

## **NOWE BADANIA NAD DEKSKETOPROFENEM**

**Joanna Kuczyńska<sup>1,2)</sup>, Angelika Pawlak<sup>3)</sup>, Barbara Nieradko-Iwanicka<sup>1)</sup>**

<sup>1)</sup> Katedra i Zakład Higieny i Epidemiologii Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>2)</sup> Szkoła Doktorska Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<sup>3)</sup> Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Higieny i Epidemiologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

### **STRESZCZENIE**

Wstęp. Deksketoprofen (DEX) należy do niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) o działaniu przeciwbólowym, przeciwzapalnym i przeciwgorączkowym. DEX jest enancjomerem ketoprofenu (S+) i działa silniej niż ketoprofen. Jest wysoce skuteczny nawet po podaniu małych dawek. Terapia DEX nie powoduje poważnych skutków ubocznych i jest dobrze tolerowana przez organizm.

Cel. Przegląd miał na celu znalezienie oryginalnych publikacji naukowych na temat DEX opublikowanych w ostatnich latach oraz najnowszych informacji o jego skuteczności terapeutycznej i bezpieczeństwie.

Materiały i metody. W listopadzie 2021 roku przeprowadzono systematyczny przegląd artykułów naukowych opublikowanych nie wcześniej niż w 2015 roku. Wykorzystano materiały z baz danych PubMed, Google Scholar i Medline Complete. Spośród znalezionych publikacji, do analizy wybrano 28 artykułów naukowych.

Wyniki i dyskusja. W ciągu ostatnich lat pojawiło się wiele publikacji na temat DEX. Przeanalizowano artykuły opisujące nowe doniesienia na temat DEX w leczeniu bólu, a także porównujące go z innymi lekami oraz mezoterapią. Dokonano przeglądu najnowszych doniesień o połączeniu DEX z tramadolem i tiokolchikozidem. Opisano nową postać DEX o wydłużonym uwalnianiu i nowe zastosowania terapeutyczne tego leku. Po przeanalizowaniu wszystkich badań stwierdzono, że DEX wykazywał podobną lub skuteczniejszą analgezję w porównaniu z innymi lekami i zmniejszał zapotrzebowanie na leki ratunkowe. Ponadto zauważono, że stosowanie DEX w terapii skojarzonej było znacznie lepsze niż stosowanie go w monoterapii. Udowodniono skuteczność DEX w podnoszeniu progu padaczkowego. Mezoterapia osiągnęła wyższe wyniki w leczeniu objawów bólowych w porównaniu z DEX. Skutki uboczne, które pojawiły się w wyniku stosowania terapii DEX nie zagrażały życiu.

Wnioski. Wyniki przeglądu potwierdzają, że DEX jest bardzo dobrym środkiem przeciwbólowym, silniejszym niż paracetamol i diklofenak. DEX działa podobnie przeciwbólowo jak deksmedetomidyna i lidokaina. DEX w połączeniu z tramadolem lub tiokolchikozidem jest skuteczniejszy niż gdy oba leki są stosowane oddzielnie. Naukowcy pracują nad długodziałającym DEX i poszukują nowych zastosowań tego leku w epilepsji i onkologii.

**Słowa kluczowe:** deksketoprofen, ból, tramadol, niesteroidowe leki przeciwzapalne.

---

### ARTICLE INFO

PolHypRes 2021 Vol. 75 Issue 2 pp. 69 – 86

ISSN: 1734-7009 eISSN: 2084-0535

DOI: 10.2478/phr-2021-0012

Strony: 18, rysunki: 0, tabele: 0

page **www of the periodical:** [www.phr.net.pl](http://www.phr.net.pl)

#### **Publisher**

Polish Hyperbaric Medicine and Technology Society

**Typ artykułu: przeglądowy**

**Termin nadesłania: 08.02.2021 r.**

**Termin zatwierdzenia do druku: 12.03.2021 r.**



## WSTĘP

Dexketoprofen (DEX) należy do niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). To pochodna kwasu propionowego - (S+) enancjomer ketoprofenu (K) o właściwościach przeciwbólowych, przeciwzapalnych i przeciwgorączkowych. Działanie leku opiera się głównie na hamowaniu cyklooksygenazy (COX) [1]. Zastosowanie pojedynczego izomeru K upraszcza farmakokinetykę leku i pozwala na zmniejszenie o 50% jego dawki terapeutycznej, zmniejszając liczbę poważnych skutków ubocznych [2,3].

Działanie przeciwbólowe DEX utrzymuje się przez 4-6 godzin i rozpoczyna się około 30 minut po podaniu. Okres półtrwania (T<sub>1/2</sub>) w fazie eliminacji wynosi 1,65 godz. T<sub>max</sub> - 30 min. Po sprzężeniu z kwasem glukuronowym w wątrobie, DEX jest wydalany głównie przez nerki. Lek nie kumuluje się w organizmie [1,4].

DEX jest dostępny w Polsce w postaci tabletek i granulek do sporządzania roztworu doustnego oraz w postaci roztworu do wstrzykiwań. Jest bardzo skuteczny w leczeniu bólu nocycyptycznego, somatycznego, trzewnego i zapalnego. Stosuje się go w objawowym leczeniu łagodnego do umiarkowanego bólu przewlekłego oraz w leczeniu umiarkowanego do silnego bólu ostrego [1].

Skutki uboczne DEX mogą występować w następujących obszarach: przewód pokarmowy, układ krążenia, układ oddechowy, ośrodkowy układ nerwowy, wątroba, nerki, ucho i błędnik, reakcje ogólnoustrojowe, pogorszenie liczby i funkcji płytek krwi, działanie fotoutczulające na skórę [5]. W 2015 roku Olmez i wsp. opisali zapalenie przełyku spowodowane DEX [6]. Lek może mieć działanie cytostatyczne, cytotoksyczne i genotoksyczne na zdrowe ludzkie limfocyty, w zależności od stężenia i czasu ekspozycji [7]. Kayipmaz i wsp. jako skutek uboczny stosowania DEX opisali ostrą reakcję dystoniczną [8].

W niniejszym opracowaniu autorzy starają się opisać najnowsze informacje o DEX na podstawie literatury medycznej opublikowanej od 2015 roku.

## MATERIAŁY I METODY

Do przeglądu danych literaturowych zastosowano standardowe, aktualne kryteria. Wyszukano artykuły anglojęzyczne w bazie PubMed, Medline Complete, Google Scholar. Bazy przeszukiwano w listopadzie 2021 r. według fraz: „dexketoprofen”, „dexketoprofen and treatment”, „dexketoprofen and tramadol”. Znaleziono ponad 700 wyników. Następnie zapoznano się z 388 artykułami opublikowanymi w okresie od 2015 r. do listopada 2021 r. Po przejrzaniu abstraktów, do przeglądu systematycznego wybrano 28 artykułów.

## WYNIKI I DISKUSJA

Piirainen A. i wsp. przeprowadzili podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne mające na celu ustalenie skutecznej dawki DEX w uśmierzaniu bólu, a także ustalenie jego wpływu na oszczędność stosowania oksykodonu u pacjentów poddanych cholecystektomii laparoskopowej (LCC) [9]. W badaniu wzięło udział 22 pacjentów w wieku 18-65 lat poddanych zabiegowi LCC, którym podczas indukcji znieczulenia podano 0,2 mg/kg oksykodonu.

Następnie podzielono ich losowo na dwie grupy. 10 pacjentów otrzymało dożylnie DEX w dawce 10 mg, a 12 w dawce 50 mg. Ból oceniano co 10 minut przy pomocy numerycznej skali oceny (NRS), a następnie gdy wynik w stanie spoczynku wynosił  $\geq 3/10$  lub  $\geq 5/10$  w trakcie uciskania rany, pobierano próbkę osocza w celu określenia minimalnego stężenia efektywnego (MEC) oksykodonu. Wyniki były podobne w obu grupach.

W grupie osób przyjmujących 10 mg DEX mediana wynosiła 60 ng/ml, a w grupie 50 mg mediana wynosiła 52 ng/ml. Następnie, w zależności od masy ciała i wzrostu, pacjentom podawano dożylnie 2 lub 3 mg oksykodonu co 10 minut, do momentu gdy NRS w spoczynku wynosiła  $< 3/10$ , a w przypadku ucisku na ranę  $< 5/10$ . Pobrano drugą próbkę osocza w celu określenia minimalnego skutecznego stężenia przeciwbólowego (MEAC) oksykodonu. W przypadku osób z grupy przyjmującej 10 mg DEX mediana wynosiła 98 ng/ml, a dla grupy 50 mg mediana wynosiła 80 ng/ml.

Jeden pacjent w grupie 10 mg DEX i dwóch pacjentów w grupie 50 mg doświadczyło jedynie łagodnego bólu w ciągu pierwszych dwóch godzin po zabiegu, dlatego nie otrzymali oni opioidu. Całkowita ilość oksykodonu potrzebna do opanowania bólu była podobna w obu grupach. Mediana dla grupy przyjmującej 10 mg DEX wynosiła 0,11 mg/kg, a dla grupy przyjmującej 50 mg 0,08 mg/kg. Wyniki badania wskazują na osiągnięcie podobnej skuteczności przeciwbólowej zarówno w grupie 10 mg DEX jak i 50 mg DEX. Potrzeba doraźnego przyjęcia oksykodonu, była podobna w obu grupach pacjentów [9].

W 2018 roku Sánchez-Pérez i wsp. przeprowadzili podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne w celu określenia wpływu przedoperacyjnego podania DEX na obrzęk i ból po zabiegu wszczepienia implantów dentystrycznych [10]. Badanie ukończyło 83 pacjentów. 15 minut przed zabiegiem implantacji pacjenci otrzymywali doustną dawkę 25 mg DEX (41 osób) lub placebo -500 mg witaminy C (42 osoby). Do oceny bólu zastosowano subiektywną wizualną skalę analogową (VAS) o długości 100 mm. Powikłania i stany zapalne oceniano w 5-punktowej skali Likerta. W bezpośrednim okresie pooperacyjnym pacjenci, którzy otrzymali DEX zgłaszali mniejsze nasilenie bólu. Odpowiedź zapalna była słabsza w grupie DEX po 48 godzinach, natomiast krwawienie było większe. Podsumowując powyższe badanie: przedoperacyjne, doustne podanie 25 mg DEX może obniżyć nasilenie bólu pooperacyjnego [10].

Demir U. i wsp. przeprowadzili randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie, w którym ocenili wpływ profilaktycznego stosowania dożylnie DEX w bólu po zabiegu artroskopii barku. W badaniu wzięło udział 60 pacjentów w wieku 18-65 lat, którzy zostali podzieleni na dwie grupy, po 30 osób każda. Jedna grupa pacjentów przyjęła po zabiegu 100 ml 0,9% chlorku sodu, natomiast druga 50 mg DEX. W obu grupach pacjentów zastosowano analgezyjną kontrolowaną przez pacjenta (PCA), w trakcie której używano fentanylu. Pomiar bólu został wykonany przy pomocy VAS w 15, 30 i 45 minut oraz 1, 2, 4, 8, 12, 24 i 48 godzinie. Większą przyjętą ilość fentanylu odnotowano w grupie kontrolnej. Nie było istotnej różnicy między jedną, a drugą grupą w kontekście pooperacyjnej blokady motorycznej stawu barkowego, która została oceniona na podstawie odwodzenia barku. W grupie DEX odnotowano dłuższy czas zniesienia bólu w miejscu nacięcia niż

w grupie kontrolnej. Grupa przyjmująca DEX osiągnęła niższe wyniki VAS przez cały czas trwania badania. U 7 pacjentów z grupy DEX i u 8 z grupy kontrolnej wystąpiły nudności i wymioty. Wywnioskowano, że zapobiegawcze stosowanie DEX jest dobrą opcją po zabiegu artroskopii barku. Wykazuje skutecznie działanie przeciwbólowe oraz nie niesie za sobą poważnych skutków ubocznych ani powikłań [11].

W randomizowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Anil A. i wsp. porównano wpływ pojedynczego, dożylnego podania DEX i diklofenaku sodu (DS) na uśmierzanie bólu pacjentów po zabiegu cholecystektomii laparoskopowej [12]. 60 dorosłych pacjentów podzielono na dwie grupy, po 30 osób każda. 30 minut przed końcem operacji jedna grupa otrzymała 50 mg DEX, a druga 75 mg DS. W obu grupach pacjentów zastosowano analgezję dożylną kontrolowaną przez pacjenta (PCA), w trakcie której dożylnie podawano 1 mg/ml morfiny we wlewie lub 2 mg morfiny w bolusie. Jeżeli VAS zyskała wartość większą niż 4, pacjentom podawano 20 mg tenoksykamu, który był ratunkowym środkiem przeciwbólowym. We wszystkich okresach pooperacyjnych, pacjenci przyjmujący DS zużyli większą ilość morfiny w porównaniu z osobami z grupy przyjmującej DEX. W grupie DEX pierwsza potrzeba przyjęcia środka przeciwbólowego w okresie pooperacyjnym nastąpiła później niż w przypadku grupy DS. Zastosowanie ratunkowego środka przeciwbólowego było częściej konieczne w grupie pacjentów przyjmujących DS (76%) niż w przypadku pacjentów przyjmujących DEX (16%). W obu grupach częstość występowania działań niepożądanych była niska. Wyniki badania wskazują, że przyjęcie DEX przed końcem operacji zapewniło pacjentom skuteczniejszą analgezję w porównaniu do pacjentów przyjmujących DS [12].

Al B. i wsp. przeprowadzili kontrolowane badanie randomizowane mające na celu porównanie skuteczności działania przeciwbólowego DEX, paracetamolu i fentanylu u pacjentów cierpiących na kolikę nerkową [13]. W badaniu wzięło udział 300 pacjentów w wieku 16-65 lat, których podzielono na trzy grupy. Jedna grupa pacjentów przyjęła dożylnie 50 mg DEX, druga grupa 2 µg/kg fentanylu, a ostatnia grupa otrzymała 10 mg paracetamolu. Oceny bólu dokonano za pomocą VAS przed podaniem leku oraz w 15 i 30 minucie po przyjęciu leku. W 30 minucie odnotowano większą skuteczność DEX w porównaniu z paracetamolem i fentanylem. 57% pacjentów biorących udział w badaniu potrzebowało podania leku ratunkowego. Największe zapotrzebowanie na leki doraźne odnotowano w grupie przyjmującej paracetamol (53%), natomiast najmniejsze w grupie DEX (31%). Wywnioskowano, że DEX pod względem działania przeciwbólowego jest skuteczniejszy niż fentanyl i paracetamol, ponadto obniża potrzebę przyjmowania leków ratunkowych [13].

W innym prospektywnym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu przeprowadzonym przez Serinken M. i wsp. porównano działanie DEX z paracetamolem u pacjentek, które cierpiały na pierwotne bolesne miesiączkowanie [14].

W badaniu wzięło udział 99 dorosłych kobiet, które przyjęły dożylnie 50 mg DEX lub 1 g paracetamolu. Intensywność bólu była mierzona przy pomocy VAS na początku oraz po 15 i 30 minutach po podaniu leku. Oba farmaceutyki wykazały wysoką skuteczność w zmniejszeniu bólu. Wywnioskowano, że DEX i paracetamol skutecznie zmniejszają dolegliwości bólowe u pacjentek cierpiących na pierwotne bolesne miesiączkowanie, pomimo lepszych wyników VAS po podaniu DEX, różnica między lekami nie była istotna statystycznie [14].

W prospektywnym, randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Yilmaz A. i wsp. porównano skuteczność DEX z paracetamolem w terapii urazowego bólu mięśniowo-szkieletowego [15]. W badaniu wzięło udział 200 pacjentów w wieku 24-48 lat, których podzielono na dwie grupy. Jedna grupa otrzymała dożylnie 50 mg DEX, a druga grupa 1 g paracetamolu. Przed przyjęciem leku oraz po 15, 30 i 60 minutach od podania farmaceutyku wykonano pomiar bólu przy pomocy VAS, słownej skali oceny (VRS) oraz numerycznej skali oceny (NRS). Po godzinie zakończono badanie. Nie zauważono istotnej statystycznie różnicy NRS i VAS między grupą przyjmującą paracetamol i grupą przyjmującą DEX. Według VRS, 37 pacjentów z grupy paracetamolu i 57 z grupy DEX na początku badania skarżyło się na uciążliwy ból. Po 60 minutach, w każdej z grup jeden pacjent zgłosił utrzymywanie się silnego bólu. Badanie dowiodło, że skuteczność DEX i paracetamolu w zmniejszeniu nasilenia bólu w urazie mięśniowo-szkieletowym była podobna [15].

Demirozogul E. i wsp. w prospektywnym, randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym badaniu klinicznym porównali skuteczność paracetamolu i DEX w zmniejszaniu bólu mięśniowo-szkieletowego [16]. Wśród dolegliwości bólowych zgłaszanych przez pacjentów znalazły się ból szyi, barku, pleców, biodra i kolana. Do badania włączono 200 dorosłych osób. Pacjentów podzielono na 2 grupy. Jedna z grup otrzymała dożylnie 1 g paracetamolu, a druga 50 mg DEX. Wykonano pomiary bólu przed podaniem leku oraz w 15, 30 i 60 minucie za pomocą VAS i NRS. Na podstawie wyników NRS zauważono, że DEX był statystycznie skuteczniejszy niż paracetamol we wszystkich lokalizacjach bólu. Skala bólu VAS wykazała większą skuteczność DEX w 30 i 60 minucie od rozpoczęcia badania. Wystąpiła znacząca różnica statystyczna między DEX i paracetamolem w bólu pleców. Na podstawie wyników badań stwierdzono, że DEX wykazywał lepsze działanie przeciwbólowe we wszystkich lokalizacjach bólu w porównaniu z paracetamolem [16].

Cimen U. i wsp. w randomizowanym, prospektywnym, kontrolowanym, podwójnie zaślepionym badaniu porównali dożylnie stosowany DEX z paracetamolem w terapii bólu gardła [17]. Do badania zakwalifikowano 200 dorosłych pacjentów, których podzielono na dwie grupy. 98 osobom podawano 50 mg DEX, a 102 pacjentów przyjmowało 1 g paracetamolu. Pacjenci byli oceniani przy pomocy Skali Trudności z Połykaniem (DSS), Skali Obrzęku Gardła (SwoTS), Skali Uśmierzania Bólu Gardła (STRS) oraz Skali Napięcia Bólu Gardła (STPIS) w 15, 30, 45, 60, 90 i 120 minucie od momentu przyjęcia leku. Nie stwierdzono istotnej różnicy między grupami pod względem średnich wyników DSS, SPIS, SwoTS i STRS w badanych punktach czasowych. Oba leki w równym stopniu zmniejszyły ból gardła [17].

Yavuz E. i wsp. przeprowadzili randomizowane, jednoosrodkowe, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie, w którym ocenili bezpieczeństwo i skuteczność dożylnie podawanego metoklopramidu (10 mg), DEX (50 mg) i metoklopramidu (10 mg) w skojarzeniu z DEX (50 mg) w leczeniu ostrych napadów migreny [18]. W badaniu wzięło udział 150 dorosłych pacjentów, którzy zostali losowo podzieleni na 3 grupy. Ból mierzono za pomocą VAS na początku badania oraz po 15 i 30 minutach. Podawanie metoklopramidu w skojarzeniu z DEX po 30 minutach dało lepsze wyniki niż oddzielne przyjmowanie obu tych leków. W żadnej z grup nie zaobserwowano skutków ubocznych [18].

W 2021 roku naukowcy porównali DEX i lidokainę. Gur i in. w prospektywnym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą leczyli napad migreny poprzez dożylnie podanie lidokainy lub DEX [19].

W badaniu wzięło udział 100 dorosłych pacjentów, którzy zostali podzieleni na dwie grupy po 50 osób każda. Pierwsza grupa otrzymała 1,5 mg/kg bolus lidokainy, następnie lidokainę we wlewie 1 mg/kg (przez pierwsze 30 min), po czym 0,5 mg/kg przez kolejne 30 min. Druga grupa otrzymała dożylnie 50 mg DEX w tej samej objętości co lidokaina, w tych samych odstępach czasu. Pomiar bólu przeprowadzono za pomocą VAS po 0, 20, 30, 60 i 90 minutach. Badacze odnotowali skutki uboczne oraz pacjentów, którzy ponownie odwiedzili oddział ratunkowy w ciągu 48–72 godzin. W grupie lidokainy, w 20 i 30 minucie wynik w skali VAS był istotnie niższy. Wymagania dotyczące leków ratunkowych nie różniły się między obiema grupami. Liczba pacjentów powracających do izby przyjęć w ciągu 48–72 h była statystycznie mniejsza w grupie z lidokainą [19].

Akbas i wsp. w podwójnie zaślepionym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu porównywali skuteczność działania DEX i lidokainy w terapii napięciowego bólu głowy [20]. W badaniu wzięło udział 120 dorosłych pacjentów, których podzielono na dwie grupy, po 60 osób każda. Jedna grupa otrzymała dożylny wlew zawierający 50 mg DEX, a druga grupa przyjęła wlew zawierający 1,5 mg/kg lidokainy. Po 0, 20, 30, 60, 90 i 120 minutach wykonano pomiar bólu za pomocą VAS. Wartości VAS we wszystkich okresach czasu były statystycznie istotnie wyższe w grupie lidokainy niż w grupie DEX. Nie było statystycznie istotnej różnicy w wywoływaniu jakiegokolwiek niekorzystnego wpływu między badanymi grupami w ciągu tygodniowego okresu obserwacji [20].

Seyhan i wsp. [21] w randomizowanym, kontrolowanym badaniu porównali skuteczność działania DEX i lidokainy w terapii kolki nerkowej. W badaniu wzięło udział 126 dorosłych pacjentów, których podzielono na dwie grupy po 63 osoby każda. Pierwsza grupa otrzymała dożylną iniekcję 50 mg DEX, a druga grupa przyjęła 2% lidokainę. Po 0,5, 1,5, 3,0, 4,5 i 60 minutach wykonano pomiar bólu za pomocą VAS. Zauważono, że lidokaina łagodzi ból wywołany kolką nerkową bardziej niż DEX we wszystkich badanych odstępach czasowych. W obu grupach żaden z pacjentów nie potrzebował leku ratunkowego oraz nie miał skutków ubocznych [21]. W oparciu o wyniki badań zauważono, że lidokaina ma podobne działanie do DEX w leczeniu napięciowego bólu głowy, a także w napadach migreny. Lidokaina wykazała wyższą skuteczność niż dożylnie podawany DEX w łagodzeniu krótkotrwałego bólu u pacjentów z kolką nerkową.

Taylan SB i wsp. [22] w 2020 roku przeprowadzili badanie w którym ocenili wpływ DEX i deksmedetomidyny na blokadę przewodzenia nerwu kulszowego u samców szczurów Wistar. 24 szczury podzielono na 3 grupy – grupę kontrolną, w której szczury nie były poddane leczeniu, grupę DEX oraz grupę deksmedetomidyny. DEX i deksmedetomidyna zostały podane w dawkach skumulowanych:  $10^{-9}$  M,  $10^{-8}$  M,  $10^{-7}$  M,  $10^{-6}$  M,  $10^{-5}$  M w objętości 0,1 ml. Po 5 oraz 10 minutach od momentu przyjęcia każdej dawki leku rejestrowano złożone potencjały czynnościowe (CAP), obszar pod krzywą (AUC) oraz maksymalną depolaryzację (MD). Oba leki w sposób zależny od dawki znacznie zmniejszyły parametry CAP. Po 10 minutach po przyjęciu dawki  $10^{-5}$  M w obu grupach, wartości AUC były niższe w grupie deksmedetomidyny niż w grupie DEX w porównaniu z kontrolą, bez statystycznie istotnej różnicy. Największe dawki zastosowane w badaniu skutkowały istotnym zmniejszeniem maksymalnej pochodnej CAP w porównaniu z grupą kontrolną w 5 i 10 minucie. DEX i deksmedetomidyna nie wykazały istotnych różnic między sobą w hamowaniu przewodnictwa nerwowego. W wyższych dawkach deksmedetomidyna zmniejsza przewodzenie włókien szybko przewodzących. DEX zależnie od dawki wpływa hamująco na włókna szybko i średnio przewodzące, natomiast zależnie od czasu działa hamująco na włókna wolno przewodzące. Wywnioskowano, że DEX i deksmedetomidyna mają dobry wpływ znieczulający na nerwy obwodowe, mimo różnych sposobów działania [22].

Mezoterapia polega na wprowadzaniu w skórę igieł z lekami przeciwbólowymi. Terapia ta ma działanie miejscowe wywołując odruch bezwarunkowy co w efekcie stymuluje wytwarzanie endorfin, a także ma działanie przeciwbólowe poprzez wstrzyknięty lek [23]. Akbas i wsp. w prospektywnym randomizowanym badaniu leczyli ból krzyża za pomocą mezoterapii lub DEX. W badaniu wzięło udział 104 dorosłych pacjentów, którzy zostali podzieleni na dwie grupy po 52 osoby każda. Pierwsza grupa otrzymała minimum 50 zastrzyków (z 2 mg tiokolchikozidu, 16,2 mg lidokainy, 5 mg tenoksylamu) wykonanych u każdego pacjenta w wybranym obszarze, zlokalizowanym od kręgu L1 do kręgu S1 w pionie oraz 3–4 cm po lewej stronie i 3–4 cm po prawej stronie wyrostka kolczystego w poziomie. Druga grupa otrzymała dożylną iniekcję 50 mg DEX. Pomiar bólu przeprowadzono za pomocą VAS po 0, 15, 30 i 60 minutach oraz po 24 godzinie. Spadek natężenia bólu był statystycznie istotnie większy u pacjentów, u których stosowano mezoterapię we wszystkich przedziałach czasowych. Po leczeniu pacjenci byli pod obserwacją przez tydzień pod kątem występowania jakichkolwiek działań niepożądanych. Nie było statystycznie istotnej różnicy w występowaniu jakichkolwiek skutków ubocznych pomiędzy badanymi grupami [24].

Mezoterapia okazała się lepszą metodą w leczeniu bólu krzyża niż DEX. Inne prospektywne, randomizowane badanie wykazało, że mezoterapia jest lepsza niż DEX w przypadku leczenia migreny bez aury [23]. W badaniu wzięło udział 148 dorosłych pacjentów, których podzielono na dwie grupy. Pierwsza grupa (76 osób) została poddana mezoterapii w regionie przyuszny, w miejscu głabeli (obszar skóry między brwiami i nad nosem) oraz obszar między oczami i uszami (2 mg tiokolchikozidu, 16,2 mg lidokainy, 5 mg tenoksylamu) oraz na obszar głowy, w którym wystąpił ból (np. okolice czołowe, ciemięniowe, potyliczne: 16,2 mg lidokainy, 5 mg tenoksylamu) dla każdego pacjenta. Druga grupa (72 osoby) otrzymała dożylną iniekcję 50 mg DEX. Pomiar bólu przeprowadzono za pomocą VAS po 0, 30, 60, 120 minutach i 24 godzinach po zabiegu. Badacze odnotowali skutki uboczne oraz pacjentów, którzy ponownie odwiedzili oddział ratunkowy w ciągu 72 godzin. Spadki natężenia bólu były statystycznie istotnie większe w grupie poddanej mezoterapii we wszystkich przedziałach czasowych. Działania niepożądane były minimalne i podobne w badanych grupach [23].

Moore'a R.A. i wsp. w równoległych grupach przeprowadzili randomizowane, podwójnie zaślepione, podwójnie pozorowane badanie kontrolowane placebo [25]. Oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo doustnie stosowanego DEX (12,5 mg, 25 mg) w skojarzeniu z chlorowodorkiem tramadolu (TRAM) (37,5 mg, 75 mg) w czterech różnych połączeniach określonych proporcjach (DEX12.5/TRAM37.5; DEX12.5/TRAM75; DEX25/TRAM37.5; DEX25/TRAM75) i pojedynczych składników (DEX12.5; DEX25; TRAM37.5; TRAM75) z 400 mg ibuprofenu, który pełnił funkcję aktywnej kontroli oraz z kontrolą placebo w leczeniu umiarkowanego lub silnego bólu po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy. W badaniu wzięło udział 606 pacjentów w wieku 18–64 lat. Jako lek ratunkowy zastosowano 4 g paracetamolu, który był podawany na żądanie godzinę po przyjęciu badanych leków. Zmierzono ocenę intensywności bólu (PI) oraz ocenę natężenia i uśmierzania bólu (PAR) według VRS, przed podaniem leku, a następnie po 15min, 30min, 45 min, oraz po 1h, 1,5h, 2h, 2,5h, 3h, 3,5h, 4h, 5h, 6h, 8h, 12h i 24h od momentu podania leku. Wyniki PI i PAR pozwoliły na oszacowanie całkowitej

ulgi w bólu (TOTPAR) oraz zsumowanych różnic w intensywności bólu (SPID) po 4,6,8 i 12 godzinach od przyjęcia leku. Oszacowano także wartości procentowe teoretycznego maksymalnego możliwego TOTPAR (% max TOTPAR) i SPID (% max SPID).

Ogólna ocena badanego leku przez pacjenta (PGE) została wykonana 24h po zakończeniu badania. Jeżeli pacjent przyjął lek ratunkowy przed upływem 24h, oceny PI, PAR i PGE dokonywano bezpośrednio przed przyjęciem tego leku. Na podstawie przebiegu czasowego średnich wartości wartości PI i PAR w czasie 24h od momentu zastosowania terapii zauważono, że podanie DEX w monoterapii lub w skojarzeniu z TRAM szybko łagodzi początek bólu. Zastosowanie DEX/TRAM skutkowało osiągnięciem większej ulgi w bólu na dłużej oraz większej szczytowej ulgi w bólu. Odsetek osób z  $\geq 50\%$  maksymalną całkowitą ulgą w bólu w ciągu 4h był wyższy dla obu dawek DEX oraz dla wszystkich kombinacji DEX/TRAM niż dla grupy przyjmującej placebo. Natomiast ciągu 6h po podaniu leku odsetek takich osób pozostał wyższy dla 25 mg DEX oraz dla wszystkich połączeń DEX/TRAM.

Po upływie 8h odsetek odpowiedzi pacjentów utrzymywał się na wyższym poziomie niż placebo dla DEX25/TRAM75, DEX12.5/TRAM75, DEX25/TRAM37.5 i DEX25, a po upływie 12 godzin dla DEX25/TRAM75, DEX12.5/TRAM75 i DEX25/TRAM37.5. Najwięcej pacjentów, którzy uzyskali całkowitą ulgę w bólu znajdowało się w grupie przyjmującej 25 mg DEX w skojarzeniu z 75 mg TRAM. W wyniku analizy sumarycznych miar skuteczności (TOTPAR, % max TOTPAR, SPID, % max SPID) zauważono, że wszystkie połączenia DEX/TRAM oraz obie dawki DEX osiągnęły lepsze wyniki niż placebo. Wyjątek stanowił 12,5 g DEX w ciągu 12 godzin. Czas który upłynął do momentu zastosowania leku ratunkowego był dłuższy dla wszystkich badanych terapii w porównaniu z placebo. Najdłuższą wartość odnotowano w przypadku DEX12.5/TRAM75 i DEX25/TRAM75.

Według ogólnej oceny pacjenta wszystkie terapie użyte w badaniu były lepsze niż placebo, a najwyższy wynik osiągnęła terapia DEX25/TRAM75. Pomiędzy badanymi lekami, a aktywną kontrolą przeanalizowano zależność dawka – odpowiedź, która wykazała że DEX25/TRAM75 jako jedyna kombinacja okazała się istotnie lepsza od 400 mg ibuprofenu. U jednej osoby w grupie przyjmującej DEX12.5/TRAM75 wystąpiła „ciężka” senność. Pozostałe działania niepożądane pod względem nasilenia określono jako „łagodne” lub „umiarkowane”. Badanie dowiodło, że terapia DEX25/TRAM75 skutecznie łagodzi ból po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy oraz charakteryzuje się szybkim początkiem działania [25].

W innym randomizowanym, podwójnie zaślepionym, podwójnie pozorowanym, równoległym badaniu kontrolowanym placebo, Moore R.A. i wsp. zbadali skuteczność i bezpieczeństwo stosowania doustnie DEX (25 mg) w skojarzeniu z TRAM (75 mg) w porównaniu z zastosowaniem tych leków oddzielnie, w leczeniu ostrego, ciężkiego bólu po zabiegu histerekтомii [26]. W badaniu wzięło udział 606 pacjentów w wieku 25-73 lat, którzy zostali losowo podzieleni na sześć grup. Czas leczenia składał się z dwóch faz. Pierwszą z nich była faza pojedynczej dawki (pierwsze 8h po przyjęciu pierwszej dawki).

Kolejną następową była faza podawania wielu dawek, podczas której pacjenci przyjęli kolejnych sześć dawek w odstępie 8h między dawkami. Jako lek ratunkowy stosowano metamizol, który był podawany na żądanie pacjenta przez cały okres trwania terapii. Pacjenci przez trzy dni wielokrotnie ocenili uśmierzanie bólu, natężenie bólu podczas ruchu i w spoczynku, a także dokonali ogólnej oceny leku zastosowanego w terapii na koniec każdej z faz badania. Na podstawie VAS i VRS obliczono SPID i TOTPAR. Jako pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności przyjęto średni SPID w trakcie spoczynku, przez osiem godzin po przyjęciu pierwszej dawki leku (SPID<sub>8</sub>).

Ustalono, że zastosowanie DEX w skojarzeniu z TRAM daje lepsze rezultaty niż stosowanie tych leków w monoterapii. Odnośnie VAS podczas spoczynku, w trakcie fazy pojedynczej dawki, w każdym momencie badania odnotowano lepsze działanie DEX/TRAM niż w przypadku użycia tych leków osobno, z wyjątkiem DEX/TRAM i DEX w 1-godzinnym punkcie czasowym. Natomiast w trakcie fazy wielokrotnej dawki odnotowano niższe średnie nasilenie bólu w ciągu 48h, w trakcie spoczynku dla DEX/TRAM w porównaniu z pojedynczymi składnikami. Podobne rezultaty zostały odnotowane dla VAS w trakcie ruchu, w ciągu 48h. Wyniki średniego SPID przez 2, 4 i 6h w trakcie spoczynku, a także analizy średniego SPID w ruchu i w spoczynku w ciągu 24 i 48h, dowiodły lepszych rezultatów działania DEX/TRAM niż obu leków osobno.

Wyniki średniego % maks. SPID w 2,4,6,8,24 i 48h, w trakcie spoczynku dowiodły, że terapia DEX w skojarzeniu z TRAM była skuteczniejsza niż terapia pojedynczymi składnikami. Podobne wyniki osiągnięto w skutek analizy średniego % maks. SPID w spoczynku przez 2, 4, 6, 8, 24, 48h oraz w ruchu w ciągu 24 i 48h. Terapia skojarzona we wszystkich punktach czasowych osiągnęła wyższość nad monoterapią pod względem VRS, w trakcie fazy pojedynczej dawki, z wyjątkiem DEX/TRAM nad DEX w 3-godzinnym punkcie czasowym. Analiza średnich wartości TOTPAR w 2,4,6 i 8h potwierdziły wyższość DEX/TRAM nad zastosowaniem tych leków osobno. Odnotowano, że w grupie DEX/TRAM czas do pierwszego przyjęcia leku ratunkowego był dłuższy w porównaniu z grupami, które przyjmowały monoterapię, a odsetek pacjentów, którzy przyjęli ten lek w ciągu 24 i 48h był niższy w grupie przyjmującej terapię skojarzoną.

Pod względem PGE w trakcie fazy pojedynczej dawki zauważono, że DEX/TRAM okazał się statystycznie korzystniejszy niż pojedynczo stosowane leki. Działania niepożądane odnotowano u 9,4% pacjentów z grupy DEX/TRAM, 15% pacjentów z grupy DEX i 13% pacjentów z grupy TRAM. 1,8% osób zgłosiło łącznie 15 poważnych skutków ubocznych, z których jedno (zaburzenie psychiatryczne) w grupie DEX/TRAM zostało uznane za związane z leczeniem. Wyniki badań dowiodły, że DEX25/TRAM75 wykazała lepszą skuteczność w terapii ostrego bólu niż pojedyncze składniki po podaniu jednej dawki oraz trwał działanie po przyjęciu wielu dawek leku [26].

Romero-Alejo E. i wsp. przeprowadzili przedkliniczne badanie na myszach, którego celem była ocena skuteczności DEX w skojarzeniu z TRAM oraz obu tych leków oddzielnie w leczeniu opóźnionej utajonej sensytyzacji bólu (PS) oraz hiperalgezji pooperacyjnej (POH) [27]. Do badania wykorzystano 8-tygodniowe samce myszy Swiss CD<sub>1</sub>, których waga wynosiła 25-30 g. Pod znieczuleniem wykonano podłużne nacięcie podeszwowe prawej tylnej łapy, odsłonięto mięsień podeszwy i wykonano na nim wzdłużne nacięcie. Następnie ranę zamknięto. Takie działanie spowodowało stres oraz łagodny lub umiarkowany ból w uszkodzonej łapie trwający pięć dni. Myszy podzielono na grupy i podano DEX z TRAM w stosunku 1:1, DEX, TRAM lub sól fizjologiczną. Podana w trakcie operacji jedna dawka DEX zapobiegła hiperalgezji pooperacyjnej w 4 godz. i 1-2 dni po zabiegu, natomiast jedna dawka TRAM – w 4 godz.

i 1 dzień. DEX silniej hamował POH niż TRAM. W 20 dniu zwierzętom wstrzyknięto podskórnie sól fizjologiczną, a 21 dnia nalokson, który indukował przeczulicę bólową, podobną do tej, która powstała podczas hiperalgezji pooperacyjnej.

W wyniku podania soli fizjologicznej nie zaobserwowano zmian, natomiast podanie naloksonu skutkowało powstaniem hiperalgezji w podobnym stopniu w grupach przyjmujących DEX i sól fizjologiczną. Natomiast w grupie, która przyjmowała TRAM, terapia tym lekiem zapobiegła wywołanej naloksonem przeczulicy bólowej o około 47%. Zauważono addytywność przeciw hiperalgezji w wyniku zastosowania terapii skojarzonej. Skutkowało to całkowitym zahamowaniem pooperacyjnej przeczulicy bólowej oraz częściowemu zapobieganiu opóźnionej utajonej sensytyzacji bólu po zastosowaniu naloksonu. Pierwszego dnia we wszystkich grupach zauważono podobieństwo hamowania immunoreaktywnej aktywacji mikrogleju, która nastąpiła w wyniku operacji. Natomiast żadna z terapii nie stłumiła aktywacji astrocytów ani w 1 dniu, ani 21 dni po operacji. Nie odnotowano zmian immunoreaktywności mikrogleju po podaniu naloksonu w 21 dniu badania w żadnej z grup. Na podstawie wyników wywnioskowano, że terapia DEX/TRAM podana w stosunku 1:1, może być pomocna w leczeniu bólu pooperacyjnego [27].

Gay-Escoda C. i wsp. w wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie pozorowanym, podwójnie zaślepionym, równoległym badaniu klinicznym z kontrolowanym placebo, porównali bezpieczeństwo i skuteczność doustnie podawanej kombinacji TRAM (75 mg) z DEX (25 mg) i TRAM (75 mg) z paracetamolem (650 mg) w leczeniu bólu o nasileniu od umiarkowanego do silnego po usunięciu trzeciego, dolnego, częściowo lub całkowicie wyrżniętego trzonowca [28]. W badaniu wzięło udział 653 dorosłych pacjentów. Największa trwała analgezja została odnotowana w okresie 6 godzin po przyjęciu TRAM w połączeniu z DEX. W każdym punkcie czasowym do 6 godzin od przyjęcia leku w grupie DEX/TRAM obserwowano konsekwentnie większą analgezję i mniejszą intensywność bólu. Analiza TOTPAR, % max TOTPAR, SPID, % max SPID w ciągu 2, 4, 6 i 8 godzin wykazała, że DEX/TRAM wykazał lepsze wyniki niż terapia TRAM/paracetamol. Przyjmowany lek jako „dobry”, „bardzo dobry” lub „doskonały” oceniło 80,8% pacjentów z grupy TRAM/DEX, 56,6% osób z grupy TRAM/paracetamol i 15,3% z grupy przyjmującej placebo. Pacjenci z grupy TRAM/paracetamol częściej i szybciej potrzebowali leku ratunkowego niż pacjenci z grupy DEX/TRAM.

Podsumowując, terapia DEX25/TRAM75 jest skuteczniejsza niż TRAM/paracetamol w leczeniu ostrego bólu po zabiegu usunięcia zęba trzonowego. Ponadto charakteryzuje się szybszym początkiem działania oraz silniejszą i trwalszą analgezią [28].

W randomizowanym, równoległym, podwójnie zaślepionym, podwójnie pozorowanym badaniu z aktywną dawką i kontrolowanym placebo Hanna M. i wsp. ocenili przeciwbólową skuteczność połączenia DEX25/TRAM75 w porównaniu z kombinacją TRAM75/paracetamol650 w leczeniu ostrego bólu ekstrakcji trzeciego, zatrzymanego zęba trzonowego [29]. W badaniu wzięło udział 652 pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim wyjściowym PI, którzy zostali podzieleni na 3 grupy. Grupa DEX/TRAM miała wyższe wyniki TOTPAR dla ciężkiego i umiarkowanego wyjściowego PI niż grupa placebo i TRAM/paracetamol. W obu wyjściowych PI, terapia DEX/TRAM osiągnęła lepsze wyniki sumarycznych pomiarów PAR. Grupa DEX/TRAM miała szybszy początek działania, a istotną różnicę w obu grupach odnotowano w 30 minucie badania.

Zauważono, że wyniki PGE, 50% maksymalnego TOTPAR, 30% redukcji PI oraz SPID były lepsze w grupie przyjmującej DEX/TRAM niż w grupie TRAM/paracetamol w obu wyjściowych PI. W grupie DEX/TRAM odnotowano szybszy początek analgezji, a także krótszy okres czasu potrzebny do uzyskania po raz pierwszy jakiegokolwiek ulgi w bólu oraz znaczącej ulgi w bólu w obu wyjściowych PI. Nie zgłoszono żadnych poważnych działań niepożądanych. Pacjenci z grupy DEX/TRAM później i rzadziej przyjmowali leki doraźne. Badanie wykazało, że terapia DEX/TRAM przewyższa terapię TRAM/paracetamol pod względem szybkości początku, czasu trwania i intensywności analgezji, niezależnie od początkowego PI [29].

Meloncelli S. i wsp. w 2020 roku przeprowadzili badanie oceniające skuteczność i tolerancję doustnie podawanego DEX25/TRAM75 w porównaniu z domięśniowo stosowanym DS75/tiokolchikozyd4 w leczeniu ostrego bólu krzyża [30]. W badaniu wzięło udział 82 dorosłych pacjentów, z których 44 przyjmowało DEX/TRAM, a 38 DS/tiokolchikozyd. Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności była zmiana natężenia bólu w spoczynku w dniach 1, 3 i 7 od początku badania. Pacjenci oceniali PI za pomocą 11-punktowej skali NRS. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: SPID w 7. dniu badania, liczba osób, które osiągnęły zmniejszenie PI w trakcie badania oraz zmiana wyniku Doleur Neuropathique (DN4) w ostatnim dniu badania w stosunku do wartości wyjściowej. 1000 mg paracetamolu służyło jako lek ratunkowy.

Terapia DEX/TRAM skutkowała stopniowym zmniejszeniem średniego natężenia bólu w trakcie badania oraz zapewniła trwalszą i silniejszą analgezję w 3 i 7 dniu leczenia w porównaniu z DS/tiokolchikozydem. Skuteczność przeciwbólowa w grupie DS/tiokolchikozyd nie zmieniała się w czasie, a także nie zaobserwowano poprawy parametrów po pierwszym dniu stosowania tej terapii. W grupie DEX/TRAM więcej pacjentów osiągnęło co najmniej 30% redukcję PI w porównaniu z grupą DS/tiokolchikozyd. W dniu 7 pacjenci w grupie DEX/TRAM przewyższali pacjentów w grupie DS/tiokolchikozyd pod względem  $\geq 50\%$  redukcji PI. Wyższe wyniki SPID odnotowano w grupie pacjentów przyjmujących DEX/TRAM. Pacjenci w grupie DEX/TRAM mieli znacznie mniejszą redukcję DN4 w stosunku do wartości wyjściowej w porównaniu z pacjentami w grupie DS/tiokolchikozyd. Nie było istotnych różnic w stosowaniu leków ratunkowych między grupami. Podczas badania nie zgłoszono żadnych poważnych skutków ubocznych. Na podstawie wyników badania stwierdzono, że DEX/TRAM może być skutecznym sposobem leczenia bólu u pacjentów z ostrym bólem krzyża. Obie metody leczenia były dobrze tolerowane przez pacjentów [30].

Cigerim L. i Kaplan V. przeprowadzili randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne, w którym ocenili skuteczność DEX, a także DEX w terapii skojarzonej z tiokolchikozydem w dwóch różnych połączeniach o określonych proporcjach, w leczeniu bólu po zabiegu ekstrakcji zatrzymanego trzeciego zęba trzonowego [31]. W badaniu wzięło udział 71 pacjentów w wieku 18-36 lat, których podzielono na 3 grupy. Pacjenci z pierwszej grupy (24 osoby) otrzymywali 25 mg DEX w połączeniu z 4 mg tiokolchikozydu. 23 osoby w drugiej grupie otrzymały 25 mg DEX w połączeniu z 8 mg tiokolchikozydu, a 22 pacjentów w trzeciej grupie otrzymało 25 mg DEX. . Lek był podawany pacjentom z każdej grupy dwa razy dziennie od momentu upływu pierwszej godziny od operacji. Dodatkowym lekiem w przypadku bólu było 500 mg paracetamolu.

Za pomocą wizualnej skali analogowej oceniono ból w 1, 2, 3, 6, 8 i 24 godzinie oraz w 2, 3 i 5 dniu. Nie zauważono statystycznie istotnych różnic średnich wyników VAS po 1, 2, 3, 6 i 8 godzinie oraz po 2, 3 i 5 dniu w badanych grupach,

jednak pacjenci z grupy drugiej mieli niższe średnie wyniki VAS, niż pacjenci z grupy DEX. Po 24 godzinach średnie wyniki w skali VAS były wyższe w grupie DEX w porównaniu z grupą przyjmującą DEX w skojarzeniu z 8 mg tiokolchikozydem. Nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy w wynikach VAS między pierwszą i drugą grupą, a także między pierwszą i trzecią grupą po 24 godzinie. Najwyższe średnie wyniki we wszystkich grupach terapeutycznych zostały odnotowane w 8 godzinie. Spadek średnich wyników VAS w 3 dobie odnotowano u pacjentów z pierwszej i trzeciej grupy, natomiast u pacjentów z grupy drugiej taki spadek odnotowano po 24 godzinach. Działania niepożądane pojawiły się u 28,17% pacjentów i były to zazwyczaj dolegliwości żołądka, bóle i zawroty głowy i ból ucha. Między grupami, skutki uboczne nie wykazały statystycznie istotnych różnic. Wniosując z badania, DEX w terapii skojarzonej z 8 mg tiokolchikozydem był bardziej skuteczny w leczeniu bólu po ekstrakcji zęba trzonowego niż DEX stosowany w monoterapii [31].

Sweed N. M. i wsp. przeprowadzili badanie mające na celu porównanie farmakokinetyki pojedynczej dawki połączonych tabletek mini-matrycowych o opóźniającym uwalnianiu miejscowo-specyficznym (C-SSRRMT) z tabletkami o natychmiastowym uwalnianiu, które były podawane trzy razy dziennie. W badaniu wzięło udział ośmiu pacjentów płci męskiej, których podzielono na dwie grupy, po 4 osoby każda. W pierwszym okresie, pierwsza grupa przyjmowała jedną dawkę kapsułek C-SSRRMT, które w swoim składzie zawierały 100,7 mg trometamolu deksketoprofenu, a druga grupa otrzymała dostępne na rynku tabletki charakteryzujące się natychmiastowym uwalnianiem (Enantyum, 36,9 mg trometamolu deksketoprofenu) podawane co 8h w 0,8 i 16 godz. W drugim okresie, pierwsza grupa przyjmowała leki grupy drugiej, a grupa druga stosowała terapię grupy pierwszej. Okresy oddzielała tygodniowa przerwa. Wykonano trzy mini tabletki, które były uwalniane w trzech różnych miejscach przewodu pokarmowego, w żołądku, w rejonie dwunastnicy oraz w odcinku krętnico-krętniczym. Zapewniało to przedłużone uwalnianie DEX przy przyjmowaniu go raz dziennie.

Udowodniono, że badanie farmakokinetyczne kapsułek C-SSRRMT było biorównoważne w porównaniu z tabletkami o natychmiastowym uwalnianiu. Stopień wchłaniania preparatu C-SSRRMT był porównywalny ze stopniem wchłaniania tabletek o natychmiastowym uwalnianiu. Tabletki o natychmiastowym uwalnianiu charakteryzowały się pojawieniem się minimalnych stężeń leku przed kolejną dawką oraz spadkami i wzrostami poziomu leku, których nie odnotowano przy preparacie C-SSRRMT. C-SSRRMT może być alternatywną postacią dawkowania, która spowoduje lepsze zdyscyplinowanie pacjenta w trakcie terapii [32].

W 2020 roku Öztürk i wsp. stworzył nanocząstki chitozanu obciążone DEX (CS-NP) metodą suszenia rozpyłowego do doustnego dostarczania leku [33]. Dla przygotowanych CS-NP uzyskano wydajność enkapsulacji od 73 do 84%. W buforze o pH 1,2 i pH 6,8 zbadano uwalnianie in vitro. CS-NP z DEX wykazywały przedłużone uwalnianie, szczególnie przy pH 6,8. Najbardziej odpowiednim modelem dla 48-godzinnego uwalniania DEX był model Weibulla. Wyniki dotyczące aktywności przeciwzapalnej CS-NP z DEX wskazują na dobry potencjał przeciwzapalny z wartością hamowania bliższą standardowemu przeciwzapalnemu DEX przy dawce niższej o jedną piątą. CS-NP z DEX wydają się być obiecującym systemem dostarczania leków o przedłużonym uwalnianiu, do podawania doustnego, charakteryzującym się wysoką skutecznością i niską dawką [33].

Patofizjologia padaczki nie jest znana. Naukowcy odkryli związek między padaczką, a stanem zapalnym. W epilepsji, chorobie Parkinsona i chorobie Alzheimera odnotowano wzrost poziomu COX. W tych chorobach obserwuje się utratę neuronów, a stan zapalny można uznać za istotny udział w ich patogenezie [34].

W 2016 roku Erbaş i wsp. badali wpływ DEX na szczyrchy modelach padaczki indukowanej pentylenotetrazolem (PTZ) wraz z dokumentacją EEG [34]. Do zapisu EEG i do badań behawioralnych wykorzystali dwa razy 24 samce szczurów Sprague-Dawley (4 grupy po 6 zwierząt każda). Oceniono skalę konwulsji Racine'a (RCS), czas wystąpienia pierwszego mioklonicznego szarpnięcia (FMJ) oraz procenty Spike'a. Wartości procentowe RCS i Spike'a były istotnie niższe, a wartości czasu początku FMJ były istotnie dłuższe (g dootrzewnowo) [34]. Badanie to wykazało, że DEX ma właściwości przeciwpadaczkowe, zwiększa próg padaczkowy, a efekt ten wzrasta wraz ze wzrostem dawki.

Erdil A. i wsp. w 2020 r. przeprowadzili badanie, w którym ocenili wpływ DEX na szczury WAG/Rij cierpiące na padaczkowe napady nieświadomości. Do badania włączono 28 samców szczurów w wieku 24-26 tygodni, które podzielono na 4 grupy, po 7 zwierząt każda [35]. Pierwsza grupa otrzymała placebo, druga 5, trzecia 25, a czwarta 50 mg/kg, i.p DEX. Oceniono napady nieświadomości i związane z nimi współistniejące choroby psychiczne. Przed i po wstrzyknięciu leku rejestrowano elektrokortykografię (ECoG) przez 180 min. Zachowania podobne do lękowo-depresyjnych badano po wstrzyknięciu leku i zapisie ECoG w teście otwartego pola przez 5 minut. Niska dawka DEX (5 mg/kg) zmniejszała napady przypominające nieświadomość, natomiast wyższe dawki, 25 i 50 mg/kg DEX znacząco zwiększały liczbę i czas trwania wyładowań w postaci fal kolczystych między 0 a 30 min. 5 mg/kg DEX może zmniejszyć występowanie genetycznie uwarunkowanych padaczkowych napadów nieświadomości w zwierzęcym modelu i może mieć pozytywny wpływ na zachowania podobne do lęku [35]. W przyszłości DEX może być preferowanym NLPZ do podawania pacjentom z padaczką.

W ostatnich latach opublikowano kilka badań sugerujących potencjał chemoprewencyjny K [36,37,38]. W kilku guzach naukowcy odkryli zwiększoną ekspresję COX-2, co sugeruje rolę COX-2 w kancerogenezie.

W 2019 r. Çoban i wsp. opracowali PEGylovany preparat zawierający imatinib i DEX (IMA-DEX PEG COH), przeciwko włóknakiomiesakowi [38]. Lek został zaprojektowany do podawania doustnego. W tym badaniu zastosowano myszy model włóknakiomiesaka. Badanie przeprowadzono na samcach myszy Balb-C z włóknakiomiesakiem (5 grup po 5 zwierząt w każdej). Dawki dostosowano tak, aby każde zwierzę otrzymywało 4,8 mg imatynibu i 0,09 mg DEX dziennie. Po 14 dniach leczenia oceniono wielkość guza, histopatologię i hamowanie receptora kinazy tyrozynowej nowego leku. W grupie IMA-DEX PEG COH nie zaobserwowano podziału komórek nerwowych w podścielisku guza i zmniejszenia objętości guza. Procent gojenia na poziomie komórkowym był najwyższy w porównaniu z pozostałymi grupami. W tkankach nie stwierdzono nacieków limfocytarnego ani obszaru martwiczego. Grupa IMA-DEX PEG COH wykazała największą inhibicję receptora kinazy tyrozynowej [38].

## WNIOSKI

Nasz przegląd pokazuje, że przedoperacyjne, doustne podanie DEX może zmniejszyć nasilenie bólu pooperacyjnego, a stosowanie DEX jest dobrym rozwiązaniem po zabiegu artroskopii. Wyniki przeglądu potwierdzają, że DEX jest bardzo dobrym środkiem przeciwbólowym, który jest silniejszy niż paracetamol i diklofenak sodu. DEX działa podobnie jak lidokaina i deksmedetomidyna. Mezoterapia jest lepsza niż DEX w leczeniu bólu krzyża i migreny bez aury. DEX i tramadol oraz DEX i tiokolchikozyd to bardzo skuteczne połączenia środków przeciwbólowych. Terapia DEX25/TRAM75 jest skuteczna w łagodzeniu bólu ostrego i pooperacyjnego. Terapia DEX/TRAM jest skuteczniejsza niż terapia TRAM/paracetamol w leczeniu ostrego bólu. Połączenie metoklopramidu i DEX dało lepsze wyniki niż stosowanie tych leków oddzielnie. Naukowcy pracują nad długo działającym DEX i poszukują jego nowych zastosowań w epilepsji i onkologii.

## LITERATURA

- Dexketoprofen, Summary of Product Characteristics. <https://indeks.mp.pl/leki/lesc.php?id=1738> (cited on November 5 2021);
- Esparza-Villalpando V, Pozos-Guillén A, Masuoka-Ito D, Gaitán-Fonseca C, Chavarría-Bolaños D. Analgesic efficacy of preoperative dexketoprofen trometamol: A systematic review and meta-analysis. *Drug Dev Res.* 2018;79(2):47-57;
- Gaskell, H., Derry, S., Wiffen, P., & Ra, M. (2017). Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5, CD007355. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD007355.pub2>;
- Esparza-Villalpando V, Pozos-Guillén A, Masuoka-Ito D, Gaitán-Fonseca C, Chavarría-Bolaños D. Analgesic efficacy of preoperative dexketoprofen trometamol: A systematic review and meta-analysis. *Drug Dev Res.* 2018;79(2):47-57;
- Kuczynska J, Nieradko-Iwanicka B. The effect of ketoprofen lysine salt on mucosa of rat stomach after ethyl alcohol intoxication. *BiomedPharmacother.* 202;141:111938;
- Olmez S, Donmez S, Aslan M, Karadas S, Yavuz A. Esophagitis due to dexketoprofen trometamol: a rare case report. *Wien Klin Wochenschr.* 2015;127(9-10):399-401;
- Kilic M, Tuylu BA. An *in vitro* investigation of genotoxic effects of dexketoprofen trometamol on healthy human lymphocytes. *Drug Chem Toxicol.* 2020;43(2):174-181;
- Kayıpmaz AE, Giray TA, Tasci SS, Tasci SS, Kavalci C, Kocalar UG. Acute dystonic reaction due to dexketoprofen trometamol. *J Pak Med Assoc.* 2015 ;65(11):1231-2;
- Piirainen A, Kokki H, Immonen S, Eskelinen M, Häkkinen MR, Hautajärvi H, Kokki M. A Dose-Finding Study of Dexketoprofen in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy: A Randomized Clinical Trial on Effects on the Analgesic Concentration of Oxycodone. *Drugs R D.* 2015;15(4):319-28;
- Sánchez-Pérez A, Muñoz-Peñalver J, Moya-Villaescusa MJ, Sánchez-Matás C. Effects of the Preoperative Administration of Dexketoprofen Trometamol on Pain and Swelling After Implant Surgery: A Randomized, Double-Blind Controlled Trial. *J Oral Implantol.* 2018 ;44(2):122-129;
- Demir U, Ince I, Aksoy M, Dostbil A, Arı MA, Sulak MM, Kose M, Tanios M, Ozmen O. The Effect of Pre-emptive Dexketoprofen Administration on Postoperative Pain Management in Patients with Ultrasound Guided Interscalene Block in Arthroscopic Shoulder Surgery. *J Invest Surg.* 2021;34(1):82-88;
- Anıl A, Kaya FN, Yavaşoğlu B, Mercanoğlu Efe E, Türker G, Demirci A. Comparison of postoperative analgesic efficacy of intraoperative single-dose intravenous administration of dexketoprofen trometamol and diclofenac sodium in laparoscopic cholecystectomy. *J Clin Anesth.* 2016 ;32:127-33;
- Al B, Sunar MM, Zengin S, Sabak M, Bogan M, Can B, Kul S, Murat Oktay M, Eren SH. Comparison of IV dexketoprofen trometamol, fentanyl, and paracetamol in the treatment of renal colic in the ED: A randomized controlled trial. *Am J Emerg Med.* 2018;36(4):571-576;
- Serinken M, Eken C, Karcioğlu Ö. Intravenous Dexketoprofen versus Intravenous Paracetamol for Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial. *Balkan Med J.* 2018 24;35(4):301-305;
- Yılmaz A, Sabirli R, Ozen M, Turkcuer I, Erdur B, Arıkan C, Demirozoglul E, Sarohan A, Seyit M, Ok N. Intravenous paracetamol versus dexketoprofen in acute musculoskeletal trauma in the emergency department: A randomised clinical trial. *Am J Emerg Med.* 2019;37(5):902-908.
- Demirozoglul E, Yılmaz A, Ozen M, Turkcuer I, Seyit M, Arıkan C. Intravenous dexketoprofen versus paracetamol in non-traumatic musculoskeletal pain in the emergency department: A randomized clinical trial. *Am J Emerg Med.* 2019 ;37(12):2136-2142;
- Cimen U, Yılmaz A, Cimen YK, Seyit M, Ozen M, Erdur B, Turkcuer I, Oncel G. Comparative evaluation of intravenous dexketoprofen and paracetamol in the management of pain induced by sore throat. *Int J Clin Pract.* 2021 ;75(10):e14511;
- Yavuz E, Gulacti U, Lok U, Turgut K. Intravenous metoclopramide versus dexketoprofen trometamol versus metoclopramide+ dexketoprofen trometamol in acute migraine attack in the emergency department: A randomized double-blind controlled trial. *Am J Emerg Med.* 2020 Nov;38(11):2254-2258. doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.038. Epub 2020 15. PMID: 32359776;
- Gur STA, Ahiskalioglu EO, Aydin ME, Kocak AO, Aydin P, Ahiskalioglu A. Intravenous lidocaine vs. NSAIDs for migraine attack in the ED: a prospective, randomized, double-blind study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021 16. doi: 10.1007/s00228-021-03219-5. Epub ahead of print. PMID: 34528122;
- Akbas I, Kocak AO, Akgol Gur ST, Oral Ahiskalioglu E, Dogruyol S, Dolanbay T, Demir M, Cakir Z. Lidocaine versus dexketoprofen in treatment of tension-type headache: A double-blind randomized controlled trial. *Am J Emerg Med.* 2021 Mar;41:125-129. doi: 10.1016/j.ajem.2020.12.057. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33423013;
- Seyhan AU, Yılmaz E. Treatment of Renal Colic by Nerve Blockade with Lidocaine Versus Intravenous Dexketoprofen. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2021;31(8):921-925;
- Taylan SB, Bariskaner H. Effects of dexmedetomidine and dexketoprofen on the conduction block of rat sciatic nerve. *Neural Regen Res.* 2020;15(5):929-935;
- Akbas I, Kocak MB, Kocak AO, Gur STA, Dogruyol S, Demir M, Cakir Z. Intradermal mesotherapy versus intravenous dexketoprofen for the treatment of migraine headache without aura: a randomized controlled trial. *Ann Saudi Med.* 2021;41(3):127-134;
- Akbas I, Kocak AO, Kocak MB, Cakir Z. Comparison of intradermal mesotherapy with systemic therapy in the treatment of low back pain: A prospective randomized study. *Am J Emerg Med.* 2020;38(7):1431-1435;
- Moore RA, Gay-Escoda C, Figueiredo R, Tóth-Bagi Z, Dietrich T, Milleri S, Torres-Lagares D, Hill CM, García-García A, Coulthard P, Wojtowicz A, Matenko D, Peñarocha-Diago M, Cuadrupani S, Pizà-Vallespir B, Guerrero-Bayón C, Bertolotti M, Contini MP, Scartoni S, Nizzardo A, Capriati A, Maggi CA. Dexketoprofen/tramadol: randomised double-blind trial and confirmation of empirical theory of combination analgesics in acute pain. *J Headache Pain.* 2015;16:541;
- Moore RA, McQuay HJ, Tomaszewski J, Raba G, Tutunaru D, Lietuviene N, Galad J, Hagymasy L, Melka D, Kotarski J, Rechberger T, Fülesdi B, Nizzardo A, Guerrero-Bayón C, Cuadrupani S, Pizà-Vallespir B, Bertolotti M. Dexketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg: randomised double-blind trial in moderate-to-severe acute pain after abdominal hysterectomy. *BMC Anesthesiol.* 2016 ;16:9. doi: 10.1186/s12871-016-0174-5. Erratum in: *BMC Anesthesiol.* 2017 ;17 (1):159. PMID: 26801905; PMID: PMC4724087;
- Romero-Alejo E, Puig MM, Romero A. Antihyperalgesic effects of dexketoprofen and tramadol in a model of postoperative pain in mice - effects on glial cell activation. *J Pharm Pharmacol.* 2016;68(8):1041-50;
- Gay-Escoda C, Hanna M, Montero A, Dietrich T, Milleri S, Giergiel E, Zoltán TB, Varrassi G. Tramadol/dexketoprofen (TRAM/DKP) compared with tramadol/paracetamol in moderate to severe acute pain: results of a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel group trial in the impacted third molar extraction pain model (DAVID study). *BMJ Open.* 2019 ;9(2):e023715. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023715. Erratum in: *BMJ Open.* 2019 ;9(6):e023715corr1. PMID: 30782886; PMID: PMC6377526;



29. Hanna M, Montero A, Perrot S, Varrassi G. Tramadol/Dexketoprofen Analgesic Efficacy Compared with Tramadol/Paracetamol in Moderate to Severe Postoperative Acute Pain: Subgroup Analysis of a Randomized, Double-Blind, Parallel Group Trial-DAVID Study. *Pain Ther.* 2021 ;10(1):485-503;
30. Meloncelli S, Divizia M, Germani G. Efficacy and tolerability of orally administered tramadol/dexketoprofen fixed-dose combination compared to diclofenac/thiocolchicoside in acute low back pain: experience from an Italian, single-centre, observational study. *Curr Med Res Opin.* 2020 ;36(10):1687-1693
31. Cigerim L, Kaplan V. Evaluation of the analgesic efficacies of Dexketoprofen Trometamol and Dexketoprofen Trometamol + Thiocolchicoside combinations in the impacted third molar surgery: Randomised clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2019 ;24(1):e114-e122. doi: 10.4317/medoral.22590. PMID: 30573719; PMCID: PMC6344008.
32. Sweed NM, Basalious EB, Nour SA. Combined site-specific release retardant mini-matrix tablets (C-SSRRMT) for extended oral delivery of dexketoprofen trometamol: *in vitro* evaluation and single versus multiple doses pharmacokinetic study in human volunteers. *Drug Dev Ind Pharm.* 2019;45(11):1777-1787;
33. Öztürk AA, Kıyan HT. Treatment of oxidative stress-induced pain and inflammation with dexketoprofen trometamol loaded different molecular weight chitosan nanoparticles: Formulation, characterization and anti-inflammatory activity by using *in vivo* HET-CAM assay. *Microvasc Res.* 2020;128:103961. doi: 10.1016/j.mvr.2019.103961. Epub 2019 Nov 20. PMID: 31758946;
34. Erbaş O, Solmaz V, Aksoy D. Inhibitor effect of dexketoprofen in rat model of pentylenetetrazol- induced seizures. *Neurol Res.* 2015;37(12):1096-101;
35. Erdil A, Demirsoy MS, Çolak S, Duman E, Sümbül O, Aygun H. The effect of dexketoprofen trometamol on WAG/Rij rats with absence epilepsy (dexketoprofen in absence epilepsy). *Neurol Res.* 2021 ;43(12):1116-1125;
36. Ravera M, Zanellato I, Gabano E, Perin E, Rangone B, Coppola M, et al. Antiproliferative Activity of Pt(IV) Conjugates Containing the Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) Ketoprofen and Naproxen<sup>†</sup>. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12):3074;
37. Yu T, Lao X, Zheng H. Influencing COX-2 Activity by COX Related Pathways in Inflammation and Cancer. *Mini Rev Med Chem.* 2016;16(15):1230-1243;
38. Çoban Ö, Değim Z, Yılmaz Ş, Altıntaş L, Arsoy T, Sözmen M. Efficacy of targeted liposomes and nanocochleates containing imatinib plus dexketoprofen against fibrosarcoma. *Drug Dev Res.* 2019;80(5):556-565.

**Joanna Kuczyńska**

Katedra i Zakład Higieny i Epidemiologii  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
20-093 Lublin, ul. Chodźki 7  
e-mail: asia9384@o2.pl

