reports. *Am. J. Health-Syst. Pharm*. 1996; 53: 2339.
51. Rainsford KD. Ibuprofen: from invention to an OTC therapeutic mainstay. *Int. J. Clin. Pract. Suppl*. 2013; 178: 9–20.
52. Varrassi G, Pergolizzi JV, Dowling P, Paladini A. Ibuprofen safety at the golden anniversary: are all NSAIDs the same? A narrative review. *Adv. Ther*. 2020; 37: 61–82.
53. Irvine J, Afrose A, Islam N. Formulation and delivery strategies of ibuprofen: challenges and opportunities. *Drug Dev. Ind. Pharm*. 2018; 44: 173–183.
54. Jordan P, Gonçalves V, Matos P. A new twist to ibuprofen: alternative action in alternative splicing. *EMJ*. 2019; 4: 64–71.
55. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med*. 1995; 332: 848–854.
56. Rymut SM, Kampman CM, Corey DA, Endres T, Cotton CU, Kelley TJ. Ibuprofen regulation of microtubule dynamics in cystic fibrosis epithelial cells. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol*. 2016; 311: L317–L327.
57. Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, Ascherio A. Use of ibuprofen and risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2011; 76: 863–869.
58. Tabet N, Feldman H. Ibuprofen for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2003; 2: CD004031.
59. Pasqualetti P, Bonomini C, Dal Forno G, Paulon L, Sinforiani E, Marra C, Zanetti O, Rossini PA. A randomized controlled study on effects of ibuprofen on cognitive progression of Alzheimer's disease. *Aging Clin. Exp. Res*. 2009; 21: 102–110.
60. Shen W, Zhang X, Du R, Gao W, Wang J, Bao Y, Yang W, Luo N, Li J. Ibuprofen mediates histone modification to diminish cancer cell stemness properties via a COX2-dependent manner. *Br. J. Cancer*. 2020. doi: 10.1038/s41416-020-0906-7.
61. Pennock ND, Martinson HA, Guo Q, Betts CB, Jindal S, Tsujikawa T, Coussens LM, Borges VF, Schedin P. Ibuprofen supports macrophage differentiation, T cell recruitment, and tumor suppression in a model of postpartum breast cancer. *J. Immunother. Cancer*. 2018; 6: 98.
62. Kehm RD, Hopper JL, John EM, Phillips KA, MacInnis RJ, Dite GS, Milne R., Liao Y, Zeinomar N, Knight JA, Southey MC, Vahdat L, Kornhauser N, Cigler T, Chung WK, Giles GG, McLachlan SA, Friedlander ML, Weideman PC, Glendon G, Nesci S, Andrulis IL, Buys SS., Daly MB, Terry M.B. Regular use of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer risk for women at familial or genetic risk: a cohort study. *Breast Cancer Res*. 2019; 21: 52.
63. Becker C, Wilson JC, Jick SS, Meier CR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of head and neck cancer: A case-control analysis. *Int. J. Cancer*. 2015; 137: 2424–2431.
64. Akrami H, Moradi B, Borzabadi Farahani D, Mehdizadeh K. Ibuprofen reduces cell proliferation through inhibiting Wnt/ β catenin signaling pathway in gastric cancer stem cells. *Cell Biol. Int*. 2018; 42: 949–958.
65. Akrami H, Aminzadeh S, Fallahi H. Inhibitory effect of ibuprofen on tumor survival and angiogenesis in gastric cancer cell. *Tumour Biol*. 2015; 36: 3237–3243.
66. Yao M, Zhou W, Sangha S, Albert A, Chang AJ, Liu TC, Wolfe MM. Effects of nonselective cyclooxygenase inhibition with low-dose ibuprofen on tumor growth, angiogenesis, metastasis, and survival in a mouse model of colorectal cancer. *Clin. Cancer Res*. 2005; 11: 1618–1628.
67. Schack A, Fransgaard T, Klein MF, Gögenur I. Perioperative use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs decreases the risk of recurrence of cancer after colorectal resection: A cohort study based on prospective data. *Ann. Surg. Oncol*. 2019; 26: 3826–3837.
68. Khwaja F, Allen J, Lynch J, Andrews P, Djakiew D. Ibuprofen inhibits survival of bladder cancer cells by induced expression of the p75NTR tumor suppressor protein. *Cancer Res*. 2004; 64: 6207–6213.
69. Liu X, Wang X, Zhao W, Wei L, Zhang P, Han F. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of acute postoperative pain treatment using opioid analgesics with intravenous ibuprofen after radical cervical cancer surgery. *Sci. Rep*. 2018; 8: 10161.
70. Afzal M, Kazmi I, Khan R, Rana P, Kumar V, Al-Abbasi FA, Zamzami MA, Anwar F. Thiamine potentiates chemoprotective effects of ibuprofen in DEN induced hepatic cancer via alteration of oxidative stress and inflammatory mechanism. *Arch. Biochem. Biophys*. 2017; 623–624: 58–63.