

Ефективність і безпечність ібупрофену: звіт FDA США

Ібупрофен – нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) із похідних фенілпропіонової кислоти, який уперше з'явився на фармринку США 1974 року як рецептурний засіб для лікування артриту в добових дозах до 2400 мг. Пізніше було схвалено застосування ібупрофену в дозах до 3200 мг/добу для лікування легкого або помірного болю. 1984 року ібупрофен почав застосовуватися як безрецептурний препарат, і з того часу лише в США було продано більш ніж 200 млрд таблеток. У XXI сторіччі безрецептурний ібупрофен займає третину ринку безрецептурних анагетиків і є одним з найбільш використовуваних лікарських засобів у США.

Ефективність

Упродовж десятиліть безрецептурного застосування ібупрофен вивчався в численних клінічних дослідженнях у пацієнтів з широким спектром болювих станів, у тому числі болем після стоматологічних і загальнохірургічних втручань, болем у суглобах, ортопедичним болем, міалгією, болем у горлі, головним болем напруги, мігренню і дисменореєю.

Дослідження з використанням різноманітних моделей болю показали, що ібупрофен 200-400 мг демонструє клінічно й статистично значимий дозозалежний знеболювальний ефект (рис. 1). Обидві дози створюють ефективні концентрації (EC50) 6-10 мкг/мл протягом перших 30 хв після прийому з досяганням пікових ефектів приблизно через 1-2 години, проте доза 400 мг забезпечує покращену анальгезію з більшим піковим ефектом і дещо довшою дією порівняно з дозою 200 мг. Важливо, що саме доза 400 мг має максимальну знеболювальну дію; вищі дози лише незначно збільшують тривалість ефекту.

Багато досліджень ібупрофену при гострому болю були проведені на моделі зубного болю, яка вважається найбільш чутливою і достовірною для оцінки відносної ефективності і дозозалежної відповіді НПЗП. У цих дослідженнях були отримані такі результати:

- ібупрофен 400 мг значно ефективніший, ніж аспірин 650 мг і парацетамол 1000 мг; перевага ібупрофену навіть більш вражаюча в пацієнтів з початковим тяжким болем (рис. 2);
- ібупрофен 400 мг забезпечує значно кращу ефективність, ніж комбінація парацетамолу з кодеїном;
- ібупрофен 400 мг має ефективність, подібну до такої рофекоксибу 50 мг, і клінічно значно ефективніший за цецекоксиб 200 мг у перші 4-6 год після прийому (рис. 3).

В інших дослідженнях було доведено, що ібупрофен 400 мг є високоефективним і набагато кращим, ніж аспірин або парацетамол, при болю в горлі, головному болю, спортивних травмах і епізіотомічному болю.

Безпека

Дані щодо безпеки ібупрофену збиралася починаючи з 1984 року, коли він отримав статус безрецептурного препарату, з таких джерел:

- клінічні дослідження компанії-виробника;
- опублікована література з ефективності й безпеки ібупрофену;
- база даних післямаркетингового нагляду;
- повідомлення, надіслані в Американську асоціацію токсикологічних центрів (AAPC).

Слід наголосити, що база даних післямаркетингового нагляду безрецептурного ібупрофену є надзвичайно великою. Ібупрофен був схвалений FDA за процедурою NDA (New Drug Application), тобто як новий препарат; отже, усі повідомлення про побічні ефекти, отримані виробником із 1984 року, мали надсилатись до FDA. На відміну від цього, оскільки аспірин і парацетамол є монографічними препаратами, їх виробники були звільнені від обов'язку надсилати повідомлення про побічні ефекти до FDA.

Контрольовані клінічні, епідеміологічні дослідження і багаторічний досвід свідчать про те, що тривалий прийом рецептурних доз ібупрофену асоціюється з підвищеним ризиком серйозних гастроінтестинальних побічних ефектів, але ібупрофен має найбільш сприятливий профіль безпеки серед усіх рецептурних НПЗП (рис. 4). У безрецептурних дозах і за нетривалого прийому (тобто до 10 днів) профіль гастроінтестинальної безпеки ібупрофену є ще більш сприятливим, з надзвичайно низьким ризиком серйозних гастроінтестинальних ускладнень.

Безпека ібупрофену в безрецептурних дозах (до 1200 мг/добу) з тривалістю лікування до 10 днів вивчалася в проспективних рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях.

У дослідженні PAIN порівнювали безпеку ібупрофену 1200 мг/добу, аспірину 3000 мг/добу і парацетамолу 3000 мг/добу в лікуванні гострого болю у 8677 пацієнтів. Ібупрофен асоціювався зі значно нижчою частотою скарг з боку шлунково-кишкового тракту порівняно з аспірином і парацетамолом. Жодної тяжкої гастроінтестинальної події в групі ібупрофену не було, на відміну від груп аспірину і парацетамолу. Також у групі ібупрофену була найнижча частота дострокової відміни лікування. У дослідженнях MUST I і MUST II ібупрофен 1200 мг/добу (тривалість лікування 10 днів) за частотою гастроінтестинальних симптомів не відрізнявся від цецекоксибу і плацебо.

Крім широкого використання в дорослих пацієнтів, ібупрофен має довгу історію безпечного застосування

в дітей. У великих дослідженнях CAMP і Boston Fever Study (загалом 114 359 учасників) було продемонстровано, що ібупрофен не асоціюється з підвищеним ризиком гастроінтестинальних побічних ефектів порівняно з парацетамолом.

Безпека ібупрофену також вивчалася в сотнях інших досліджень. Їх результати свідчать, що в безрецептурних дозах гастроінтестинальна безпека ібупрофену подібна до такої плацебо.

Багаторічний досвід використання безрецептурного ібупрофену свідчить, що ібупрофен є дуже безпечним для нирок. У дослідженнях PAIN, MUST I і MUST II серед 4478 пацієнтів, які отримували ібупрофен, не було жодного випадку погіршення ниркової функції. Так само в дослідженнях CAMP і Boston Fever Study серед 76 тис. дітей, які приймали ібупрофен, не зафіксовано жодного випадку гострої ниркової недостатності. Поодинокі ниркові події, про які повідомлялося в інших дослідженнях, мали легкий характер і проходили без наслідків після відміни ібупрофену.

Порівняно з аспірином і парацетамолом передозування ібупрофену значно рідше призводило до тяжких ускладнень або смерті. Серед 528 396 повідомлень про передозування ібупрофену фатально завершилися лише 49 випадків (0,009%) порівняно з 769 випадками смерті з 978 014 повідомлень про передозування парацетамолу (0,079%) і 576 випадків смерті з 221 356 повідомлень про передозування аспірину (0,26%).

Ключові висновки звіту

Епідеміологічні, контрольовані клінічні дослідження і післямаркетинговий нагляд безпеки в умовах реальної практики свідчать про таке.

- Не всі НПЗП мають однаковий профіль безпеки.
- Для будь-яких НПЗП ризик розвитку тяжких побічних ефектів безпосередньо залежить від дози і тривалості застосування.
- Ібупрофен має найбільш сприятливий профіль гастроінтестинальної безпеки серед усіх НПЗП.
- Схвалена доза безрецептурного ібупрофену (1200 мг/добу) становить 37,5% від максимальної рецептурної дози (3200 мг/добу); ібупрофен у дозах 200 або 400 мг забезпечує високоефективне знеболання.
- За умов застосування в безрецептурних дозах (200-400 мг за прийом; 1200 мг/добу) при гострих епізодах болю (тобто до 10 днів) профіль гастроінтестинальної безпеки ібупрофену є кращим за такий рецептурних доз; ризик тяжких гастроінтестинальних подій є надзвичайно низьким.

• Метааналіз епідеміологічних досліджень показав, що в разі призначення ібупрофену в щоденних дозах 1500-1800 мг відносний ризик гастроінтестинальних подій статистично не відрізняється від такого в загальній популяції.

• Було проведено дослідження типу «випадок/контроль», спеціально сплановане для оцінки відносного ризику гастроінтестинальних кровотеч, асоційованих з безрецептурними дозами напроксену та ібупрофену, які реєструвалися протягом перших 2 тижнів лікування серед пацієнтів Medicaid (середня доза напроксену та ібупрофену ≤ 600 і ≤ 1200 мг/добу відповідно). Аналіз показав, що ризик кровотеч для обох препаратів є надзвичайно низьким (ібупрофен – 0,012%, напроксен – 0,026%).

➢ Ризик ниркових побічних ефектів безрецептурного ібупрофену є дуже низьким (у середньому 2 повідомлення на рік), що свідчить про хорошу переносимість.

➢ Упродовж 18 років безрецептурний ібупрофен підлягав такому самому суворому післямаркетинговому нагляду, як і рецептурний ібупрофен, і за цей період не було визначено жодних нових значних ризиків для здоров'я.

➢ Згідно з даними, зібраними Американською асоціацією токсикологічних центрів (AAPC) з 1987 по 2000 рік, ібупрофен становить значно нижчу небезпеку передозування порівняно з парацетамолом.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

За матеріалами www.fda.gov

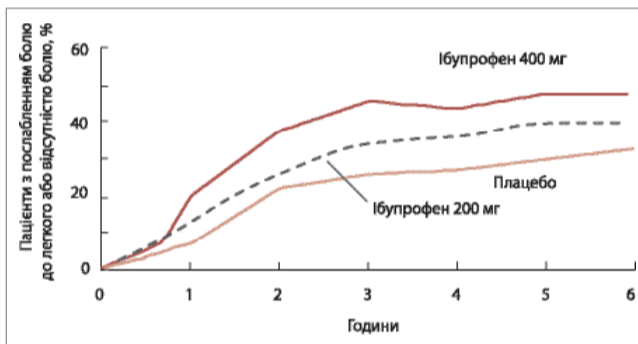


Рис. 1. Дозозалежний знеболювальний ефект ібупрофену при мігрени (Codispoti et al., 2001)

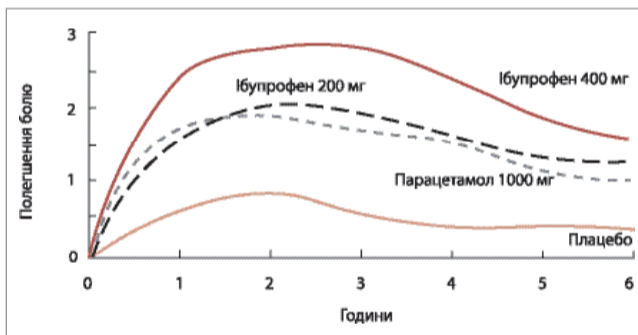


Рис. 2. Ефективність ібупрофену при гострому болю (Beaver et al., 1987)

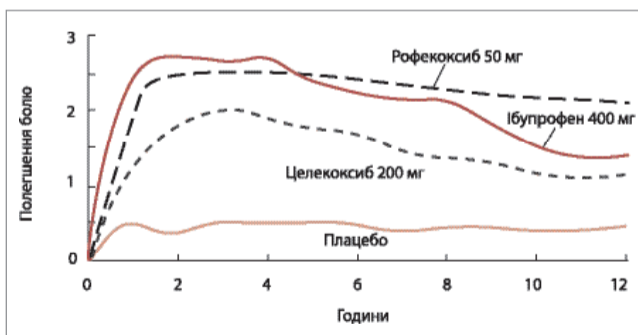


Рис. 3. Ефективність ібупрофену при гострому болю (Malmstrom et al., 1999)

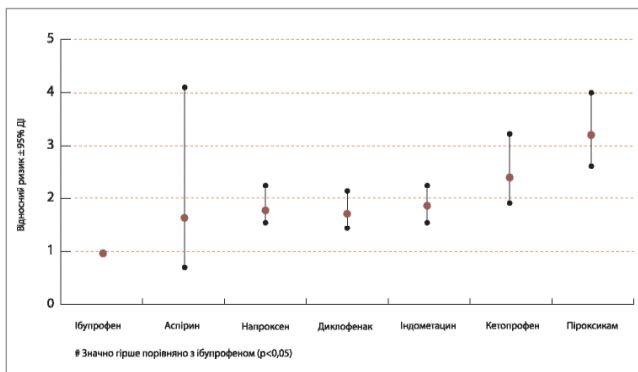


Рис. 4. Відносний ризик тяжкої гастроінтестинальної токсичності ібупрофену порівняно з іншими поширеними НПЗП

Переклав з англ. **Олексій Терещенко**