

Ибупрофен: путь от рецептурного средства до одного из самых популярных НПВП

Производное пропионовой кислоты ибупрофен был синтезирован в 1961 г. Как рецептурный препарат для лечения ревматоидного артрита ибупрофен был впервые одобрен в 1969 г. в Великобритании. При клиническом применении он демонстрировал хороший профиль безопасности. В 1983 г. ибупрофен стал первым безрецептурным нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП), одобренным в качестве анальгетика/антипиретика в Великобритании, а затем, в 1984 г., и в США. Как безрецептурный препарат ибупрофен применялся в однократной дозе 200 мг и до 1200 мг/сут, в качестве рецептурного средства – в дозах 1200–3600 мг/сут. В настоящее время ибупрофен широко используется при острых респираторных заболеваниях, сопровождающихся повышением температуры тела, в лечении боли после хирургических вмешательств, головной боли, артрита и др. (Black P. et al., 2002) и при назначении в низких дозах лучше всего переносится среди всех НПВП (Sachs C., 2005). Кроме того, по сравнению с большинством других НПВП ибупрофен ассоциируется со сниженным риском гастроинтестинальных осложнений (Doyle G. et al., 1999; Henry D. et al., 1996; Henry D., McGettigan P., 2003).

Эффективность и безопасность безрецептурного ибупрофена

Ибупрофен изучался в многочисленных клинических исследованиях с участием пациентов с разнообразными патологическими состояниями, сопровождающимися болью, с целью определения оптимальных безрецептурных дозировок и оценки безопасности.

Несмотря на то что ибупрофен обычно назначается в относительно низких дозах, пациенты в целом считают препарат как минимум таким же эффективным, как и другие НПВП, даже с учетом тяжести заболевания (Hawkey C.J. et al., 2000). Существует четкая связь между однократной дозой ибупрофена в диапазоне от 50 до 400 мг с одной стороны, и пиковым анальгетическим эффектом / длительностью анальгезии – с другой. При средневывраженной боли ибупрофен в дозе 400 мг так же эффективен, как и аспирин в дозах 600–900 мг/сут, а при интенсивной боли (например, зубной) превосходит аспирин и парацетамол. Продолжительность действия ибупрофена 400 мг составляет не меньше 6 ч по сравнению с 4–6 ч для ибупрофена 200 мг или парацетамола. У пациентов, подвергшихся хирургическим вмешательствам на ротовой полости, по эффективности ибупрофен 200 мг был сопоставим с напроксеном 200 мг, а ибупрофен 400 мг – с кетопрофеном 25 мг (Beaver W.T., 2003).

В целом по выраженности действия ибупрофен в низких дозах сравним с аспирином и превосходит парацетамол (Ecker-Schlipf B., 2006); при этом частота гастроинтестинальных побочных эффектов, связанных с ибупрофеном, не отличается от таковой парацетамола (Rainsford K.D. et al., 1997; Fries J., Bruce V., 2003). В исследовании Moore и соавт. (1999) ибупрофен по сравнению с другими безрецептурными анальгетиками имел лучший профиль безопасности. В исследовании PAIN сравнивали переносимость безрецептурных анальгетиков в лечении распространенных типов боли. В целом 8677 взрослых пациентов рандомизировали для получения ибупрофена 1200 мг/сут, парацетамола 3 г/сут или аспирина 3 г/сут в течение 1–7 дней. Наиболее частыми показаниями для лечения были мышечно-скелетные состояния (31–33%), обычная простуда или грипп (19–20%), боль в спине (15–17%), боль в горле (11–12%) и головная боль (10–11%). Частота значимых побочных эффектов была минимальной у ибупрофена (13,7%), несколько выше – у парацетамола (14,5%) и максимальной – у аспирина (18,7%). Гастроинтестинальные события (включая диспепсию) и боль в животе наблюдались значительно реже при лечении ибупрофеном (4 и 2,8% соответственно), чем при терапии парацетамолом (5,3 и 3,9% соответственно) и аспирином (7,1 и 6,8% соответственно; $p < 0,035$). Было зарегистрировано 6 случаев нетяжелых гастроинтестинальных кровотечений –

4 в группе парацетамола и 2 в группе аспирина. Кардиоваскулярные события при применении аспирина, парацетамола, ибупрофена отсутствовали. Помимо принимаемого анальгетика, факторами риска неблагоприятных событий были женский пол (относительный риск – ОР – 1,26; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,12–1,43); показания (например, менструальная боль vs боли при остеоартрите – ОР 0,38; 95% ДИ 0,22–0,71); сопутствующий прием противопоказанных препаратов (ОР 2,16; 95% ДИ 1,6–2,93); количество принимаемых сопутствующих препаратов > 3 (ОР 2,72; 95% ДИ 2,09–3,53) и отягощенный гастроинтестинальный анамнез (ОР 1,35; 95% ДИ 1,04–1,76).

В дальнейшем в многочисленных исследованиях была подтверждена высокая репрезентативность популяции PAIN (Depont F. et al., 2007; Hasford J. et al., 2004; Layton D. et al., 2002; Turunen J.H. et al., 2005). Кроме того, основной результат клинического испытания PAIN, а именно эквивалентная переносимость ибупрофена и парацетамола, был подтвержден в двух исследованиях, одно из которых включало 84 тыс. детей (Lesko S.M., Mitchell A.A., 1995), а в другом участвовали взрослые пациенты с высоким гастроинтестинальным риском (Fries J., Bruce V., 2003).

В проспективном исследовании с участием 1257 здоровых добровольцев, принимавших ибупрофен в максимальной разрешенной безрецептурной дозе (1200 мг/сут) в течение 10 дней, частота гастроинтестинальных побочных эффектов не повышалась (плацебо 16%, ибупрофен 19%; $p = 0,187$) (Doyle G. et al., 1999). В вышеупомянутом исследовании PAIN также сравнивали частоту гастроинтестинальных событий у пациентов, получавших ибупрофен, аспирин или парацетамол (Rampal P. et al., 2002). Анализ показал, что ибупрофен, назначаемый в безрецептурных дозах (до 1200 мг/сут) длительностью до 7 дней, по гастроинтестинальной переносимости как минимум не уступает парацетамолу и значительно превосходит аспирин.

В отношении нефротоксичности следует отметить, что в дозах ≤ 1200 мг/сут (рекомендованная безрецептурная доза) ибупрофен не повышает риск почечной недостаточности (ОР 0,94; 95% ДИ 0,58–1,51) (Griffin M.R. et al., 2000).

Таким образом, ибупрофен в низких дозах (≤ 1200 мг/сут) обладает по крайней мере такой же эффективностью, как и аспирин, и значительно превосходит в данном отношении парацетамол. Переносится ибупрофен так же хорошо, как и парацетамол, и значительно лучше, чем аспирин. А такие нетяжелые гастроинтестинальные побочные эффекты, как диспепсия, при лечении ибупрофеном регистрируются реже по сравнению с соответствующим показателем для терапии как аспирином, так и парацетамолом.

Ибупрофен в рецептурных vs безрецептурных дозах

Эффекты ибупрофена являются время- и дозозависимыми. Как безрецептурный препарат ибупрофен может применяться в дозах ≤ 1200 мг/сут длительностью 7–10 дней для нормализации повышенной температуры тела, купирования зубной и головной боли, облегчения дисменореи и т. д. В среднем за курс лечения расходуются 20 таблеток (по 200 мг каждая) в течение 5 дней. Рецептурный ибупрофен используется при хронических состояниях, таких как ревматоидный артрит (включая ювенильный ревматоидный артрит и болезнь Стилла), анкилозирующий спондилит, остеоартрит и другие неревматоидные (серонегативные) артропатии, требующих продолжительного лечения более высокими дозами и регулярного врачебного наблюдения. При указанных состояниях ибупрофен используется на протяжении 90–100 дней в год, при ревматоидном артрите – практически непрерывно.

Риск гастроинтестинальный кровотечений при назначении ибупрофена в безрецептурных дозах очень низок, что может быть обусловлено собственно применением низких доз, а также коротким периодом полужизни в плазме (1–2 ч). Благодаря короткому периоду полужизни ибупрофен связывается с ЦОГ-1 на протяжении меньшего временного интервала, что объясняет его самую низкую гастроинтестинальную токсичность по сравнению с другими НПВП (Henry D. et al., 1996, 2003).

F.L. Lanza (1984) проанализировал серию исследований, в которых изучалось влияние ибупрофена на слизистую желудка у 187 молодых здоровых добровольцев. Было установлено, что в дозе 1200 мг/сут ибупрофен оказывает минимальное воздействие на слизистую желудка, сопоставимое с таковым плацебо. Повреждения слизистой также не наблюдалось при приеме препарата в дозе 1600 мг/сут в течение 3 дней или 2400 мг на протяжении 1 дня. При регулярном применении дозы 2400 мг/сут степень повреждения нарастала. Тем не менее реальные клинические последствия этого эффекта сложно оценить, поскольку, с одной стороны, риски при высокодозовой терапии ибупрофеном (равно как и в случае передозировки) являются минимальными, а с другой – типичная популяция потребителей безрецептурного ибупрофена представлена относительно молодыми, в целом здоровыми пациентами, имеющими более низкий риск сосудистых и иных осложнений по сравнению с потребителями рецептурного ибупрофена и других НПВП. Больные, находящиеся на лечении ибупрофеном в рецептурных дозах, как правило, относятся к старшей возрастной категории и находятся под регулярным наблюдением врача, который контролирует общую эффективность и потенциальные побочные реакции.

Передозировка

В низких доз ибупрофен хорошо переносится. Вместе с тем увеличение дозы любого НПВП ассоциируется с повышенным риском токсических явлений. Преимуществом ибупрофена является то, что даже при передозировке препарата побочные реакции в большинстве случаев имеют доброкачественный характер. В исследовании A.H. Hall и соавт. (1988) токсические реакции наблюдались у 7 из 45 пациентов, допустивших передозировку (т. е. только в 16% случаев).

Клинически значимые побочные эффекты со стороны почек более вероятны при приеме препарата в дозах > 400 мг/кг, в то время как более низкие дозы, как правило, ассоциируются с клинически незначительными реакциями. Единичные случаи почечной недостаточности регистрировались при массивной передозировке ибупрофена у пациентов с метаболическим ацидозом, олигурией и дополнительными факторами риска (инфекция, дегидратация, одномоментный прием большого количества алкоголя, ранее диагностированная болезнь почек) (Volans J.N. et al., 1999; Volans G. et al., 2003). Симптомы при передозировке хорошо поддаются общей поддерживающей терапии.

В целом ибупрофен является в высокой степени безопасным препаратом и даже при передозировке обычно не вызывает тяжелых осложнений благодаря широкому терапевтическому диапазону. Несмотря на то что летальная доза ибупрофена у человека до сих пор не определена, очевидно, что в случае острой передозировки он значительно менее токсичен по сравнению с аспирином (Volans G. et al., 2003) или парацетамолом (Perry S.J. et al., 1987). Тяжелые отравления при приеме мегадоз ибупрофена регистрировались исключительно редко. Таким образом, потенциальные последствия передозировки ибупрофена как для населения, так и для здравоохранения в целом будут минимальными, даже принимая во внимание рост применения препарата пациентами.

Выводы

История клинического использования ибупрофена превысила 45 лет, и профиль безопасности препарата хорошо изучен. В настоящее время ибупрофен рассматривается как хорошо переносимый препарат по сравнению с другими НПВП. При непродолжительном приеме в дозах, не превышающих 1200 мг/сут (рекомендованная безрецептурная доза), ибупрофен демонстрирует значительно лучшую безопасность по сравнению с применением более высоких (рецептурных) доз. Серьезные гастроинтестинальные побочные эффекты, ассоциированные с ибупрофеном, наблюдаются очень редко и в основном при использовании более высоких доз, назначаемых для длительного лечения хронических заболеваний, таких как артрит. При краткосрочном применении у детей и взрослых при различных острых самолимитирующихся состояниях (простуда, грипп, головная боль и т. п.) профиль безопасности ибупрофена сопоставим с таковым плацебо. Благодаря снижению риску гастроинтестинальных побочных эффектов, в частности язвенных осложнений, при назначении ибупрофена по сравнению с другими НПВП можно ожидать уменьшения финансовых затрат, снижения заболеваемости и смертности без ущерба для эффективности терапии и уровня облегчения состояния пациента.

Список литературы находится в редакции.

Подготовил **Алексей Терещенко**

