

Клинико-фармакологические особенности различных форм оригинального ибупрофена при лечении заболеваний, проявляющихся болью

М.В. Пчелинцев[✉]

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В публикации рассматривается роль нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении различных заболеваний, проявляющихся ноцицептивной болью. Особое внимание уделено ибупрофену, который очень часто используется в качестве безрецептурного анальгетика и/или антипиретика. На примерах результатов рандомизированных клинических исследований и выполненных на их основе метаанализов подчеркиваются высокий уровень анальгезии и безопасность при применении различных лекарственных форм оригинального ибупрофена, Нурофена, в частности в форме быстро всасывающихся таблеток и в комбинации с парацетамолом.

Ключевые слова: боль, анальгезия, анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, ибупрофен, Нурофен

Для цитирования: Пчелинцев М.В. Клинико-фармакологические особенности различных форм оригинального ибупрофена при лечении заболеваний, проявляющихся болью. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (2): 175–180. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200727

REVIEW

Clinical pharmacological particular qualities of original ibuprofen different forms in treatment of diseases manifesting by pain

Mikhail V. Pchelintsev[✉]

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

In the present article, the role of non-steroidal anti-inflammatory drugs in treatment of different diseases manifesting by nociceptive pain is viewed. Special consideration is given to Ibuprofen, which is very often used as a non-prescription analgesic and/or anti-pyretic agent. Using the examples of randomized clinical trials and meta-analyzes carried on their basis, a high comparative analgesic efficacy and safety of use of original ibuprofen, Nurofen®, in different pharmaceutical forms in particular in a form of rapidly absorbed tablets and in combination with paracetamol.

Keywords: pain, analgesia, analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen, Nurofen

For citation: Pchelintsev MV. Clinical pharmacological particular qualities of original ibuprofen different forms in treatment of diseases manifesting by pain. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (2): 175–180. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200727

Введение

Известно, что боль – частое и субъективно неприятное ощущение, возникающее при различных повреждениях организма, обусловленных острыми и хроническими заболеваниями. Ощущение боли значительно снижает качество жизни, трудоспособность, социальную активность пациентов. Эффективное лечение боли является важной и обязательной задачей для врачей разных специальностей. С точки зрения патогенетической природы наиболее распространена ноцицептивная боль, которая сопряжена с развитием экссудативного воспаления в тканях после повреждений различного характера. В основе развития болевого импульса лежит раздражение отростков периферических чувствительных нейронов, ноцицепторов, биологически активными веществами, выделяющимися и синтезирующимися при повреждении тканей, среди которых ведущее место занимают простагландины. Неслучайно сегодня основой противовоспалительной и анальгетической терапии при ноцицептивной боли выступают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Эти препараты эффективно блокируют фермент циклооксигеназу 2-го типа (ЦОГ-2), который контролирует образование

простагландинов в очаге повреждения. Имея понятный механизм воздействия на ноцицептивную боль и экссудативное воспаление, НПВП доказали свою эффективность в огромном количестве клинических исследований. Также препаратам группы свойственны удобство применения, доступность для врачей и пациентов. Многие препараты, входящие в группу НПВП, в России и за рубежом являются лекарствами, отпускаемыми пациентам без рецепта врача. В настоящее время также широко используется термин «ОТС-препараты», образованный от английского *over-the-counter*, что означает «отпускаемые с прилавка препараты».

Число пациентов, принимающих НПВП, во всем мире очень велико. Это связано с широкой распространенностью заболеваний, проявляющихся болью и воспалением. Россия не является исключением. По данным Росстата, за 2015 г. 297,5 тыс. жителей России перенесли переломы позвоночника и костей туловища, более 1,5 млн – костей верхних конечностей, более 1 млн – костей нижних конечностей. На 2016 г. в нашей стране зарегистрированы 19,2 млн людей с болезнями костно-мышечной системы [1]. Общеизвестно, что при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, ревматических болезнях остро встает проблема лечения воспа-

Информация об авторе / Information about the author

✉ Пчелинцев Михаил Владимирович – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: mvpchelintsev@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-2582-3957

✉ Mikhail V. Pchelintsev – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: mvpchelintsev@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-2582-3957

Таблица 1. Быстродействующие формы Нурофена для лечения острой боли

Название	Лекарственная форма	Действующее вещество
Нурофен® Экспресс	Таблетка, покрытая пленочной оболочкой	Ибупрофена лизинат, соответствует 200 мг ибупрофена
Нурофен® Экспресс	Желатиновая капсула	Ибупрофен в форме кислоты, в растворе, 200 мг
Нурофен® Экспресс Форте	Желатиновая капсула	Ибупрофен в форме кислоты, в растворе, 400 мг
Нурофен® Экспресс Леди	Таблетка, покрытая пленочной оболочкой	Ибупрофена натрия дигидрат, соответствует 400 мг ибупрофена

ления, острой и хронической боли [2–4]. Заболевания в ревматологии практически всегда требуют назначения НПВП, которые относят к числу наиболее важных симптоматических, симптоммодифицирующих лекарственных препаратов.

Очень велика роль этих лекарств и в других областях медицины [5]. По данным проведенного в Европе опроса, НПВП назначают 82% врачей общей практики и 84% ревматологов. Подавляющее большинство (97%) врачей считают НПВП важными или очень важными препаратами для лечения больных, страдающих артритом [6]. В США 70% людей старше 65 лет принимают эти препараты не реже 1 раза в неделю. По данным на 2001 г., в этой стране ежегодно выписывалось примерно 100 млн рецептов на НПВП, причем на их покупку была затрачена сумма более 5 млрд дол. США [7]. В России на 141,7 млн жителей за 2017 г. объем продаж препаратов данной группы составил 125 млн упаковок, среди них 91,74 млн пришлось на таблетки и капсулы, а 22,67 млн – на инъекционные формы [8].

Сегодня российский фармацевтический рынок демонстрирует очень большое разнообразие НПВП. Зарегистрировано 26 международных непатентованных наименований (МНН) препаратов группы. Многие МНН представлены на фармацевтическом рынке России десятками генериков. Оригинальные и генерические препараты выпускаются и продаются в разнообразных лекарственных формах для системного (растворы для инъекций, таблетки, капсулы, ректальные суппозитории) и местного (мази, кремы, лосьоны, пластыри) введения.

Место ибупрофена в группе НПВП

В 1957 г. в лаборатории компании Boots (в настоящее время компания вошла в состав концерна «Реквит и Бенкизер») профессор Стюарт Адамс (Stewart Adams) вместе с химиком Джоном Николсоном (John Nicholson) начали исследовать группу фенилпропионовых кислот. В 1962 г. они синтезировали вещество под кодом BTS 13621. Именно это вещество вошло в клиническую практику и стало широко известно под МНН ибупрофен. Препарат был зарегистрирован Британским патентным бюро 12 января 1962 г. Вначале он стал использоваться как рецептурное средство для лечения ревматоидного артрита. Учитывая низкую частоту нежелательных реакций при назначении препарата [9], в 1983 г. препарат был одобрен в Великобритании для безрецептурного отпуска (ОТС-отпуска) в суточных дозах до 1200 мг под названием Нурофен®. В 1984 г. безрецептурный отпуск Нурофена разрешен в США. К концу 1985 г. более 100 млн человек применяли этот препарат. Сегодня Нурофен® по-прежнему принимают миллионы людей в более чем 120 странах мира. В России Нурофен® применяется с 1997 г. Нурофен® является одним из наиболее популярных болеутоляющих и жаропонижающих препаратов, как у врачей, так и у пациентов. Нурофен® – это оригинальный ибупрофен в отличие от большого числа производимых в России и других странах мира ибупрофенов-генериков.

К сегодняшнему дню имеется обширная доказательная база по успешному клиническому использованию ибупрофена для лечения различных заболеваний, проявляющихся болью, лихорадкой и воспалением. Препарат назначают для лечения разных типов головной боли, включая мигрень. Считается, что ибупрофен – один из препаратов выбора при этой патологии [10–13]. Доказана эффективность ибупрофена при лечении послеоперационной боли, боли при травмах, дисме-

ногие, острой боли в нижней части спины (БНЧС) [14–17]. В метаанализе R. Moore и соавт. [18] рассмотрено 350 рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых исследовалась эффективность однократного приема различных НПВП при острой боли, развивающейся после оперативных вмешательств. В РКИ участвовали около 45 тыс. пациентов. Эффективность препаратов оценивалась по индексу NNT (number needed to treat) – число больных, которых нужно пролечить для уменьшения боли на 50%. В результате проведенной сравнительной оценки ибупрофен имел показатели NNT, свидетельствовавшие о высоком уровне его анальгетического эффекта. Применение ибупрофена в низких, безрецептурных, дозах обеспечивает достаточно успешный контроль боли при остеоартрите (ОА). При ОА эффект препарата значительно превосходит действие плацебо по таким параметрам, как уменьшение боли, снижение скованности и нарушение функции суставов [19]. Ибупрофен в дозе 1200 мг/сут достоверно превосходит по эффективности парацетамол в дозе 3000 мг/сут. В 2-недельном исследовании IPSO проводилось сравнение ибупрофена, назначавшегося в дозе 400 мг 3 раза в сутки, и парацетамола – в дозе 1000 мг 3 раза в сутки у 222 больных с ОА коленного и тазобедренного суставов. Анальгетический эффект ибупрофена оказался достоверно выше: индекс выраженности ОА по шкале WOMAC при его использовании снизился с 50,0±13,5 до 27,0±17,0 балла, в контрольной группе – с 50,0±12,5 до 35,5±18,0 балла ($p=0,002$) [20]. Согласно данным экономического анализа американских учебных учреждений применение ибупрофена в лекарственных формах для безрецептурного отпуска с целью купирования боли при ОА относится к числу наиболее экономически оправданных методов лечения при этом заболевании [21]. В более высоких суточных дозах, до 2400 мг/сут, ибупрофен демонстрирует выраженный противовоспалительный эффект, успешно конкурирует при лечении ревматических заболеваний с другими представителями класса НПВП. В клинических исследованиях подтверждена эффективность ибупрофена как средства для длительной симптоматической терапии хронических ревматических заболеваний. Это было продемонстрировано в РКИ CLASS и TARGET [22, 23]. Но в настоящее время в России ибупрофен преимущественно чаще применяют в качестве безрецептурного анальгетика и/или антипиретика у разных контингентов пациентов, включая детей.

Клинико-фармакологические особенности лекарственных форм Нурофена – оригинального ибупрофена

В отличие от многих генерических препаратов ибупрофена Нурофен® используется в различных энтеральных лекарственных формах, включая быстродействующие. К ним относятся желатиновые капсулы, содержащие раствор ибупрофена в форме кислоты, таблетки с быстрорастворимыми солями ибупрофена (лизинат и натрия дигидрат); табл. 1. В этих лекарственных формах препарат обладает наибольшей растворимостью в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), лучшей всасываемостью и биодоступностью. Эти лекарственные формы Нурофена назначают для купирования и лечения интенсивной острой боли. Они показаны к применению при головной боли разного генеза, в том числе при мигрени, зубной боли, боли после операции по удалению зубов, болезненных менструациях, невралгиях, болях в спине, мышечных и ревматических болях.

Таблица 2. Средние, медианы и диапазон значений T_{max} и C_{max} в плазме крови при применении различных химических соединений ибупрофена

Состав	Количество		T_{max} , мин			C_{max} , мг/мл при дозе 100 мг		
	группы исследования	субъекты	среднее	медианное	диапазон	среднее	медианное	диапазон
Стандартные таблетки*	45	787	100	90	31–168	6,9	7,8	3,0–11
Таблетки с натриевой солью	10	174	34	35	25–42	11,4	11,8	9,0–13
Таблетки с лизиновой солью	15	301	36	35	25–45	10,9	11,3	7,8–12
Желатиновые капсулы** с раствором	9	197	48	40	32–57	11,3	10,5	9,8–16

*Стандартные таблетки ибупрофена в форме кислоты; **желатиновые капсулы, заполненные раствором ибупрофена в форме кислоты.

Таблица 3. Химические свойства субстанций ибупрофена и парацетамола

Ибупрофен, химическая характеристика	Парацетамол, химическая характеристика
$C_{13}H_{18}O_2$	$C_8H_9NO_2$
206,29 г/моль (Да)	151,17 г/моль (Да)
2-(<i>p</i> -изобутилфенил)-пропионовая кислота	Параацетиламинофенол
$pK_a=4,91$ (слабая кислота)	$pK_a=9,5$ (слабое основание)
Плохо растворим при низких (кислых) значениях pH	Хорошо растворим при низких (кислых) значениях pH
Значение коэффициента распределения «октанол–вода» 3,97	Значение коэффициента распределения «октанол–вода» 0,46

Сравнению скорости растворения, всасывания и биодоступности быстродействующих форм Нурофена и обычных таблеток ибупрофена был посвящен ряд исследований [24, 25]. В них установлено, что ибупрофена натрия дигидрат имел такую же максимальную концентрацию (C_{max}), что и ибупрофена лизинат, и ибупрофен в капсулах в растворе. В то же время это было значительно более высокое значение C_{max} , чем при применении обычных таблеток ибупрофена ($p=0,002$). Средняя концентрация в плазме ибупрофена натрия дигидрата была значительно выше, чем для ибупрофена в обычных таблетках ($p=0,028$). Все три быстродействующие формы Нурофена были биоэквивалентными. Также отмечено, что, несмотря на 30% увеличение C_{max} ибупрофена в плазме крови по сравнению с концентрацией после приема обычной таблетки, реже отмечались нежелательные реакции со стороны ЖКТ. Данные метаанализа РКИ, в которые были включены почти 10 тыс. пациентов с послеоперационной болью, подтверждают, что ибупрофен в виде жидкости, которая высвобождается из желатиновой капсулы, или в виде быстрорастворимых и хорошо всасывающихся солей в таблетках обеспечивает более быстрое и эффективное обезболивание по сравнению с обычной таблеткой ибупрофена, покрытой защитной оболочкой. При этом в дозе 200 мг эти формы ибупрофена обеспечивали 6-часовой обезболивающий эффект, аналогичный таковому или даже более выраженный, чем эффект стандартной таблетки ибупрофена в дозе 400 мг [26]. После приема более высокие концентрации ибупрофена в сыворотке крови коррелируют с более выраженным анальгетическим эффектом и меньшей интенсивностью боли [27]. Начало обезболивания наблюдается при концентрации ибупрофена в плазме между 7 и 10 мг/мл [28]. В табл. 2 показаны значения C_{max} и время наступления максимальной концентрации (T_{max}) при применении препаратов ибупрофена в разных химических формах.

Максимальные концентрации ибупрофена в плазме крови после приема в форме лизиновой и натриевой солей достигались к 35–40-й минуте. После приема ибупрофена в форме жидкости в мягких желатиновых капсулах C_{max} в крови определялись спустя 30–50 мин. Для стандартной формы препарата (ибупрофен в таблетке, покрытой оболочкой) данный показатель составил примерно 90–120 мин. Абсолютные значения C_{max} ибупрофена были выше для препаратов в лекарственной форме быстрого действия по сравнению с концентрациями, которые давали стандартные формы препарата. При сравнении анальгетическая эффективность при острой боли, в частности после удаления

третьего моляра, была выше при применении быстрорастворимых лекарственных форм ибупрофена [29].

Помимо использования ибупрофена в быстро всасывающихся лекарственных формах еще один путь усиления его эффекта – это комбинация с парацетамолом в составе комплексного препарата. Парацетамол – ненаркотический анальгетик с умеренной противоболевой активностью, оказывающий целый комплекс эффектов на уровне центральной нервной системы. Препараты обладают различными взаимодополняющими механизмами действия. Ибупрофен – неселективный ингибитор ЦОГ-2, уменьшающий воздействие простагландина E2, важнейшего медиатора боли и воспаления, и ассоциированных с ним биологически активных веществ на периферические и нив рецепторы в месте повреждения. Парацетамол реализует свое влияние на уровне центральной нервной системы, также блокируя ЦОГ (возможно, ее особую изоформу ЦОГ-3). Кроме этого, парацетамол может стимулировать нисходящие антиноцицептивные пути, воздействуя на серотонинергическую и эндоканнабиноидную системы. Взаимодополнение механизмов действия лежит в основе рациональности комбинации и усиления обезболивающего эффекта. То, что при сочетании НПВП с парацетамолом эффективность лечения существенно повышается, подтверждает анализ 21 РКИ с участием 1909 пациентов. В исследованиях сравнивалось действие НПВП как в виде монотерапии, так и в комбинации с парацетамолом. Было показано, что комплексная терапия, включавшая НПВП и парацетамол, увеличивала анальгетический эффект на 64% [30]. В России используется целый ряд препаратов, являющихся комбинацией ибупрофена и парацетамола. Одна из технологических проблем подобной комбинации состоит в том, что препараты очень отличаются по химическому составу, и это определяет их разную скорость растворения и всасывания в ЖКТ (табл. 3).

Препараты относятся к различным биофармацевтическим группам (парацетамол – к I, а ибупрофен – ко II) [31]. Для того, чтобы устранить этот «химический» недостаток комбинации при создании препарата Нурофен® Интенсив, который содержит в своем составе 500 мг парацетамола и 200 мг ибупрофена, была использована оригинальная технология изготовления лекарственной формы, технология изготовления Synchrono-Tech (Синхро-тек). При изготовлении таблетки Нурофен® Интенсив субстанция ибупрофена очень сильно измельчается, превращаясь в «пудру». Субстанция парацетамола имеет более крупные частицы, которые составляют ядро таблетки. «Парацетамольное ядро» под высоким давлением покрывается тонким слоем расплавленной «ибупро-

Рис. 1. Концентрация парацетамола в плазме крови в зависимости от времени после приема при монотерапии парацетамолом и при приеме комбинированной таблетки, содержащей ибупрофен и парацетамол. Доза парацетамола при монотерапии и в комбинированной таблетке одинакова [33].

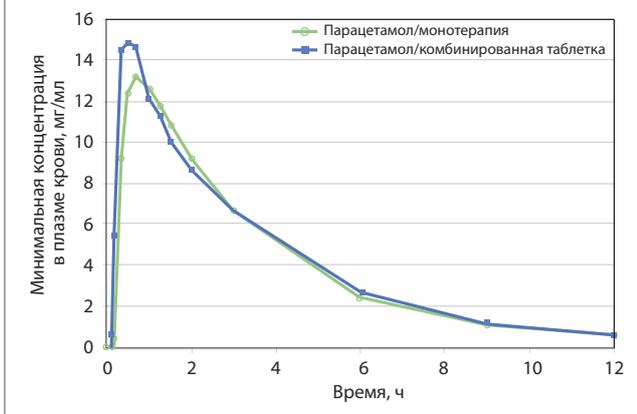
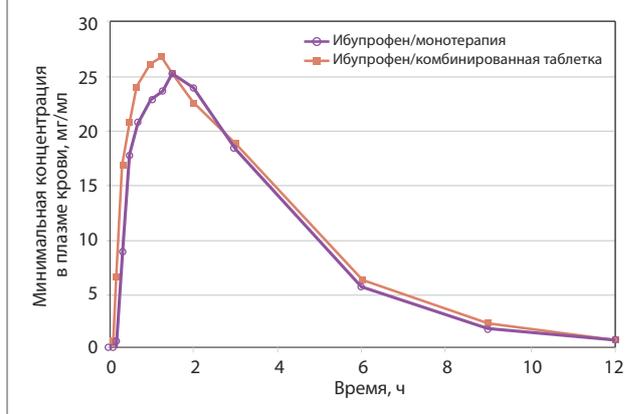


Рис. 2. Концентрация ибупрофена в плазме крови в зависимости от времени после приема при монотерапии ибупрофеном и при приеме комбинированной таблетки, содержащей ибупрофен и парацетамол. Доза ибупрофена при монотерапии и в комбинированной таблетке одинакова [33].



феновой пудры». В мелкодисперсной форме ибупрофен, являясь слабой кислотой, хорошо растворяется и всасывается в кислой среде желудка и достаточно активно – в слабокислой/слабощелочной рН двенадцатиперстной кишки. Применение этой оригинальной технологии производства позволило синхронизировать процесс растворения субстанции препаратов, включенных в комбинацию, улучшить их всасывание из ЖКТ, повысить биодоступность компонентов препарата по сравнению с всасыванием каждой субстанции в отдельности (рис. 1, 2) [32, 33].

При приеме натошак препарата Нурофен® Интенсив C_{max} парацетамола и ибупрофена достигается практически синхронно, через 35–40 мин, что является важным для эффективного лечения острой боли у пациентов. Сочетание механизмов действия парацетамола и ибупрофена, использование особой технологии производства, оптимизирующей их всасывание из ЖКТ, позволяют обеспечить не только быстрый, но и продолжительный анальгетический эффект. После приема комбинированного препарата уменьшение боли отмечается уже через 15 мин, а примерно через 40 мин отмечается максимальное обезболивающее действие, которое длится более 8 ч. Накоплена значительная доказательная база эффективности этой комбинации [34].

C. Derry и соавт. в обзоре Кокрановского сотрудничества проанализировали результаты 3 РКИ, в которых сравнивалась эффективность комбинации ибупрофена и парацетамола 200/500, 400/1000 мг с ибупрофеном 400 мг и плацебо у 1647 пациентов с острой болью. Эффективность лечения при совместном применении ибупрофена и парацетамола была выше, чем в группе плацебо. Продолжительность обезболивания при комбинированной терапии составила 7,6 и 8,3 ч в зависимости от дозы, а у плацебо – 1,7 ч [35]. Значительное усиление анальгетической активности комбинации ибупрофена и парацетамола проиллюстрировано в работе R. Moore и соавт. [36]. Был представлен метаанализ 10 систематических обзоров Кокрановского сотрудничества, посвященных оценке эффективности различных анальгетиков, отпускаемых без рецепта при острой боли после удаления зубов. Сравнительная оценка обезболивающего эффекта безрецептурных НПВП при острой боли, возникающей после удаления зубов, очень часто используется в обзорах и метаанализах в качестве модели, позволяющей наиболее объективно оценить выраженность анальгезии при интенсивной острой боли. Показано, что ибупрофен в дозах 200 и 400 мг в комбинации с парацетамолом 500 и 1000 мг имел наименьший показатель NNT, равный 1,5–1,6, что свидетельствовало о наиболее выраженной обезболивающей активности по сравнению с другими препаратами группы

НПВП. Еще один обзор Кокрановского сотрудничества включал 7 РКИ (n=2241). В них сравнивались анальгетический потенциал ибупрофена 400 мг, парацетамола 1000 мг и их комбинации после удаления зубов мудрости. Для комбинированного препарата уровень обезболивания не менее чем на 50% за 6 ч составлял 1,77 (95% доверительный интервал 1,32–2,39), что превосходило эффективность одного ибупрофена и плацебо [37]. В работе L. Alexander и соавт. на материале 5 РКИ также продемонстрировано преимущество комбинации парацетамола и ибупрофена при стоматологических манипуляциях. Комбинация препаратов обеспечивала лучшую анальгезию, давала достоверно более продолжительный эффект, не требовала дополнительной терапии [38]. Аналогичные результаты по эффективности послеоперационного обезболивания при удалении моляров получены D. Mehlisch и соавт. [39]. При применении комбинации ибупрофена и парацетамола 200/500 мг выраженный анальгетический эффект, оцененный по показателю SPRID, сохранялся до 8 ч. В ряде работ продемонстрировано преимущество комбинации ибупрофена и парацетамола 200/500 мг над парацетамолом 1000 мг в сочетании с опиоидным анальгетиком кодеином в дозах 60 и 30 мг [40, 41] у пациентов с острой послеоперационной болью после удаления моляров. Исследование эффективности и безопасности комбинации ибупрофена и парацетамола при ОА включало 892 больных ОА. Различные группы пациентов в течение 13 нед получали в качестве дозы на прием парацетамол 1000 мг, ибупрофен 400 мг, ибупрофен 200 мг + парацетамол 500 мг. Эти дозы назначали 3 раза в сутки. Исследование подтвердило преимущества комбинированной терапии. Пациенты, отмечавших хороший или отличный эффект, оказалось больше в группе, получавшей комбинацию ибупрофена и парацетамола [42]. Комбинация ибупрофена и парацетамола успешно контролирует БНЧС. P. Ostojic и соавт. продемонстрировали превосходство комбинации ибупрофена с парацетамолом над каждым препаратом в отдельности у 80 больных с острой БНЧС. Уровень болевых ощущений был достоверно меньше в группе получавших комбинированную терапию ($p=0,045$). Сочетание ибупрофена и парацетамола обеспечило и улучшение функциональной активности (максимальный наклон); $p=0,03$ [43].

Выбор НПВП с позиций безопасности, место ибупрофена в безрецептурной форме

В клинической литературе достаточно долго шла дискуссия о том, какой препарат из группы НПВП наиболее эффективный. Аргументы в пользу того или иного представителя группы подкреплялись результатами клинических

исследований с высоким уровнем дизайна, результатами систематических обзоров и метаанализов. Опираясь на них, на сегодняшний день можно сделать ряд выводов. Все НПВП в эквивалентных дозах (средних и максимальных терапевтических) при длительном применении имеют равный обезболивающий потенциал при сопоставлении на больших популяциях пациентов. Подобный вывод не отрицает того, что для конкретного больного именно НПВП «X» будет наиболее эффективным, а значит, предпочтительным. Но при большой выборке пациентов индивидуальные различия эффективности НПВП нивелируются.

У препаратов группы отмечена корреляция выраженности эффекта и дозы. Использование более высоких доз позволяет обеспечить более выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие. Как упомянуто выше, скорость наступления эффекта препарата зависит от его лекарственной формы. Более быстрый эффект по сравнению с пероральным приемом «стандартных таблеток» развивается при применении быстрорастворимых препаратов для приема внутрь, а также инъекционных форм (растворы для внутримышечного и внутривенного введения). Сравнительные исследования показали, что НПВП в средних и максимальных терапевтических дозах более эффективны, чем максимальная суточная доза парацетамола 4 г/сут. Использование НПВП в периоперационном периоде и при комбинированной терапии боли у онкологических больных («анальгетическая лестница Всемирной организации здравоохранения») позволяет повысить эффективность обезболивания, снизить потребность в опиоидных анальгетиках. НПВП имеют разнообразные лекарственные формы для местного применения (мази, кремы, пластыри). Важно, что локальные формы НПВП обладают доказанной обезболивающей и противовоспалительной эффективностью, в том числе при лечении ОА.

К сожалению, НПВП могут вызывать широкий спектр нежелательных явлений, представляющих серьезную угрозу здоровью и жизни пациентов. В частности, по данным российских и зарубежных исследований, не менее 40–50% случаев развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ, потребовавших эндоскопического или хирургического гемостаза, связано с приемом НПВП. Нередки осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. Именно разница в рисках развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы наиболее часто определяет выбор НПВП в конкретной клинической ситуации. Ибупрофен в диапазоне безрецептурных доз (до 1200 мг/сут) является одним из наиболее безопасных и эффективных НПВП. Это нашло подтверждение в клинических исследованиях препарата. В РКИ RAIN сравнивали эффективность и переносимость ибупрофена в дозе 1200 мг/сут, парацетамола в дозе 3 г/сут и ацетилсалициловой кислоты в дозе 3 г/сут у 8633 пациентов с болями при простудных заболеваниях в течение 1–7 дней. У ибупрофена частота нежелательных реакций со стороны ЖКТ оказалась ниже, чем при приеме препаратов сравнения: 11,5, 18,5 и 13,1% соответственно ($p=0,025$) [44]. По данным наблюдательного исследования V. Strom и соавт. [45], при приеме ибупрофена в безрецептурной дозе среди 277 601 пациента серьезные ЖКТ-осложнения возникли лишь у 0,012%, в то время как среди 101 218, принимавших безрецептурный напроксен, – у 0,026%. Низкий риск ЖКТ-осложнений при использовании безрецептурных доз препарата продемонстрирован в метаанализе 28 эпидемиологических исследований, выполненных с января 1980 по май 2011 г. В исследованиях сравнивали относительный риск (отношение шансов) развития желудочно-кишечных кровотечений при использовании различных НПВП. Риск развития кровотечения у ибупрофена в дозе до 1800 мг/сут составил 1,9, у селективного ЦОГ-2-ингибитора, целекоксиба, он имел очень близкое значение – 1,4. В то же время этот риск составил: для диклофенака – 2,5, напроксена – 3,2, кетопрофена – 4,9, пироксикама – 6,9 [46].

Важным достоинством ибупрофена является низкий риск развития при его применении кардиоваскулярных осложнений. Проведен метаанализ 25 популяционных исследований, оценивший риск кардиоваскулярных осложнений при применении различных НПВП. Критерием оценки стала частота фатального и нефатального инфаркта миокарда. Отношение шансов возникновения события при применении ибупрофена составило 1,14, а диклофенака – 1,38 [47]. Рандомизированное исследование с участием 8059 больных ревматоидным артритом и ОА, получавших целекоксиб 400 мг/сут, ибупрофен 800 мг/сут, диклофенак 75 мг/сут, показало равную частоту осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [48]. Имеются данные, что напроксен, ибупрофен и селективные ингибиторы ЦОГ-2 более безопасны в отношении риска дестабилизации артериальной гипертензии и сердечной недостаточности [49]. Опасность тромбоэмболических осложнений при лечении ибупрофеном ниже, чем на фоне приема многих других НПВП. Здесь он занимает позицию, близкую к напроксену, считающемуся наиболее «кардиобезопасным» НПВП [50].

Заключение

Безрецептурные формы НПВП и парацетамол – это основные препараты для терапии ноцицептивной боли в настоящее время. Ибупрофен в дозе до 1200 мг/сут, особенно в лекарственных формах быстрого действия, является эффективным и безопасным препаратом данной группы, который может быть назначен врачом или применяться пациентами самостоятельно. Анальгетический эффект ибупрофена значительно возрастает при его сочетании с парацетамолом (Нурофен® Интенсив) по специальной технологии Synchro-Tech. Сочетанное применение этих анальгетиков обеспечивает высокий уровень обезболивания, существенно превышающий эффект от монотерапии данными препаратами. Терапевтический потенциал и благоприятный профиль безопасности ибупрофена и его сочетания с парацетамолом подтверждены большим числом хорошо организованных РКИ, выполненных с соблюдением всех принципов доказательной медицины. Таким образом, ибупрофен и прежде всего оригинальный препарат ибупрофена, Нурофен®, может считаться препаратом выбора среди безрецептурных НПВП, используемых для устранения боли и лихорадки в разных клинических ситуациях.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interests.

Литература/References

1. Здравоохранение в России. 2017. Статистический сборник. М.: Росстат; 2017 [Zdravookhraneniye v Rossii. 2017. Statisticheskii sbornik. Moscow: Rosstat (in Russian)].
2. Cooper R, Booker C, Spanswick C. What is pain management, and what its relevance to the rheumatologist? *Rheumatology (Oxford)*. 2003; 42: 1133–7.
3. Ward M. Clinical measures in rheumatoid arthritis: which are useful in assessing patients? *J Rheumatol*. 1994; 21: 17–27.
4. Fitzcharles MA, Almahrezi A, Shir Y. Pain: understanding and challengers for the Rheumatologist. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 3685–92.
5. Brune K, Hinz B. The discovery and development of anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 2391–9.
6. Emery P. Considerations for nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy: benefits. *Scand J Rheumatol*. 1996; 25 (Suppl. 105): 5–12.
7. Lain L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in high-risk patient. *Gastroenterology*. 2001; 120: 594–606.
8. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56 (Прил. 1): 1–29 [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational'noe ispol'zovanie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. *Nauchno-prakticheskaja revmatologiya*. 2018; 56 (Прил. 1): 1–29 (in Russian)].

9. Cohen P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and serious gastrointestinal adverse reactions. *Br Med J*. 1986; 293 (6538): 51. DOI: 10.1136/bmj.293.6538.51-a
10. Codispoti J, Prior M, Fu M, et al. Efficacy of nonprescription doses of ibuprofen for treating migraine headache: a randomized controlled trial. *Headache*. 2001; 41 (7): 665–79.
11. Suthising C, Poolsup N, Kittikuluth W, et al. Efficacy of low-dose ibuprofen in acute migraine treatment: systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2007; 41 (11): 1782–91.
12. Rabbie R, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 10: CD008039. DOI: 10.1002/14651858.CD008039.pub2
13. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015; 55 (1): 3–20. DOI: 10.1111/head.12499
14. Ekman E, Fiechtner J, Levy S, Fort J. Efficacy of celecoxib versus ibuprofen in the treatment of acute pain: a multicenter, double-blind, randomized controlled trial in acute ankle sprain. *Am J Orthop*. 2002; 31 (8): 445–51.
15. Bradley R, Ellis P, Thomas P, et al. A randomized clinical trial comparing the efficacy of ibuprofen and paracetamol in the control of orthodontic pain. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2007; 132 (4): 511–7.
16. Dreiser R, Marty M, Ionescu E, et al. Relief of acute low back pain with diclofenac-K 12.5 mg tablets: a flexible dose, ibuprofen 200 mg and placebo-controlled clinical trial. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2003; 41 (9): 375–85.
17. Milsom I, Minic M, Dawood M, et al. Comparison of the efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen and naproxen sodium with ibuprofen, acetaminophen, and placebo in the treatment of primary dysmenorrhea: a pooled analysis of five studies. *Clin Ther*. 2002; 24 (9): 1384–400.
18. Moore R, Derry S, McQuay H, Wiffen P. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 9: CD008659.
19. Adatia A, Rainsford KD, Kean WF. Osteoarthritis of the knee and hip. Part II: therapy with ibuprofen and a review of clinical trials. *J Pharm Pharmacol*. 2012; 64 (5): 626–36. DOI: 10.1111/j.2042-7158.2012.01456.x
20. Boureau F, Schneid H, Zeghari N, et al. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomised comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63 (9): 1028–34.
21. Katz JN, Smith SR, Collins JE, et al. Cost-effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of knee osteoarthritis in older patients with multiple comorbidities. *Osteoarthritis Cartil*. 2016; 24 (3): 409–18. DOI: 10.1016/j.joca.2015.10.006
22. Silverstein F, Faich G, Goldstein J, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study. *JAMA*. 2000; 284: 1247–55.
23. Farkouh M, Kirshner H, Harrington R. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomized controlled trial. *Lancet*. 2004; 364: 675–84.
24. Sörgel F, Fuhr U, Minic M, et al. Pharmacokinetics of ibuprofen sodium dihydrate and gastrointestinal tolerability of short-term treatment with a novel, rapidly absorbed formulation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005; 43 (3): 140–9. DOI: 10.5414/cpp43140
25. Bjarnason I, Sancak O, Crossley A, et al. Differing disintegration and dissolution rates, pharmacokinetic profiles and gastrointestinal tolerability of over the counter ibuprofen formulations. *J Pharm Pharmacol*. 2018; 70 (2): 223–33. DOI: 10.1111/jphp.12827
26. Derry C, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral ibuprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009: CD001548.
27. Laska EM, Sunshine A, Marrero I, et al. The correlation between blood levels of ibuprofen and clinical analgesic response. *Clin Pharmacol Ther*. 1986; 40: 1–7.
28. Mehlisch DR, Sykes J. Ibuprofen blood plasma levels and onset of analgesia. *Int J Clin Pract*. 2013; 67: 3–8.
29. Moore AR. Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain. *Pain*. 2014; 155 (1): 14–21. DOI: 10.1016/j.pain.2013.08.013
30. Ong CK, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg*. 2010; 110 (4): 1170–9. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181cf9281
31. Раменская Г.В., Шохин И.Е., Кулинич Ю.И. Классификации лекарственных веществ по их биофармацевтическим свойствам – БКС и BDDCS. *Вестник ВГУ. Химия. Биология. Фармация*. 2012; 1: 212–5 [Ramenskaia GV, Shokhin IE, Kulnich Iu. Klassifikatsii lekarstvennykh veshchestv po ikh biofarmatsevticheskim svoystvam – BKS i BDDCS. *Vestnik VGU. Khimiia. Biologiia. Farmatsiia*. 2012; 1: 212–5 (in Russian)].
32. Atkinson HC, Stanescu I, Frampton C, et al. Pharmacokinetics and Bioavailability of a Fixed-Dose Combination of Ibuprofen and Paracetamol after Intravenous and Oral Administration. *Clin Drug Investig*. 2015; 35 (10): 625–32. DOI: 10.1007/s40261-015-0320-8
33. Tanner T, Aspley S, Munn A, Thomas T. The pharmacokinetic profile of a novel fixed-dose combination tablet of ibuprofen and paracetamol. *BMC Clin Pharmacol*. 2010; 10: 10. DOI: 10.1186/1472-6904-10-10
34. Каратеев А.Е. Комбинация ибупрофена и парацетамола: первая ступень эффективного контроля скелетно-мышечной боли. *РМЖ*. 2017; 2: 1562–6 [Karateev AE. Kombinatsiia ibuprofena i parasetamola: pervaya stupen' effektivnogo kontrolya skeletno-myshechnoi boli. *RMZh*. 2017; 2: 1562–6 (in Russian)].
35. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Single dose oral ibuprofen plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 6: CD010210. DOI: 10.1002/14651858.CD010210.pub2
36. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, et al. Non-prescription (OTC) oral analgesics for acute pain – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 11: CD010794. DOI: 10.1002/14651858.CD010794.pub2
37. Bailey E, Worthington H, Coulthard P. Ibuprofen and/or paracetamol (acetaminophen) for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth, a Cochrane systematic review. *Br Dent J*. 2014; 216 (8): 451–5. DOI: 10.1038/sj.bdj.2014.330
38. Alexander L, Hall E, Eriksson L, Rohlin M. The combination of non-selective NSAID 400 mg and paracetamol 1000 mg is more effective than each drug alone for treatment of acute pain. A systematic review. *Swed Dent J*. 2014; 38 (1): 1–14.
39. Mehlisch DR, Aspley S, Daniels SE, et al. A Single-Tablet Fixed-Dose Combination of Racemic Ibuprofen/Paracetamol in the Management of Moderate to Severe Postoperative Dental Pain in Adult and Adolescent Patients: A Multicenter, Two-Stage, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Factorial Study. *Clin Ther*. 2010; 32: 1033–49.
40. Moore PA, Hersh EV. Combining ibuprofen and acetaminophen for acute pain management after third-molar extractions: translating clinical research to dental practice. *J Am Dent Assoc*. 2013; 144 (8): 898–908. DOI: 10.14219/jada.archive.2013.0207
41. Daniels SE, Goulder MA, Aspley S, Reader S. A Randomised, Five-Parallel-Group, Placebo-Controlled Trial Comparing the Efficacy and Tolerability of Analgesic Combinations Including a Novel Single-Tablet Combination of Ibuprofen/Paracetamol for Postoperative Dental Pain. *Pain*. 2011; 152 (3): 632–42.
42. Doherty M, Hawkey C, Goulder M, et al. A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70 (9): 1534–41. DOI: 10.1136/ard.2011.154047
43. Ostojic P, Radunovic G, Lazovic M, Tomanovic-Vujadinovic S. Ibuprofen plus paracetamol versus ibuprofen in acute low back pain: a randomized open label multicenter clinical study. *Acta Reumatol Port*. 2017; 42 (1): 18–25.
44. Rampal P, Moore N, Van Ganse E, et al. Gastrointestinal tolerability of ibuprofen compared with paracetamol and aspirin at over-the-counter doses. *J Int Med Res*. 2002; 30 (3): 301–8.
45. Strom B, Schinнар R, Bilker W, et al. Gastrointestinal tract bleeding associated with naproxen sodium vs ibuprofen. *Arch Intern Med*. 1997; 157 (22): 2626–31.
46. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012; 35 (12): 1127–46. DOI: 10.2165/11633470-000000000-00000
47. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013; 22: 559–70. DOI: 10.1002/pds
48. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Влияние НПВП и парацетамола на сердечно-сосудистую систему. *Клин. фармакологическая терапия*. 2002; 5: 5–7 [Belousov IuB, Gurevich KG. Vliianie NPVP i parasetamola na serdечно-sosudistuiu sistemuu. *Klin. farmakologicheskaiia terapiia*. 2002; 5: 5–7 (in Russian)].
49. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б., и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009 [Karateev AE, Yakhno NN, Lazebnik LB, et al. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. Moscow: IMA-PRESS (in Russian)].
50. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. *JAMA*. 2006; 296: 1633–44.

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCOR.U