

Нестероидные противовоспалительные препараты — собрание клонов или содружество ярких индивидуальностей? Взгляд клинического фармаколога

Профессор Е.А. Прохорович

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к наиболее часто используемым лекарственным средствам. Выбор НПВП осуществляется исходя из индивидуальных особенностей пациента и имеющихся у него факторов риска развития осложнений лекарственной терапии. Пациент, регулярно принимающий НПВП, нуждается в наблюдении с целью раннего выявления развития нежелательных лекарственных реакций. Ибупрофен считается «золотым стандартом» анальгетика. Он также является наиболее безопасным неселективным НПВП в отношении развития НПВП-гастропатий. Комбинация ибупрофена и парацетамола обладает более выраженным анальгетическим действием по сравнению с монопрепаратами ибупрофена и парацетамола, а также по сравнению с комбинированными препаратами, содержащими кодеин. Парацетамол — анальгетик центрального действия, не вызывает НПВП-гастропатию. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений при использовании комбинации парацетамола и ибупрофена также невысок. Парацетамол медленно растворяется в щелочной среде, но быстро — в кислой, тогда как ибупрофен наоборот; прием ибупрофена и парацетамола по отдельности приводит к тому, что их всасывание происходит в разных отделах желудочно-кишечного тракта: парацетамол преимущественно в желудке, ибупрофен — в кишечнике. Применение современных технологий с использованием капсульной мембраны позволяет оптимизировать растворение препарата с быстрым и одновременным высвобождением ибупрофена и парацетамола при пероральном приеме.

Ключевые слова: НПВП, факторы риска, лекарственные реакции, ибупрофен, парацетамол, Нурофен, капсульная мембрана.

Для цитирования: Прохорович Е.А. Нестероидные противовоспалительные препараты — собрание клонов или содружество ярких индивидуальностей? Взгляд клинического фармаколога. РМЖ. 2020;6:2–9.

ABSTRACT

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: ensemble of clones or bright individuals? A clinical pharmacologist's view

E.A. Prokhorovich

A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine and Dentistry, Moscow

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most commonly prescribed medicines. The choice of NSAIDs is made based on patient's characteristics and risk factors for drug therapy complications. For patients who regularly receive NSAIDs, monitoring is required to diagnose adverse drug reactions early. Ibuprofen is considered gold standard of analgesia. Ibuprofen is also the safest non-selective NSAID in terms of NSAID gastropathy. Combination of ibuprofen and paracetamol provides greater analgesia as compared with individual components and combination drugs containing codeine. Paracetamol has a central analgesic effect and does not induce NSAID gastropathy. The risk of cardiovascular complications is low as well. Paracetamol is slowly dissolved in alkaline solutions but quickly in acidic solutions (and ibuprofen vice versa). As a result, when taking separately, these drugs are absorbed in various divisions of gastrointestinal tract, i.e., stomach (paracetamol) and intestine (ibuprofen). Modern technologies of capsule membranes optimize dissolution and provide rapid simultaneous release of ibuprofen and paracetamol when taking perorally.

Keywords: NSAID, risk factors, drug reactions, ibuprofen, paracetamol, Nurofen, capsule membrane.

For citation: Prokhorovich E.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: ensemble of clones or bright individuals? A clinical pharmacologist's view. RMJ. 2020;6:2–9.

ВВЕДЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к наиболее часто используемым лекарственным средствам как среди рецептурных препаратов, так и среди средств безрецептурного отпуска, т. е. применяемых самими пациентами для самолечения без назначения врачом. Частота использования НПВП в клинической практике обусловлена спектром их фармакологических эффектов: обезболивающим, противовоспалительным, жаропонижа-

ющим, антиагрегационным (ацетилсалициловая кислота). Однако широкий спектр терапевтического действия и высокая клиническая эффективность имеют и обратную сторону: НПВП входят в группу лекарственных препаратов, наиболее часто вызывающих нежелательные лекарственные реакции (НЛР), связанные с токсическим действием, гиперчувствительностью, лекарственными и пищевыми взаимодействиями. Поэтому перед клиницистом стоит непростая задача: подбор НПВП для конкретного пациента.

Выбор лекарственного препарата осуществляется по определенному алгоритму.

1. **Определение показаний к применению лекарственного препарата**, которое обусловлено клиническим диагнозом пациента: основное заболевание, наличие коморбидной патологии, осложнения, сопутствующие заболевания. Большое значение имеет **оценка факторов риска** развития осложнений лекарственной терапии: аллергологический анамнез; ранее выявлявшиеся симптомы непереносимости лекарственных препаратов; сопутствующая терапия, в т. ч. применение фитопрепаратов, витаминных препаратов, безрецептурных средств, БАДов; диетические пристрастия пациента, злоупотребление алкоголем, курение.
2. Определив показание («проблему» пациента), врач выбирает группу лекарственных препаратов и конкретный лекарственный препарат внутри этой группы, исходя из критериев **эффективности, безопасности, стоимости и удобства применения**.
3. Определившись с выбором конкретного лекарственного препарата, врач выбирает **режим применения препарата**: дозу, частоту применения, длительность терапии.
4. Врач объясняет пациенту в доступной форме, что с ним и почему появились беспокоящие его симптомы, предоставляет информацию о возможных немедикаментозных методах коррекции патологического состояния, объясняет пациенту, почему выбран этот лекарственный препарат и на что должен обращать внимание пациент при использовании данного препарата, при появлении каких симптомов он должен обратиться незамедлительно к врачу и даже прекратить прием препарата. Почти 50% случаев неэффективности фармакотерапии обусловлено низкой комплаентностью пациентов, поэтому так важно **достижение сотрудничества** с пациентом, соблюдение им регламента лекарственной терапии.
5. Сам врач в процессе лечения **оценивает эффективность и безопасность** проводимой фармакотерапии, решает вопрос о показаниях к назначению протективной терапии, прекращению/продолжению лечения при достижении поставленной цели или смене препарата при его неэффективности.

Выполнение этого алгоритма возможно только в случае, если врач хорошо знает показания к применению и клинико-фармакологические свойства выбранного лекарственного препарата.

Особенности применения НПВП в клинической практике

Как уже указывалось выше, основные фармакодинамические эффекты НПВП: анальгетический, противовоспалительный, жаропонижающий. Таким образом, препараты этой группы применяются при заболеваниях костно-мышечной системы, суставов, послеоперационной боли, головной боли напряжения, мигрени, дисменореи, почечной и печеночной коликах, синдроме хронической боли, простудных заболеваниях, лихорадке.

Эффективность лекарственного препарата определяется рядом факторов: механизмом действия, биодоступностью (процент от принятой дозы, поступивший в системный кровоток), особенностями метаболизма, концентрацией

в крови и тканях организма, скоростью развития терапевтического эффекта и длительностью его удержания. Безопасность применения лекарственного препарата зависит от механизма действия и особенностей метаболизма, выведения препарата, его способности вступать в лекарственные взаимодействия.

Механизм действия НПВП обусловлен их способностью ингибировать фермент циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) в очаге воспаления (рис. 1). Именно ЦОГ-2 принимает участие в образовании провоспалительных простагландинов, которые потенцируют активность медиаторов воспаления (гистамина, серотонина, брадикинина), активирующих болевые рецепторы; участвуют в управлении активностью центра тепловой регуляции, способствуют клеточной пролиферации, мутагенезу и деструкции [1, 2]. При этом НПВП блокируют и циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), которая присутствует во всех органах и обеспечивает нормальные физиологические процессы (синтез защитной слизи желудка, некоторые этапы кроветворения, фильтрации и реабсорбции в почках). Существует также и «конститутивная» ЦОГ-2, которая в высоких концентрациях обнаруживается в головном мозге, костях, органах женской половой системы, почках, обеспечивая их нормальное функционирование.

Дополнительными механизмами противовоспалительного действия НПВП являются:

- ингибирование синтеза активности интерлейкина-1;
- подавление функции нейтрофилов и взаимодействия лейкоцитов с эндотелием сосудов;
- угнетение активации NF- κ B (фактора транскрипции), регулирующего синтез «провоспалительных» медиаторов;
- активация PPARs (peroxisoma proliferator activated receptors).

Снижение синтеза «полезных» простаноидов лежит в основе механизмов развития НЛР при использовании НПВП.

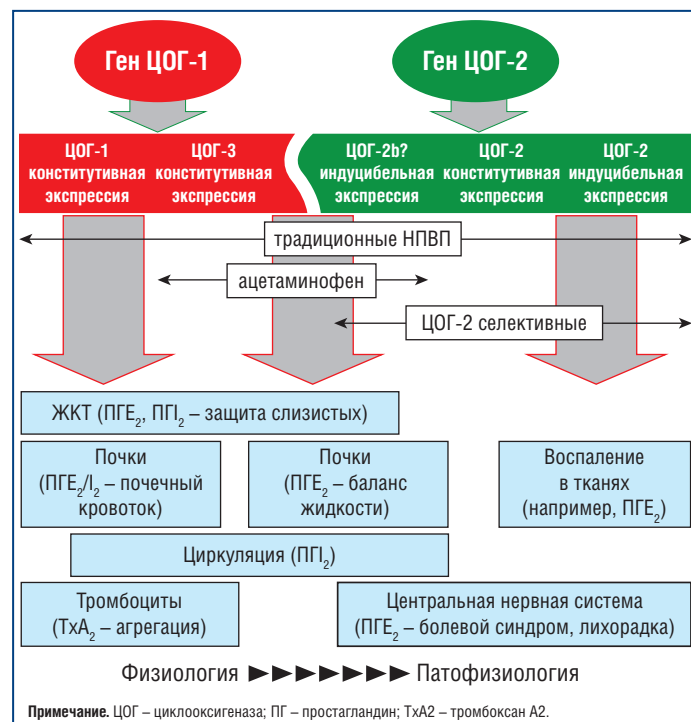
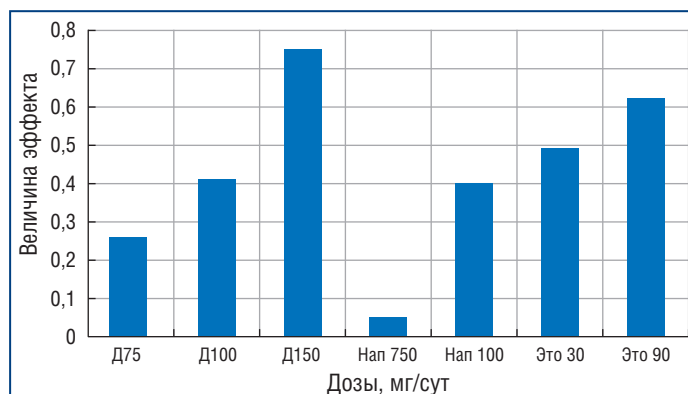


Рис. 1. Циклооксигеназный континуум [2]

НПВП можно разделить на две группы: неселективные ингибиторы ЦОГ (ибупрофен, диклофенак, напроксен и т. д.) и селективные, ингибирующие преимущественно ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид, коксибы). При использовании препаратов второй группы значительно реже развиваются НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии, желудочно-кишечные кровотечения, но возрастает риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [1]. Эффект НПВП возрастает с увеличением дозы препарата, при этом при максимальных дозах избирательность действия селективных НПВП снижается (рис. 2) [3].

Следует также отметить, что при использовании средних и высоких доз различных НПВП их эффективность сопоставима, что вытекает из результатов многоцентровых клинических исследований, в которых сравнивалось анальгетическое и противовоспалительное действие НПВП при травмах, операциях и заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Так, при метаанализе данных 29 рандомизированных клинических исследований (n=18 000) оценивали эффективность различных НПВП при остеоартрите. Различия в выраженности снижения интенсивности боли (в миллиметрах визуальной аналоговой шкалы) между НПВП и плацебо составили: для напроксена 1000 мг/сут — 12,9 (95% доверительный интервал (ДИ) — 8,2–17,7), ибупрофена 2400 мг/сут — 9,0 (95% ДИ 5,0–13,1), диклофенака — 16,2 (95% ДИ 11,7–20,6), целекоксиба 200 мг — 14,7 (95% ДИ 12,1–17,3), эторикоксиба 30 мг — 14,2 (95% ДИ 12,6–16,8), эторикоксиба 60 мг — 16,2 (95% ДИ 12,7–19,8) [4].

Существует мнение, что внутривенное или внутримышечное введение лекарственного препарата обеспечивает более быстрый и выраженный терапевтический эффект, чем прием препарата внутрь. Однако это положение не подтверждается данными клинических исследований [5]. В систематическом обзоре 26 РКИ (n=2225) анализировали эффективность НПВП при парентеральном, ректальном, пероральном приеме. Показаниями для назначения НПВП были скелетно-мышечные заболевания, послеоперационная боль, дисменорея, почечная колика. Существенных различий в анальгетическом действии различных лекарственных форм НПВП не отмечено, за исключением почечной колики, при которой было показано достоверное преимущество внутривенного НПВП по сравнению с приемом внутрь [6].



Примечание. Величину эффекта подсчитывали путем деления разницы средних величин между группами лечения в определенный временной промежуток на медиану объединенных стандартных отклонений, зафиксированных во всех временных точках исследования.

Рис. 2. Зависимость между дозой диклофенака (Д), напроксена (Нап) и эторикоксиба (Это) и величиной эффекта при остеоартрите [3]

Таким образом, можно сделать следующие выводы [1].

- Все НПВП в адекватных противовоспалительных (средних и максимальных) дозах при длительном применении имеют равный обезболивающий потенциал (уровень доказательности 1а).
- Эффективность НПВП зависит от дозы. Использование более высоких доз позволяет обеспечить более выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие (уровень доказательности 1b).
- Нет доказательств, что применение НПВП в виде инъекций или быстрорастворимых форм для приема внутрь имеет преимущество перед пероральными формами при проведении лечения более 1 дня (уровень доказательности 1b).

РИСК РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НПВП

Так как в терапевтических дозах эффективность НПВП сопоставима, то, выбирая НПВП для конкретного пациента, исходят из возможных рисков развития НЛР (табл. 1) [1]. Факторами риска развития НЛР при использовании НПВП являются: возраст старше 60 лет, избыточная масса тела, курение, язвенная болезнь желудка и двенадцати-

Таблица 1. Осложнения при приеме НПВП и их диагностика [1]

Осложнения	Частота на 100 пациентов в год	Патогенез	Диагностика
НПВП-гастропатия	0,5–1	Блокада ЦОГ-1 и подавление синтеза простагландинов в слизистой оболочке ЖКТ, уменьшение защитного потенциала слизистой и ее повреждение кислотой желудочного сока	ЭГДС
Диспепсия	10–40	Контактное воздействие НПВП на слизистую ЖКТ, повышение проницаемости слизистой оболочки для ионов H ⁺	На основании жалоб
НПВП-энтеропатия	0,5–1	Блокада ЦОГ-1, подавление синтеза простагландинов в слизистой оболочке кишечника, повышение ее проницаемости и развитие воспаления, связанного с транслокацией бактерий	ВКЭ, маркеры воспаления слизистой кишечника (кальпротектин)
Артериальная гипертензия	2–10	Блокада ЦОГ-2, снижение синтеза простагландинов и простациклина	СМАД
Тромбоземболия	0,5–1	Блокада ЦОГ-2, снижение синтеза простациклина	Клинические проявления
НПВП-нефропатия, отеки	1	Снижение ЦОГ-1/ЦОГ-2-зависимого синтеза простагландинов в почках	Контроль скорости клубочковой фильтрации

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ЦОГ – циклооксигеназа; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ЭГДС – эзофагогастроуденоскопия; ВКЭ – видеокапсульная эндоскопия; СМАД – суточный мониторинг артериального давления.

перстной кишки в анамнезе, венозные тромбозы и тромбозболии в анамнезе, ИБС, цереброваскулярная болезнь, периферический атеросклероз, артериальная гипертензия, нарушения липидного обмена, сахарный диабет, заболевания кишечника, печени, почек, крови, застойная сердечная недостаточность, хроническая алкогольная интоксикация, сочетанный прием лекарственных препаратов, взаимодействующих с НПВП, лактация. Для более дифференцированного выбора НПВП был предложен специальный алгоритм, который подразумевает назначение селективных НПВП пациентам с факторами риска развития осложнений со стороны ЖКТ и применение НПВП с менее выраженным токсическим действием в отношении сердечно-сосудистой системы у больных с высоким сердечно-сосудистым риском, а также назначение протективной терапии (табл. 2) [1].

Согласно российским рекомендациям по рациональному использованию НПВП:

- основной метод профилактики развития НЛР при применении НПВП — учет факторов риска, их коррекция (при возможности) и назначение НПВП с более благоприятным профилем желудочно-кишечной (градация рекомендации А) и сердечно-сосудистой безопасности (градация рекомендации В);
- дополнительным методом профилактики осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ является назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) (градация рекомендации А);
- дополнительным методом профилактики осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, тонкой и толстой кишки может быть назначение ребамипида (градация рекомендации В);
- не существует эффективных медикаментозных методов нефро- и гепатопротекции для снижения риска НПВП-ассоциированных осложнений.

КОМБИНАЦИЯ ИБУПРОФЕН + ПАРАЦЕТАМОЛ: ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ, АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

На российском рынке широко распространены НПВП, содержащие ибупрофен, который был синтезирован в 1961 г. и до настоящего времени считается «золотым стандартом» анальгетика [6]. Он также является наиболее безопасным неселективным НПВП в отношении развития НПВП-гастропатий. Ибупрофен разрешен для безрецептурного применения и доступен в виде различных лекарственных форм. Так, в линейке препаратов под торговым знаком Нурофен® представлены таблетки, покрытые оболочкой; капсулы, содержащие жидкое действующее вещество, которое всасывается и достигает максимальной концентрации в крови быстрее, чем при приеме таблетированной формы. Выпускается ибупрофен в лекарственной форме суспензии, не содержащей сахара и спирта, для приема внутрь для детей в возрасте от 3 мес. до 12 лет.

Для ибупрофена, как и для большинства анальгетиков, быстрота и полнота наступления обезболивающего эффекта определяются временем достижения максимальной концентрации в плазме крови после перорального приема. Это значит, что лекарственные

Таблица 2. Алгоритм назначения НПВП [1]

Риск осложнений со стороны ЖКТ	Сердечно-сосудистый риск низкий	Сердечно-сосудистый риск умеренный/высокий	Сердечно-сосудистый риск высокий
Низкий	Любые НПВП	Напроксен, цефекоксиб, низкие дозы ибупрофена (1200 мг/сут и менее)	По возможности избегать назначения НПВП
Умеренный	нНПВП + ИПП, сНПВП	Напроксен/цефекоксиб + ИПП	
Высокий	Цефекоксиб/эторикоксиб + ИПП	Цефекоксиб + ИПП	

Примечание. нНПВП – неселективные НПВП, сНПВП – селективные НПВП, ИПП – ингибиторы протонной помпы.

формы, обеспечивающие более быстрое всасывание, оказывают и более быстрый и выраженный терапевтический эффект. Ибупрофен содержится в составе лекарственных препаратов в виде слабой кислоты или солей. Известно, что соли, например натриевая соль ибупрофена, которая входит в состав ряда препаратов линейки Нурофен®, абсорбируются быстрее, чем ибупрофен в виде свободной кислоты. В исследовании P.V. Dewland et al. (2009) изучалась биодоступность ибупрофена после перорального введения двух его форм — кислотной и натриевой соли — здоровым добровольцам. Авторы установили, что скорость абсорбции натриевой соли ибупрофена, оцениваемая по времени достижения максимальной концентрации в плазме крови, значительно выше (т. е. он абсорбируется в 2 раза быстрее, чем кислотная форма), а сама концентрация его существенно больше. При этом не отмечено увеличение риска развития НЛР [7].

Для достижения быстрого наступления обезболивания целесообразно использовать лекарственные формы с более высокой скоростью абсорбции и, следовательно, более быстрым достижением максимальной концентрации в плазме. Moore et al. (2013) опубликовали систематический обзор, в котором было продемонстрировано значительное преимущество быстродействующих форм ибупрофена по сравнению со стандартными в обеспечении анальгетического эффекта. Авторы проанализировали результаты 30 клинических исследований с участием 1015 пациентов и наглядно показали, что при использовании быстродействующих форм ибупрофена максимальные концентрации в плазме крови достигаются в среднем за 50 мин, тогда как для стандартных форм — в пределах 90 мин. При этом анальгетический эффект не только наступает быстрее, но и сопровождается более выраженным обезболиванием в течение 6 ч. Выявлены строгие корреляции между более быстрой редукцией интенсивности боли в сроки 0–60 мин и более выраженным обезболиванием в пределах 0–6 ч. В целом эффективность быстродействующей формы ибупрофена в дозе 200 мг была такой же, как и стандартной его формы в дозе 400 мг, но при этом требовалось меньшее количество повторных приемов анальгетиков при сопоставимой безопасности фармакотерапии [8].

Препарат **Нурофен® Интенсив** является комбинацией ибупрофена 200 мг и парацетамола 500 мг, которые различаются по своему действию, что позволяет предположить, что при их комбинированном введении за счет особенностей механизмов действия двух составляющих анальгетический эффект суммируется. Ибупрофен является ингибитором ЦОГ-1 и ЦОГ-2; его обезболивающий эффект реализуется за счет ингибирующего действия на периферическом уровне, антипиретический — связан с центральным ингибированием синтеза простагландинов в гипоталамусе. Ибупрофен также ингибирует миграцию лейкоцитов в очаг воспаления и обратимо подавляет агрегацию тромбоцитов. Парацетамол является неселективным ингибитором ЦОГ-2, преимущественно в центральной нервной системе (ЦНС), стимулирует активность нисходящих путей серотонина, что приводит к купированию передачи болевого импульса в спинном мозге [9]; анальгетический эффект ацетаминофена связан с воздействием на каннабиноидную систему ЦНС [10–12].

Комбинация ибупрофен 200 мг + парацетамол 500 мг обладает более выраженным анальгетическим действием, чем монопрепараты ибупрофена и парацетамола в отдельности и даже комбинированные препараты, содержащие кодеин (рис. 3) [13]. Двойное слепое рандомизированное исследование, включившее 678 участников, показало, что комбинация ибупрофен 200 мг + парацетамол 500 мг обеспечивает статистически значимо более эффективное обезболивание, чем комбинированные кодеинсодержащие препараты ($p \leq 0,0001$) [13].

По данным Moor et al. (2013), коэффициент NNT (number-needed-to-treat — количество пациентов, которых надо пролечить, чтобы достигнуть запланированного эффекта), демонстрирующий эффективность выбранного лечения, для комбинации ибупрофен + парацетамол был самым низким. Таким образом, эффективность данной комбинации превосходила эффективность ряда других анальгетиков, в т. ч. содержащих кодеин (табл. 3) [14].

Принимая во внимание тот факт, что парацетамол медленно растворяется в щелочной среде, но быстро — в кислой, тогда как ибупрофен — наоборот, их прием по отдельности приводит к тому, что их всасывание происходит в разных отделах ЖКТ: парацетамол — преимущественно в желудке, ибупрофен — в кишечнике. При производстве препарата **Нурофен® Интенсив** была применена современная технология SynchroTech™ [15], позволившая благодаря использованию уникальной капсульной мембраны оптимизировать растворение препарата с быстрым и одновременным высвобождением активных действующих веществ.

Tanner et al. (2010) показали, что t_{max} парацетамола при использовании комбинации парацетамола и ибупрофена было значительно ниже, чем при использовании только парацетамола (средняя разница 10 мин; $p < 0,05$), в остальном фармакокинетические параметры парацетамола и ибупрофена были сопоставимыми с параметрами монопрепаратов или комбинации парацетамола и ибупрофена. Средние концентрации в плазме обоих препаратов также были выше после приема комбинации ибупрофена и парацетамола по сравнению с таковыми после приема ибупрофена или парацетамола в виде монопрепаратов. Средние уровни в плазме через 10 и 20 мин составляли 6,64 мкг/мл

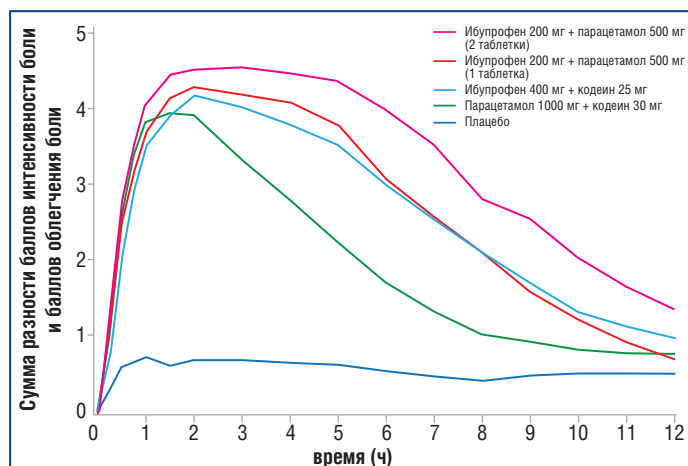


Рис. 3. Сравнение эффективности комбинации ибупрофена и парацетамола с комбинированными кодеинсодержащими препаратами [13]

Таблица 3. Сравнение анальгетического эффекта комбинации ибупрофен + парацетамол по показателю NNT с безрецептурными НПВП и ненаркотическими анальгетиками [14]

Лекарственный препарат	NNT (95% ДИ)
Парацетамол 500 мг + ибупрофен 200 мг	1,6 (1,4–1,8)
Напроксен 500 или 550 мг	1,8 (1,6–2,1)
Парацетамол 1000 мг + кодеин 60 мг	2,2 (1,8–2,9)
Ибупрофен 400 мг	2,3 (2,2–2,4)
Парацетамол 1000 мг	3,2 (2,9–3,6)
Аспирин 1000 мг	4,2 (3,2–6)

и 16,81 мкг/мл соответственно для ибупрофена при пероральном приеме комбинированного препарата по сравнению с 0,58 мкг/мл и 9,00 мкг/мл соответственно для монопрепарата. Для парацетамола средние уровни в плазме через 10 и 20 мин составляли 5,43 мкг/мл и 14,54 мкг/мл соответственно для комбинации по сравнению с 0,33 мкг/мл и 9,19 мкг/мл соответственно для монопрепарата (рис. 4) [16].

Выраженный обезболивающий эффект при использовании комбинации ибупрофена и парацетамола развивался уже через 15 мин и достигал максимума через 40 мин с продолжительностью до 8 ч [16].

Безопасность применения комбинации ИБУПРОФЕНА И ПАРАЦЕТАМОЛА

Выше уже отмечалось, что ибупрофен в среднетерапевтических дозах (600–1200 мг/сут) обладает низкой гастротоксичностью [17]. Парацетамол является анальгетиком центрального действия и не вызывает НПВП-гастропатии. В таблице 4 представлено сравнение активности ряда НПВП в отношении избирательности действия ЦОГ-1/ЦОГ-2.

Если говорить о риске развития сердечно-сосудистых осложнений при использовании комбинации парацетамола и ибупрофена, то он также невысок (табл. 5) [18, 19]. Однако следует помнить, что ибупрофен снижает антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты и их сочетанный прием не рекомендован [20].

НУРОФЕН®

ИНТЕНСИВ

ОКАЗЫВАЕТ БОЛЕЕ ВЫРАЖЕННОЕ
ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ, ЧЕМ ИБУПРОФЕН
И ПАРАЦЕТАМОЛ ПО ОТДЕЛЬНОСТИ¹



Ибупрофен 200 мг + Парацетамол 500 мг



УНИКАЛЬНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА – одновременное высвобождение ибупрофена и парацетамола способствует достижению более выраженного терапевтического эффекта²



ВЫСОКИЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ – отношение рисков нежелательных реакций у комбинации ибупрофен и парацетамол ниже, чем при применении ибупрофена и парацетамола по отдельности³



САМЫЙ ВЫСОКИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ среди безрецептурных анальгетиков³



ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ – до 9 часов⁴



НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ – в среднем через 15 минут⁵

1. Инструкция по применению Нурофен® Интенсив, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, РУ: ЛП-003836.

2. Описание изобретения к патенту RU 2438656 C2 от 07.09.2006.

3. Мур Р.А. (Moore RA), Ви эн Пи-Джей (Wi en PJ), Дерри С. (Derry S.), Магуайр Т. (Maguire T), Рой Ю.М. (Roy YM), Тиррелл Л. (Tyrrell L) Безрецептурные пероральные анальгетики при острой боли — обзор ревью Кокрана. (Non-prescription (OTC) oral analgesics for acute pain — an overview of Cochrane reviews). Кокрановская база данных систематических обзоров (Cochrane Database of Systematic Reviews) 2015, Issue 11. Art. No.: CD010794.

4. После приема двух таблеток обезболивающий эффект может сохраняться в течение 9 часов. Инструкция по медицинскому применению Нурофен® Интенсив РУ: ЛП-003836.

5. После приема одной таблетки препарата обезболивающий эффект отмечается в среднем через 15 минут. Инструкция по медицинскому применению Нурофен® Интенсив РУ: ЛП-003836.

Нурофен® Интенсив, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Группировочное наименование: ибупрофен + парацетамол. Показания к применению: боль в суставах, мышечные и ревматические боли, невралгия, головная боль, мигрень, зубная боль, болезненные менструации, боль в горле, лихорадочное состояние, симптомы простуды и гриппа. Особенно показан для симптоматического лечения боли, требующей более выраженного обезболивающего эффекта, чем ибупрофен или парацетамол по отдельности. **Основные противопоказания:** гиперчувствительность к компонентам препарата; одновременный прием парацетамол-содержащих препаратов; сочетание бронхиальной астмы, полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости НПВП (в том числе в анамнезе); эрозивно-язвенные заболевания органов ЖКТ или язвенное кровотечение в активной фазе или в анамнезе; тяжелая сердечная, печеночная или почечная недостаточность; период после проведения аортокоронарного шунтирования; цереброваскулярное или иное кровотечение; подтвержденная гиперкалиемия; гемофилия и другие нарушения свертываемости крови; беременность (III триместр); возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** по 1 таблетке до трех раз в сутки. Интервал между приемами препарата должен составлять не менее 6 часов. Максимальная разовая доза 2 таблетки (соответствует 400 мг ибупрофена, 1000 мг парацетамола). Максимальная суточная доза 6 таблеток (соответствует 1200 мг ибупрофена, 3000 мг парацетамола). **Возможно развитие нежелательных явлений:** повышение артериального давления, периферические отеки, повышение риска тромботических осложнений, гипергидроз, изменение лабораторных показателей и другие. **Меры предосторожности:** принимать максимально возможным коротким курсом и в минимальной эффективной дозе; избегать одновременного применения с другими НПВП; учитывать лекарственные взаимодействия. Во время длительного лечения необходим контроль картины периферической крови и функционального состояния печени и почек; при появлении симптомов гастропатии показан тщательный контроль, включающий проведение эзофагогастроудоденоскопии, общий анализ крови (определение гемоглобина), анализ кала на скрытую кровь. При наличии почечной недостаточности, артериальной гипертензии и других ССЗ необходимо оценить соотношение пользы-риска. Подробную информацию смотрите в полной инструкции по медицинскому применению. РУ ЛП-003836. ООО «Рекитт Бенкизер Хэлсэр», 115114, Москва, Шлюзовая наб., д. 4, этаж 3. Дата выпуска рекламы: апрель 2020.

Предоставляя данную информацию, ООО «Рекитт Бенкизер Хэлсэр» не рассчитывает на первоочередную рекомендацию своей продукции и не требует передачи информации о продукции компании пациентам

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ. НА ВРАХ РЕКЛАМЫ.

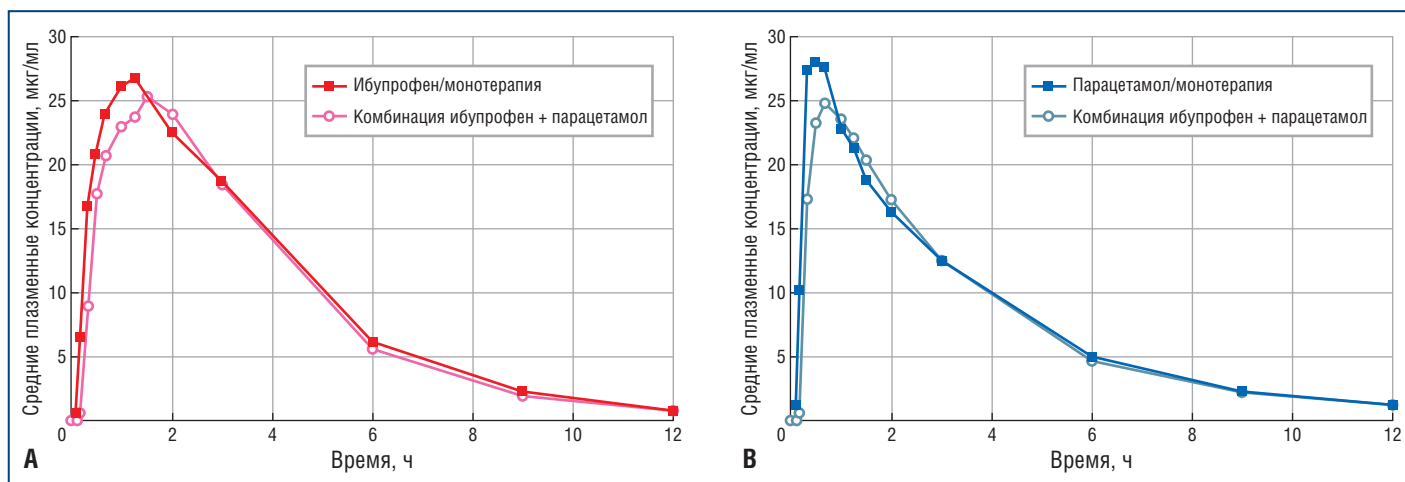


Рис. 4. Фармакокинетические кривые «концентрация-время» ибупрофена (А) и парацетамола (В) в плазме крови здоровых добровольцев после однократного перорального приема ибупрофена, парацетамола или их фиксированной комбинации [16]

Таблица 4. Сравнение активности ряда НПВП в отношении избирательности действия ЦОГ-1/ЦОГ-2

Лекарственное средство	Отношение избирательности действия ЦОГ-1/ЦОГ-2
Пироксикам	250
Ацетилсалициловая кислота	166
Индометацин	60
Ибупрофен	15
Парацетамол	7,4
Салицилат натрия	2,8
Мелоксикам	0,8
Диклофенак	0,7
Напроксен	0,6
Нимесулид	0,1

Таблица 5. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений при приеме НПВП [18]

Лекарственное средство	Обобщенный относительный риск (95% ДИ)
Напроксен	1,09 (1,02–1,16)
Ибупрофен	1,18 (1,11–1,25)
Целекоксиб	1,17 (1,08–1,27)
Рофекоксиб	1,45 (1,33–1,59)
Диклофенак	1,4 (1,27–1,55)
Индометацин	1,3 (1,19–1,41)
Пироксикам	1,08 (0,91–1,3)
Мелоксикам	1,2 (1,07–1,33)
Этодилак	1,55 (1,28–1,87)
Эторикоксиб	2,05 (1,45–2,88)
Валдекоксиб	1,05 (0,81–1,36)

Применение комбинации ибупрофена и парацетамола противопоказано: при гиперчувствительности к ибупрофену, парацетамолу или другим компонентам препарата, при одновременном применении других препаратов, содержащих парацетамол, при полном или неполном сочетании бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, при непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, эрозивно-язвенных заболеваниях органов ЖКТ, язвенных кровотечениях (в активной фазе или в анамнезе), при перфорации язвы ЖКТ, спровоцированной приемом НПВП, тяжелой сердечной недостаточности, тяжелой печеночной недостаточности или при заболеваниях печени в активной фазе. Комбинация ибупрофена и парацетамола не назначается пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), при подтвержденной гиперкалиемии, декомпенсированной сердечной недостаточности и в периоде проведения аортокоронарного шунтирования, при цереброваскулярных или иных кровотечениях, в III триместре беременности, при гемофилии и других нарушениях свертываемости крови и геморрагических диатезах, а также при генетическом отсутствии глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

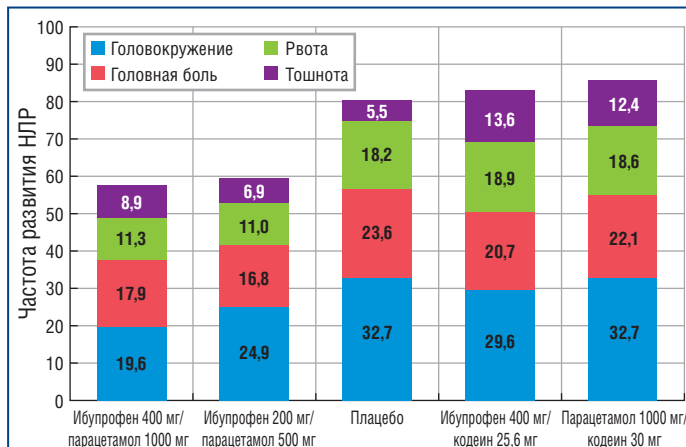


Рис. 5. Частота развития НЛР при приеме комбинации ибупрофен + парацетамол, парацетамола, ибупрофена с кодеином и плацебо [13]

Комбинация ибупрофена и парацетамола противопоказана лицам моложе 18 лет [9].

В целом комбинация ибупрофена и парацетамола хорошо переносится, НЛР редкие, как правило, нетяжелые и сравнимые по частоте с приемом плацебо (рис. 5) [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, НПВП остаются одной из самых широко применяемых групп лекарственных препаратов. Выбор НПВП осуществляется исходя из индивидуальных особенностей пациента, имеющих у него факторов риска развития осложнений лекарственной терапии. Пациент, регулярно принимающий НПВП, нуждается в наблюдении с целью раннего выявления развития НЛР. Комбинация ибупрофена с парацетамолом позволяет повысить терапевтический результат без увеличения риска развития побочных эффектов.

Благодарность

Автор и редакция благодарят компанию ООО «Рекитт Бенкизер Хэлскэр» (Россия) за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки обзорной части данной публикации.

Литература

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил. 1):1–29. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical recommendations. Scientific and practical rheumatology. 2018; 56 (App. 1):1–29 (in Russ.)].
2. Warner T.D., Mitchell J.A. Cyclooxygenase-3 (COX-3): filling in the gaps toward a COX continuum? Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Oct 15;99 (21):13371–13373.
3. Da Costa B.R., Reichenbach S., Keller N. et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. Lancet. 2017;390(10090): e21–e33. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17) 31744-0.
4. Stam W., Jansen J., Taylor S. Efficacy of etoricoxib, celecoxib, lumiracoxib, non-selective NSAIDs, and acetaminophen in osteoarthritis: a mixed treatment comparison. Open Rheumatol J. 2012;6:6–20. DOI: 10.2174/1874312901206010006. Epub 2012 Apr 3.

5. Wright J.M., Price S.D., Watson W.A. NSAID use and efficacy in the emergency department: single doses of oral ibuprofen versus intramuscular ketorolac. Ann Pharmacother. 1994;28(3):309–312. DOI: 10.1177/106002809402800301.
6. Dougados M., Listrat V., Duchesne L., Amor B. Comparative efficacy of ketoprofen related to the route of administration (intramuscular or per os). A double-blind study versus placebo in rheumatoid arthritis. Rev Rhum Mal Osteoartic. 1992;59(11):769–773.
7. Dewland P.M., Reader S., Berry P. Bioavailability of Ibuprofen Following Oral Administration of Standard Ibuprofen, Sodium Ibuprofen or Ibuprofen Acid Incorporating Poloxamer in Healthy Volunteers BMC. Clin Pharmacol. 2009;9:1–10.
8. Moore R., Derry S., Straube S. et al. Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain. Pain. 2014;155(1):14–21.
9. Инструкция по медицинскому применению Нурофен® Интенсив. РУ ЛП-003836; Производство Рекитт Бенкизер Хелскэр Интернешнл Лтд. (Электронный ресурс). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d72a8b80-619b-41c2-ad0f-7dfe5a46bf78&t= (дата обращения: 29.03.2020). [Instructions for medical use Nurofen® Intensive. RU LP-003836; Production Recitt Benkizer Helskar International Ltd. (Electronic resource). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d72a8b80-619b-41c2-ad0f-7dfe5a46bf78&t= (access date: 29.03.2020) (in Russ.)].
10. Klingler-Gratz P.P., Ralvenius W.T., Neumann E. et al. Acetaminophen Relieves Inflammatory Pain through CB1 Cannabinoid Receptors in the Rostral Ventromedial Medulla. J Neurosci. 2018;38(2):322–334. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1945-17.2017.
11. Bertolini A., Ferrari A., Ottani A. et al. Paracetamol: new vistas of an old drug. CNS Drug Rev. 2006;12:250–275.
12. Hogestatt E.D., Jonsson B.A., Ermund A. et al. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. J Biol Chem. 2005;280:31405–31412.
13. Daniels S.E., Goulder M.A., 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;152:632–642.
14. Moore P.A., Hersh E.V. 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.
15. Описание изобретения к патенту RU 2438656 C2 от 07.09.2006 [Description of the invention to patent RU 2438656 C2 from 09/07/2006 (in Russ.)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmji.ru>

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации



1 национальный конгресс с международным участием СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ВЫЗОВЫ XXI ВЕКА

14 – 15 сентября 2020, Москва

При поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации
и Департамента здравоохранения города Москвы

**ЗАДАЧА КОНГРЕССА – ОБЪЕДИНИТЬ УСИЛИЯ ВЕДУЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ ФЕДЕРАЛЬНЫХ
И РЕГИОНАЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДЛЯ РЕШЕНИЯ АКТУАЛЬНЫХ
ПРОБЛЕМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СОЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

В рамках конгресса будет организована работа выставки производителей лекарственных средств и медицинского оборудования
Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов
для НМО (www.sovetnmo.ru)

Место проведения: г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9, конференц-залы.

Проезд до ст. метро: Смоленская, Краснопресненская, Баррикадная.

Начало научной программы в 10.00

Участие в конгрессе по предварительной регистрации

Предварительная регистрация и дополнительная информация на сайте www.eecmedical.ru,
по телефону: +7 (499) 728-06-38, электронной почте info@eecmedical.ru