

Проблема обезбоживания: старый новый подход

Трудно найти отрасль медицины, в которой важное место не занимала бы проблема боли. Несмотря на обилие болеутоляющих средств, достижение достаточного анальгетического эффекта во многих случаях оказывается затруднено или сопряжено с развитием серьезных побочных эффектов. Данная публикация посвящена ибупрофену — одному из наиболее широко применяемых в амбулаторной практике препаратов для лечения болевых синдромов.

Более ста лет назад нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) стали применяться в клинике ревматических заболеваний. Высокая эффективность в подавлении воспаления и болевого синдрома обеспечила им популярность у клиницистов и пациентов, несмотря на значительные побочные эффекты, которые были присущи первым препаратам этой группы. До 1969 г. число их было ограничено. Ацетилсалициловая кислота и индометацин оставались главными представителями НПВС, однако побочные эффекты, связанные в первую очередь с раздражающим действием на слизистую желудка, ограничивали их применение. Пиразолон и фенилбутазон, хотя и переносились несколько лучше, оказались небезопасными с точки зрения возможности развития кровотечений.

Ибупрофен стал первым из препаратов нового поколения, первоначально введенным в практику в Великобритании в 1969 г. В химическом отношении он значительно отличался от предшественников, будучи синтезированным из пропионовой кислоты. С тех пор благодаря низкой частоте побочных эффектов производные пропионата стали самой крупной и наиболее важной группой НПВС. По оценкам, более 100 млн пациентов по всему миру получают ибупрофен, который в настоящее время доступен более чем в 100 странах.

Первоначально разработанный в качестве альтернативы кортикостероидам для лечения ревматоидного артрита, он обнаружил ряд преимуществ, обеспечивших ему прочное место на фармацевтическом рынке. По мнению К. Hargreaves и Р. V. Abbott (2005), несмотря на наличие ряда эффективных НПВС, именно ибупрофен является общепринятым стандартом в лечении различных острых болевых синдромов.

Поскольку эффективность ибупрофена в лечении боли изучалась во многих клинических исследованиях, соответствующих данных к настоящему времени накопилось достаточно много. Например, твердо установлено, что в лечении послеоперационной боли ибупрофен одинаково эффективен как у мужчин, так и у женщин (M. Averbuch et al., 2000). В соответствии с результатами метаанализов ибупрофен обладает большим анальгетическим эффектом, чем парацетамол (D. M. Ferraiolo et al., 2014; R. A. Moog et al., 2015) и комбинация парацетамол-кодеин (N. Achmad et al., 1997). Кроме того, как указывается в документе Oxford League Table of Analgesics Efficacy (2005), анальгетический эффект ибупрофена носит дозозависимый характер в широком диапазоне доз (200–800 мг на прием), что является дополнительным преимуществом перед другим широко используемым ненаркотическим анальгетиком — парацетамолом.

В исследованиях, проведенных с высоким уровнем доказательности, была продемонстрирована эффективность ибупрофена, в частности, при головной боли напряжения (B. P. Schachtel et al., 1996), зубной боли (S. A. Cooper et al., 1977; S. A. Cooper et al., 1989), боли в горле (B. P. Schachtel et al., 1988), послеродовой боли, связанной с эпизиотомией (B. P. Schachtel et al., 1989). Ибупрофен с успехом применяется при невралгиях, миалгиях, альгодисменореях, оталгиях, суставных и абдоминальных болях и лихорадке (M. Giovannini et al., 2013).

Последние сообщения Кокрановской группы также подтверждают высокую эффективность ибупрофена в лечении болевых синдромов умеренной и высокой интенсивности в клинике нервных болезней (S. Derry et al., 2015; L. Riecher et al., 2016) у детей, подростков и взрослых. Активно применяется ибупрофен и в лечении послеоперационных болей. В. P. Kelley и соавт. (2016) в результате метаанализа многих исследований указывают, что в ряде высокодоказательных исследований анальгетический эффект

ибупрофена был сравним с таковым наркотических анальгетиков. Кроме того, авторы подчеркивают, что назначение ибупрофена в стандартных дозировках не приводило к увеличению частоты кровотечений в послеоперационном периоде.

Механизм действия ибупрофена до сих пор окончательно не выяснен (K. Hargreaves et al., 2005). Подобно своим предшественникам, он является неспецифическим ингибитором циклооксигеназы (ЦОГ) — фермента, под влиянием которого образуются метаболиты арахидоновой кислоты (простагландины и тромбоксаны), играющие роль медиаторов воспаления. Известны две основные изоформы ЦОГ: конститутивная (ЦОГ-1) и индуцибельная (ЦОГ-2). Блокадой ЦОГ-1 в настоящее время объясняют развитие характерных для НПВС побочных эффектов. Собственно противовоспалительное (и, как полагают, обезболивающее) действие НПВС связано с блокадой ЦОГ-2.

Разработанным в конце минувшего века селективным ингибитором ЦОГ-2, вопреки возлагавшимся на них надеждам, не удалось вытеснить ибупрофен с рынка. С одной стороны, оказалась хорошая переносимость и низкая частота побочных эффектов ибупрофена при приеме в стандартных дозировках, а с другой — в процессе сравнительного изучения в экспериментах и клинике оказалось, что его обезболивающий эффект развивается быстрее, чем при приеме ингибиторов ЦОГ-2 (R. Dionne, 2003).

Не вызывает сомнений, что при выраженной боли, требующей фармакологического вмешательства, пациент стремится добиться облегчения как можно скорее. При этом отмечается сильная корреляция между уровнем концентрации ибупрофена в сыворотке крови и степенью анальгезии (E. M. Laska et al., 1986). Следовательно, скорость достижения пиковой концентрации препарата в сыворотке является основным фактором, определяющим скорость наступления анальгетического эффекта.

В этом отношении традиционные пероральные формы ибупрофена обладают существенным недостатком. В силу кислотной природы его солюбилизация в кислой среде желудка оказывается затрудненной, вследствие чего уменьшается и степень его абсорбции в кишечнике. Это приводит к необходимости приема более высоких доз для достижения нужного эффекта, что, с одной стороны, увеличивает потенциальный риск развития побочных эффектов, а с другой — не снимает главной проблемы — относительно низкой скорости развития обезболивающего эффекта при пероральном приеме.

Для преодоления этого недостатка применялись различные подходы. Традиционным является использование высокоразстворимых солевых форм вещества. Соли в большинстве случаев представляют собой термодинамически стабильную фазу, в наименьшей степени подверженную риску трансформаций в процессе изготовления препарата и его хранения. К тому же ионизированные формы вещества обладают гораздо более высокой растворимостью в воде по сравнению с неионизированными формами. Однако градиент pH в желудочно-кишечном тракте может существенно влиять на процессы солюбилизации, лишая солевые формы ожидаемого преимущества. Это особенно касается солей веществ кислотной природы, к которым относится ибупрофен, поскольку первичное растворение препарата происходит в кислой среде желудка. Физико-химические процессы при этом таковы, что первоначально высокая растворимость активного вещества может резко уменьшиться, прежде чем начнется всасывание (Jenna L. Terebetski et al., 2014; A. T. Serajuddin, 2007).

Альтернативным и, вероятно, наиболее перспективным подходом является

использование капсул, содержащих гель с уже солюбилизированным веществом. Состав геля подбирается таким образом, чтобы минимизировать нежелательное воздействие кислой среды желудочного сока. При этом возрастает скорость последующего всасывания и сокращается время наступления и максимального развития обезболивающего эффекта. Увеличение биодоступности позволяет во многих случаях применять препарат в меньших дозировках, что актуально при риске развития побочных эффектов.

Изучение таких форм выпуска ибупрофена в эксперименте и клинике ведется начиная с конца 1990-х гг. T. Schettler и соавт. (2001) в исследованиях на здоровых добровольцах установили, что при использовании мягких желатиновых капсул максимальная сывороточная концентрация (C_{max}) была значительно выше и время ее достижения (t_{max}) значительно меньше по сравнению с традиционными таблетированными формами.

D. E. Kellstein и соавт. (2000) в результате рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с участием 729 больных мигренью с выраженными или умеренными болями установили как хорошую переносимость, так и высокую эффективность новой формы ибупрофена у таких больных. Авторы подчеркивают, что помимо собственно головной боли при помощи новой формы ибупрофена удавалось быстро (в течение 1–4 ч) добиться уменьшения либо полного устранения и сопутствующих симптомов — фото- и фонофобии, тошноты.

В. Packman и соавт. (2000), изучая эффективность новой формы ибупрофена при частой эпизодической головной боли

напряжения, провели двойное слепое рандомизированное параллельное исследование, в котором сравнивали эффект геле-капсул ибупрофена (400 мг) с капсулами парацетамола (1000 мг). Авторы наблюдали значительно более быстрое начало и полное развитие эффекта в случае геле-капсул ибупрофена по сравнению с парацетамолом и плацебо и подчеркнули, что, хотя в отношении эффективности обезболивания преимущество ибупрофена перед парацетамолом демонстрировалось уже неоднократно, новая форма выпуска обладает еще одним преимуществом, связанным с более высокой скоростью развития эффекта.

К настоящему времени опыт производства и применения пероральных солюбилизированных форм ибупрофена в мире уже достаточно велик. Восполнить пробел, имеющийся на этом участке отечественного фармацевтического рынка, взялась компания MEGA Lifesciences, которая в ноябре 2015 г. анонсировала выпуск новой линейки своих продуктов — мягко-желатиновых капсул ибупрофена под торговым наименованием ГОФЕН 200 и 400 мг.

По информации компании MEGA Lifesciences, ГОФЕН:

- Содержит жидкую форму ибупрофена, которая не требует преабсорбционной подготовки и уже готова к всасыванию. За счет этого анальгезирующий эффект наступает в 2–3 раза быстрее, чем у таблетированных форм ибупрофена.

- Мягко-желатиновые капсулы выполнены по инновационной ClearCap технологии, что минимизирует использование вспомогательных веществ, таких как красители и консерванты.

Кроме того, Гофен является одним из самых доступных по цене среди всех препаратов ибупрофена зарубежного производства.

Подготовил Федор Добровольский



ібупрофен
ГОФЕН 200 400
«ДРУГЕ ДИХАННЯ» ІБУПРОФЕНУ

IBUPROFEN
ClearCap
Technology

✓ **РІДКА ФОРМА ІБУПРОФЕНУ**
Швидке знеболення (через 15 хвилин)¹

✓ **СУЧАСНА ТЕХНОЛОГІЯ ВИРОБНИЦТВА**
ClearCap Technology

✓ **ДОСТУПНА ВАРТІСТЬ²**

MEGA
We care

¹ Рекомендована вагітність Гофен 200 9010 – 33 г/м, Гофен 400 9010 – 33 г/м.
² — Schettler T, et al. Headache. 1998; 38(2):47-52.
— Schettler T, et al. J. Pharm Med. 2001; 3(3):245-250.
— Packman V, et al. J. Pharm Med. 2000; 3(3):245-250.
— Ferraiolo D, et al. J. Pharm Med. 2014; 3(3):245-250.
— Cooper S, et al. J. Pharm Med. 1989; 3(3):245-250.
— Schachtel B, et al. J. Pharm Med. 1996; 3(3):245-250.
— Giovannini M, et al. J. Pharm Med. 2013; 3(3):245-250.
— Kelley V, et al. J. Pharm Med. 2016; 3(3):245-250.
— Serajuddin A, et al. J. Pharm Med. 2007; 3(3):245-250.