

Комбинированный препарат в терапии болевого синдрома

Профессор Г.В. Раменская, к.м.н. А.А. Пилипович

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена видам и механизмам болевого синдрома, современному дифференцированному подходу к его терапии. Дается определение боли согласно классификации Международной ассоциации по изучению боли, рассматриваются основные понятия, такие как первично возникающая, хроническая, ноцицептивная (соматогенная, соматическая), нейропатическая (нейрогенная), дисфункциональная боль. Обсуждаются группы препаратов, применяющиеся при разных типах боли, с различными механизмами действия: на воспалительный компонент, мышечный спазм, периферическую или центральную сенситизацию, дезингибицию. Подчеркивается, что выбор анальгетической терапии должен основываться на нескольких факторах: причине боли, ее механизме и безопасности применения препаратов с учетом индивидуальных свойств организма пациента. В статье представлен обзор фармакокинетических и биофармацевтических свойств лекарственных веществ: ибупрофена и парацетамола, а также нового готового комбинированного препарата, содержащего данные лекарственные вещества, – Нурофен Лонг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Приведены особенности фармакокинетики данного препарата, отличающиеся от фармакокинетики входящих в него действующих веществ при их совместном приеме в виде монопрепаратов, выявленные в первую очередь на стадии абсорбции. Описаны влияние приема пищи на фармакокинетику препарата, а также изменение динамики концентрации активных компонентов при многократном введении.

Ключевые слова: боль, терапия боли, Нурофен Лонг, нестероидные противовоспалительные препараты, парацетамол.

Для цитирования: Раменская Г.В., Пилипович А.А. Комбинированный препарат в терапии болевого синдрома // РМЖ. 2017. № 14. С. 1006–1013.

ABSTRACT

Combination medication in the therapy of pain syndrome
Ramenskaya G.V., Pilipovich A.A.

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

The article is devoted to the types and mechanisms of the pain syndrome, the modern differentiated approach to its therapy. The definition of pain is given according to the International Association for the Study of Pain, the basic concepts such as primary arising, chronic, nociceptive (somatogenic, somatic), neuropathic (neurogenic), dysfunctional pain are considered. The article discusses the groups of drugs used for different types of pain with different mechanisms of action: on the inflammatory component, muscle spasm, peripheral or central sensitization, disinhibition. It is emphasized that the choice of analgesic therapy should be based on several factors: the cause of the pain, its mechanism and the safety of the drugs, taking into account the individual features of the patient. The article presents a review of pharmacokinetic and biopharmaceutical properties of medicinal substances: ibuprofen and paracetamol, as well as a new ready-made combination medication containing these medicinal substances - Nurofen Long, coated tablets. Distinctive pharmacokinetic features of this drug are given in comparison to the pharmacokinetics of its active substances when they are taken together in the form of monopreparations, which were detected primarily at the absorption stage. The influence of food intake on the pharmacokinetics of the preparation, as well as the change in the dynamics of the concentration of active components with repeated administration, is described.

Key words: pain, pain therapy, Nurofen Long, non-steroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol.

For citation: Ramenskaya G.V., Pilipovich A.A. Combination medication in the therapy of pain syndrome // RMJ. 2017. № 14. P. 1006–1013.

Боль – пожалуй, самая распространенная жалоба, с которой пациент обращается к врачам самых разных специальностей: неврологам, травматологам, ортопедам, ревматологам, семейным и участковым терапевтам, физиотерапевтам и др. Болевой синдром может возникнуть в любом возрасте, как у пожилых, так и у молодых, трудоспособных людей, нередко встречается среди студентов и школьников. Примерно треть от всех острых и хронических болевых синдромов составляют скелетно-мышечные боли, местами их излюбленной локализации являются нижняя часть спины, шея и надплечья [1]. По результатам крупных эпидемиологических исследований, годовая заболеваемость только болями поясничной локализации составила 4–5%, а годовая распространенность – 40–80% [2], боль в шее хотя бы однажды в жизни испытывали около 2/3 населения [3], ежегодно ею страдают 30–50% взрослых людей [4], распространенность болей в плече доходит до 26% общей популяции [5]. Страдающие болями па-

циенты ощущают постоянное ограничение двигательной активности, что резко снижает качество их жизни, ухудшается профессиональная и бытовая деятельность.

Международная ассоциация по изучению боли [6] определяет боль как «неприятное ощущение и эмоциональное переживание, возникающее в связи с настоящей или потенциальной угрозой повреждения тканей или описываемое терминами такого повреждения». Таким образом, боль прежде всего является защитной функцией организма, предупреждающей об опасности, вредных воздействиях окружающей среды, патологических процессах, происходящих в организме.

Первично возникающая боль обычно бывает острой, резкой, интенсивной, она проходит при устранении раздражителя и восстановлении поврежденной ткани или органа. Такая боль выполняет сигнальную функцию и обеспечивает активацию систем организма, направленных на устранение повреждающего фактора. Однако боль не всегда бывает ответом на повреждение, часто оно уже устранено, а боль

остаётся, являясь уже не защитным, а повреждающим фактором в организме. Это так называемая «патологическая боль», её компонент обязательно присутствует у пациентов, страдающих хроническими болями, и заслуживает отдельного внимания и специфической терапии.

Хроническая боль – неприятное ощущение и эмоциональное переживание (определяемое сенсорной информацией, аффективными реакциями и когнитивной деятельностью больного), которое связано с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения, которое продолжается сверх нормального периода заживления – более 3 мес. и которое не поддается обычному медикаментозному лечению, эффективному при острой боли [7]. В какой момент времени происходит хронизация, понять пока не удалось, нет единого временного критерия «хронической боли». Например, по данным Международной ассоциации по изучению боли, хроническая боль – это боль, длящаяся не менее 3 мес., а в соответствии с критериями DSM-IV болевой синдром должен длиться более 6 мес. Хроническая боль часто становится самостоятельной болезнью, являясь единственным симптомом, длительно беспокоящим пациента, и зачастую причину этой боли определить так и не удается, т. е. хроническому болевому синдрому свойственно отсутствие прямой связи с органической патологией. Хронической болью страдают в среднем 15–20% общей популяции населения. По большей части это пожилые люди, имеющие несколько заболеваний, которые провоцируют развитие болевого синдрома комплексной этиологии. По частоте таких болей лидируют боли, связанные с мышечно-скелетными проблемами [8].

Другой характеристикой болевого синдрома является его интенсивность. Общепринято выделять «слабые», «умеренные» и «сильные» боли. Эта характеристика также учитывается при выборе анальгетической терапии.

Для подбора терапии болевого синдрома важно представлять первичную локализацию боли, её длительность и наличие хронизации, вид боли, её качественную характеристику. В этом врачу может помочь клиническое разделение боли на ноцицептивную, нейрогенную и дисфункциональную [9].

Ноцицептивная боль (соматогенная, соматическая) возникает вследствие активации болевых рецепторов при травме, воспалении, ишемии, отеке (например, боли при воспалении суставов, миофасциальные боли). При повреждении поверхностных тканей боль, как правило, острая, хорошо локализованная, патология внутренних органов даёт глубокие, схваткообразные боли без четкой локализации. Чаще всего ноцицептивная боль является защитной реакцией и проходит после исчезновения повреждения. Однако при хроническом воспалении, например при ревматоидных болях, адаптивное значение боли утрачивается. Ноцицептивный тип боли может контролироваться состоянием поврежденного органа, терапевтически чувствителен к морфину и другим анальгетикам, в т. ч. нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП).

Нейропатическая боль (нейрогенная) – это группа болей, являющихся следствием первичного повреждения или дисфункции нервной системы и не объясняющихся повреждением болевых рецепторов. Примерами нейрогенной боли могут служить боли при поражении нервов, диабетической невропатии, постгерпетической невралгии, травме мозга, постинсультная центральная боль. Основные механизмы, лежащие в основе данного типа болей, – периферическая сенситизация (избыточная активность натриевых каналов), центральная сенситизация (гипервозбудимость центральных сен-

сорных нейронов) и дезингибция (недостаточность нисходящих антиноцицептивных влияний). Нейропатическая боль не является сигналом о повреждении и не имеет защитной функции. Общими характеристиками нейропатической боли являются персистирующий характер, большая длительность, неэффективность анальгетиков, многообразие сенсорных проявлений (гиперестезия, гипералгезия, аллодиния, выпадение разных видов чувствительности), сочетание с вегетативными расстройствами (снижение кровотока, гипер- и гипогидроз в болевой области) и двигательными нарушениями. Невосприимчивость нейропатической боли к морфину и другим опиатам в обычных анальгетических дозах свидетельствует об отличии в патогенетических механизмах возникновения от опиоид-чувствительной ноцицептивной боли и о необходимости другого терапевтического подхода [2].

Дисфункциональная боль – ещё один вид болей, который часто присутствует в структуре болевого синдрома и про который нельзя забывать при подборе терапии. Эта боль обусловлена изменением функционального состояния отделов ЦНС, участвующих в контроле боли (так называемый «синдром центрального усиления боли»). Основными механизмами её развития считаются дезингибция и центральная сенситизация. Главное отличие дисфункциональной боли от двух первых типов болей – невозможность выявить её причину либо органическое заболевание, объясняющее её появление. Основными факторами, влияющими на развитие дисфункциональной боли, являются эмоциональные, социальные и психологические. Они приводят к дисфункции нисходящих норадренергических и серотонинергических систем, в результате чего обычные, неболевые стимулы начинают восприниматься как болевые. Примерами такой боли являются фибромиалгия, головная боль напряжения, психогенная боль при соматоформных расстройствах.

Большинство болей имеют смешанный характер, и в них могут сосуществовать ноцицептивный, нейрогенный и психогенный компоненты, тем не менее определить их наличие в структуре болевого синдрома необходимо для правильного подбора терапии.

Какой бы ни была боль – острой или хронической, нестерпимой или тупой, изнуряющей – она часто доводит человека до иступления. В данном случае в ход идут без разбора все обезболивающие препараты. Такой бесконтрольный прием лекарств, особенно при длительных хронических болях, не может не привести к возникновению побочных эффектов и страданиям внутренних органов (печени, желудка, почек и пр.). Стоит отметить, что все анальгетики имеют свои побочные действия и свои показания и противопоказания к применению.

Принципы терапии боли основаны на использовании фармакологических и нефармакологических методов [10]. Последние имеют большое значение в борьбе с психогенным компонентом боли, плохо поддающимся лекарственной терапии. Методики биологической обратной связи, релаксационный тренинг, поведенческая терапия и гипноз могут оказаться полезными в некоторых рефрактерных к лечению случаях. Современная медикаментозная терапия имеет в своем арсенале массу различных по механизму действия анальгетиков:

- средства, подавляющие синтез и выделение альгогенов в поврежденных тканях (ненаркотические анальгетики и НПВП);
- препараты, уменьшающие поступление болевой импульсации из зоны повреждения в ЦНС (местные анестетики);
- активаторы структур противоболевой системы организма (наркотические анальгетики, агонисты $\alpha 2$ -адренорецепторов, антидепрессанты, бензодиазепины);

- препараты, восстанавливающие контроль возбудимости болевых нейронов (антиконвульсанты, бензодиазепины);
- средства, подавляющие генерацию эктопических импульсов в периферических нервах;
- средства, устраняющие мышечное напряжение (миорелаксанты);
- психотропные препараты.

Для того чтобы выбрать противоболевое средство из всего перечисленного многообразия, необходимо руководствоваться характером болевого синдрома (табл. 1) [11]. Так как очень часто болевой синдром имеет комплексный характер и включает в себя несколько типов боли, перечисленные средства комбинируются индивидуально для каждого пациента.

Группа НПВП – пожалуй, одна из наиболее часто применяемых, особенно среди пациентов, страдающих острыми и хроническими болями скелетно-мышечного характера. Анальгетический эффект НПВП проявляется прежде всего в отношении ноцицептивных болей воспалительного генеза слабой и умеренной интенсивности, а также в комплексной терапии интенсивной боли. Без НПВП невозможно обойтись при терапии артритов и артрозов, миотонических синдромов. Эта группа препаратов широко назначается для купирования острого или хронического болевого синдрома, связанного с дегенеративными заболеваниями позвоночника. НПВП входят в состав множества многокомпонентных лекарственных средств.

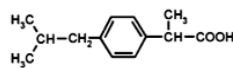
Многокомпонентные лекарственные средства достаточно широко представлены на фармацевтическом рынке, их список постоянно пополняется. Это связано, с одной стороны, с удобством приема для пациента, вынужденного применять несколько лекарственных препаратов, а также с возможным положительным влиянием компонентов комбинированного препарата друг на друга. Говоря о лекарственном взаимодействии, принято выделять его виды: фармацевтическое, фармакокинетическое и фармакодинамическое. При этом каждый вид взаимодействия, как правило, приводит к изменению эффективности и безопасности комбинированного лекарственного препарата по сравнению с применением входящих в него компонентов в виде монопрепаратов.

Среди широкого спектра многокомпонентных болеутоляющих лекарственных средств встречаются препараты, содержащие как два компонента, так и три и даже пять. Некоторые из них относятся к безрецептурным лекарственным средствам, предназначенным для самостоятельного приема,

другие содержат сильнодействующие (наркотические) вещества и назначаются только врачом. Основная цель создания многокомпонентного препарата из двух или более анальгетиков – усиление болеутоляющего действия готовой комбинации по сравнению с действием одновременного приема в виде монопрепаратов, что достигается в первую очередь улучшением их фармакокинетических свойств [12].

При анализе рынка зарегистрированных лекарственных средств можно отметить, что среди ненаркотических анальгетиков наиболее распространенными являются ацетилсалициловая кислота, метамизол, парацетамол, ибупрофен, диклофенак и некоторые другие НПВП. В комбинированных болеутоляющих препаратах чаще других встречаются ибупрофен, парацетамол, метамизол. Так, по данным Государственного реестра лекарственных средств [13], на начало июля 2017 г. зарегистрированы 30 лекарственных средств, содержащих ибупрофен в различной комбинации и представленных разными лекарственными формами, при этом 13 из них содержат комбинацию ибупрофена с парацетамолом. Среди них встречаются таблетки (400 мг + 325 мг) и таблетки, покрытые оболочкой (400 мг + 325 мг, 400 мг + 200 мг, 200 мг + 500 мг), суспензии (100 мг + 125 мг / 5 мл, 100 мг + 162,5 мг / 5 мл), таблетки диспергируемые для детей (100 мг + 125 мг).

Ибупрофен



Ибупрофен характеризуется высокой абсорбцией, быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ, на 90% связывается с белками плазмы крови. После приема препарата натошак ибупрофен обнаруживается в плазме крови через 30–35 мин. Прием препарата вместе с едой может увеличивать время достижения максимальной концентрации (T_{Cmax}). Период полувыведения (T_{1/2}) – 2 ч. Медленно проникает в полость суставов, задерживается в синовиальной жидкости, создавая в ней большие концентрации, чем в плазме крови. После абсорбции около 60% фармакологически неактивной R-формы медленно трансформируется в активную S-форму. Подвергается метаболизму в печени. Выводится почками (в неизменном виде – не более 1%) и, в меньшей степени, с желчью. У пожилых людей не обнаруживалось значимых различий в фармакокинетическом профиле препарата по сравнению с более молодыми людьми. В ограниченных

Таблица 1. Препараты, применяющиеся при разных типах боли (11)

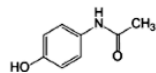
Тип боли	Механизм действия	Группа препаратов
Ноцицептивная	На воспалительный компонент	<ul style="list-style-type: none"> • НПВП (ибупрофен, диклофенак и пр.), парацетамол, • ингибиторы фактора роста нервов (танезумаб), • хондропротекторные препараты (хондроитин, глюкозамин), • ингибиторы фактора некроза опухоли-α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт и др.)
	На мышечный спазм	<ul style="list-style-type: none"> • Миорелаксанты (толперизон, баклофен, тизанидин, флупиртин, ботулотоксин)
Нейропатическая	На периферическую сенситизацию	<ul style="list-style-type: none"> • Местные анестетики (лидокаин, капсаицин), • антиконвульсанты (ламотриджин, карбамазепин, окскарбамазепин, топирамат), • ботулотоксин
	На центральную сенситизацию	<ul style="list-style-type: none"> • Антиконвульсанты (габапентин и прегабалин), • активаторы калиевых каналов (флупиртин)
	На дезингибицию	<ul style="list-style-type: none"> • Антидепрессанты (трициклические: amitриптилин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: дулоксетин, венлафаксин, милнаципран), • опиоиды
Дисфункциональная	На центральную сенситизацию	<ul style="list-style-type: none"> • Антиконвульсанты, активаторы калиевых каналов (флупиртин)
	На дезингибицию	<ul style="list-style-type: none"> • Антидепрессанты

исследованиях ибупрофен обнаруживался в грудном молоке в очень низких концентрациях [14, 15]. В целом фармакокинетика и биофармацевтические свойства ибупрофена достаточно хорошо изучены и описаны в литературе [16].

В доклинических фармакокинетических исследованиях у крыс, кроликов и собак после однократного приема и после повторного введения [17] показано, что результаты сопоставимы с результатами исследований фармакокинетики у человека. Ибупрофен имеет короткий период полураспада в плазме у животных и взрослых людей. Ибупрофен окисляется и выделяется в основном с мочой в виде конъюгатов. Все метаболиты определяются у человека и животных и являются фармакологически неактивными. Ибупрофен является рацемическим соединением. Как и прочие производные пропионовой кислоты, подвергается метаболической инверсии, когда неактивный R-изомер преобразуется в активную S-форму. Ибупрофен метаболизируется путем окисления и карбоксилирования изобутиловой боковой цепи и последующей конъюгации метаболитов.

Большинство клинически значимых лекарственных взаимодействий обусловлено способностью НПВП подавлять активность циклооксигеназы, тем самым снижая биосинтез простагландинов. Некоторые аспекты лекарственного взаимодействия НПВП обусловлены тем, что они в высокой степени связываются с белками плазмы и, следовательно, могут конкурировать с другими препаратами, чей механизм также предполагает связь с белками плазмы.

Парацетамол (ацетаминофен)



, характеризуется высокой абсорбцией. Максимальная концентрация достигается через 0,5–2 ч и составляет 5–20 мкг/мл. Связь с белками плазмы – 15%. Проникает через ГЭБ. Менее 1% от принятой кормящей матерью дозы парацетамола проникает в грудное молоко. Терапевтически эффективная концентрация парацетамола в плазме достигается при его назначении в дозе 10–15 мг/кг. Метаболизируется в печени (90–95%): 80% вступает в реакции конъюгации с глюкуроновой кислотой и сульфатами с образованием неактивных метаболитов, 17% подвергается гидроксилированию с образованием активных метаболитов, которые конъюгируют с глутатионом с образованием уже неактивных метаболитов. При недостатке глутатиона эти метаболиты могут блокировать ферментные системы гепатоцитов и вызывать их некроз. В метаболизме препарата также участвует изофермент CYP2E1. Период полувыведения – 1–4 ч. Выводится почками в виде метаболитов, преимущественно конъюгатов, только 3% – в неизменном виде. У пожилых больных снижается клиренс препарата, увеличивается период полувыведения.

Парацетамол исследовали в дозах 5 мг/кг у верблюдов и 10 мг/кг у коз при внутривенном и внутримышечном путях введения. Парацетамол имел значительно более низкий клиренс ($21,9 \pm 1,4$ мл/мин•кг против $52,8 \pm 7,3$ мл/мин•кг) у верблюдов, чем у коз ($p < 0,01$). У верблюдов преобладающим метаболитом в плазме был сульфат, хотя соотношения парацетамол : глюкуронид и парацетамол : сульфат были сходными ($5,20 \pm 0,50$ против $6,59 \pm 0,51$) после внутривенного введения. У коз глюкуронид был преобладающим метаболитом в плазме, АУС сульфата составила только 3,89% в отличие от глюкуронида. Кажущаяся АУС для парацетамола у верблюдов после внутримышечного введения была больше, чем после внутривенного введения.

Около 30 лет назад было показано, что обмен парацетамола в организме происходит при участии цитохрома

P450. В результате прямой двухэлектронной окисдации образуется активный метаболит N-ацетил-p-бензохинонимин (NAPQI), способный к ковалентной связи с белком. Около 10 лет назад было показано, что способностью к превращению в организме парацетамола в активный метаболит NAPQI (путем окисдации) также обладают цитохромы 2E1, 1A2, 3A4 и 2A6. В лаборатории д-ра Gillette было продемонстрировано, что в процессах детоксикации NAPQI принимает участие глутатион (GSH), образующий конъюгаты с парацетамолом. При введении подопытным животным токсических доз парацетамола происходит снижение уровня GSH в печени почти на 90%, что обусловлено формированием ковалентных связей между цистеином, входящим в состав глутатиона, и NAPQI. Таким образом формируются парацетамол-белковые стабильные радикалы (аддукты), которые обладают невысокой токсичностью и могут быть элиминированы из организма. В схематическом виде процессы формирования токсических метаболитов и пути их элиминации из организма представлены на рисунке 1 [17–19].

Парацетамол метаболизируется печенью собак и кошек двумя путями. Главный путь – конверсия ацетаминофена в неактивные метаболиты через конъюгацию до неактивного глюкуронида и сульфатных метаболитов. Другой путь – метаболизирование ацетаминофена в высокоактивный токсичный метаболит NAPQI (N-ацетил-p-бензохинонимин). Он, как правило, производится только в небольших количествах, а затем почти сразу детоксицируется в печени. Однако при некоторых условиях NAPQI не проходит эффективной детоксикации (обычно в случае передозировки парацетамола), что вызывает серьезные повреждения печени. Это становится очевидным после 3–4 дней и может привести к смерти от печеночной недостаточности через несколько дней после передозировки.

В нормальных условиях второй путь метаболизма парацетамола производит минимальное количество NAPQI, но при приеме большого количества парацетамола происходит насыщение глюкуронидного пути метаболизма (главного пути), и метаболизм переходит на второй вариант. Без передозировки глутатион конъюгируется в N-ацетил-p-бензохинонимин, что эффективно его обезвреживает.

При истощении запасов глутатиона (при передозировке) происходит связывание NAPQI с липидами клеточной стенки гепатоцитов, вызывая их смерть (гепатоцеллюлярный некроз). N-ацетил-p-бензохинонимин также вызывает серьезное окислительное повреждение эритроцитов, что приводит к образованию метгемоглобина, который не способен переносить кислород. Окисление гемоглобина провоцирует образование телец Гейнца (Хейнца).

Кошки не имеют глюкуронилтрансферазы, что снижает эффективный обмен парацетамола по безопасному пути. У кошек относительно небольшие количества ацетаминофена могут производить большое количество токсичных метаболитов, следовательно, вызывая более тяжелые повреждения, чем у собак. Гемоглобин кошек также уникален и содержит 8 сульфгидрильных групп. Он более чувствителен к окислению и может более быстро образовывать метгемоглобин при отравлении даже небольшими количествами парацетамола. У кошек метгемоглобинемия может развиваться настолько быстро, что приведет к смерти еще до развития повреждений в печени.

У человека парацетамол хорошо всасывается из ЖКТ, при этом максимальная концентрация в плазме крови

определяется в течение 30–90 мин. Всасывание препарата происходит преимущественно в тонкой кишке. Скорость всасывания парацетамола может существенно замедляться при одновременном приеме антацидных препаратов, активированного угля, холестирамина, а также препаратов, содержащих петидин, пропантелин и др. Несмотря на то, что парацетамол быстро всасывается из ЖКТ в неизменном виде, пероральный прием лекарства не обеспечивает его полного поступления в систему кровообращения, т. к. часть препарата теряется на первом этапе метаболизма. В еще большей мере снижается усвояемость парацетамола при применении ректальных свечей – до 70–90% от уровня, наблюдаемого при пероральном введении. Водорастворимые смеси парацетамола всасываются лучше, чем твердые формы. Средний уровень препарата в плазме через 20 мин после приема водорастворимого парацетамола более чем вдвое превышает таковой после приема обычных таблеток. В организме человека соотношение между уровнем парацетамола в цельной крови и плазме близко к 1. В слюне препарат выявляется в концентрациях, коррелирующих с содержанием парацетамола в плазме. Подобный факт интересен тем, что у детей становится возможным использование неинвазивного метода определения препарата в слюне, особенно в случае его передозировки.

Экспериментально установлена более высокая способность парацетамола по сравнению с аспирином проникать в мозговую ткань, где он равномерно распределяется. Исключение составляет гипофиз, в котором содержание препарата в 2–3 раза выше, чем в других структурах мозга. В то же время парацетамол быстрее выводится из мозговой ткани, чем салицилаты; это согласуется с клиническими данными о менее продолжительном жаропонижающем действии препарата по сравнению с таковым аспирина.

После назначения парацетамола в дозе 10–15 мг/кг лечебный эффект, наступающий обычно через 30 мин, длится в

течение 2–4 ч. Период его полувыведения из организма составляет 2–4 ч. Элиминация в основном происходит путем биотрансформации в печени – до 90–95% от принятой дозы. Имеются качественные изменения метаболизма парацетамола в зависимости от возраста ребенка. У новорожденных преобладает образование парных эфиров с серной кислотой (сульфатов), у старших детей (после 12 лет) и взрослых – с глюкуроновой кислотой (глюконидов). Образовавшиеся метаболиты и сам парацетамол у новорожденных выводятся почками медленнее (3,5–0,85 ч), чем у взрослых (1,9–2,2 ч). Повторное и неконтролируемое введение препарата новорожденному может привести к его кумуляции в организме.

Задержка выведения парацетамола и его метаболитов наблюдается при нарушении почечной функции и у больных с хроническими заболеваниями печени. Показано, что такие лекарственные средства, как пробенецид, изониазид, циметидин, ранитидин, пропранолол увеличивают период полувыведения и снижают клиренс парацетамола.

В целом фармакокинетика и биофармацевтические свойства парацетамола достаточно хорошо изучены и описаны в литературе [20].

Знание химико-фармацевтических, фармакокинетических и фармакодинамических особенностей ибупрофена и парацетамола, а также результаты многочисленных клинических исследований сочетанного применения данных препаратов у разных групп пациентов [21–24] были использованы при создании нового комбинированного болеутоляющего препарата *Нурофен Лонг*, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащего 200 мг ибупрофена и 500 мг парацетамола (зарегистрирован к медицинскому применению в сентябре 2016 г.) [25]. При его разработке использована уникальная технология (патент AU 2006293798 B2), заключающаяся в сильном измельчении ибупрофена до состояния пудры, формировании ядра таблетки из субстанции парацетамола, частицы которого имеют более крупный размер, чем у ибупрофена, и дальнейшем покрытии под высоким давлением «парацетамольного ядра» «ибупрофеновой пудрой». Такая технология позволяет обеспечивать одновременное растворение ибупрофена и парацетамола в организме, что в свою очередь способствует мощному терапевтическому эффекту, в то время как совместный прием ибупрофена и парацетамола в указанных дозах в виде монопрепарата приводит к их растворению в разных отделах ЖКТ и наступлению максимального эффекта в разное время.

Было проведено несколько клинических фармакокинетических исследований, подтверждающих эффективность данной технологии. Проводились как открытые рандомизированные исследования у здоровых добровольцев, так и 4-перекрестное с однократной дозой (однократно комбинированный препарат натошак или комбинированный препарат после еды, или монопрепараты ибупрофена или парацетамола натошак) и 2-перекрестное с повторяющимися дозами (комбинированный препарат 2 или 3 раза в день) [26]. В результате исследования с однократной дозой показано, что время достижения максимальной концентрации (T_{max}) парацетамола составляло 30 мин для комбинированной формы и 40 мин для монопрепарата, что характе-

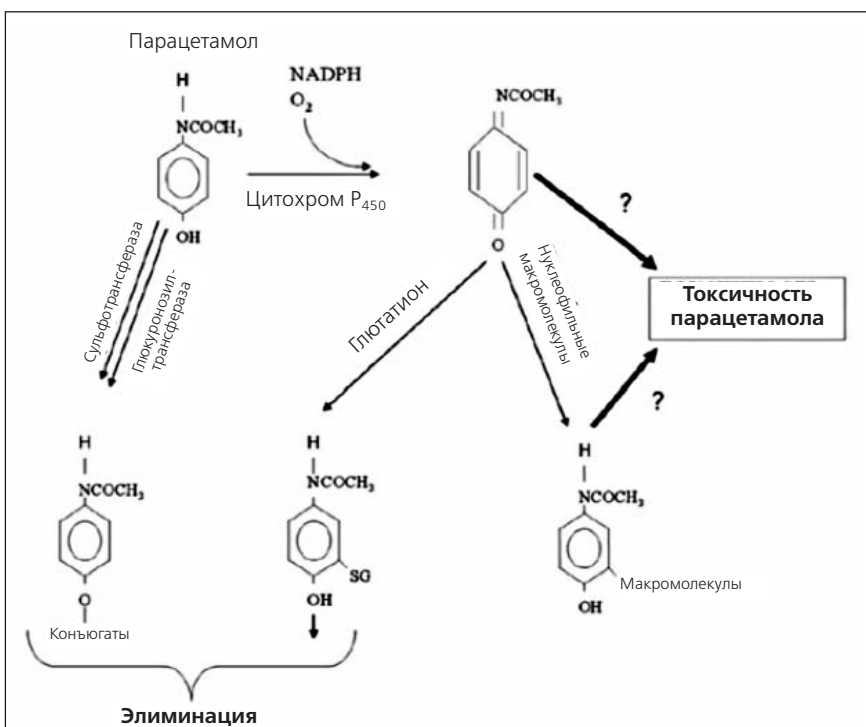


Рис. 1. Обмен парацетамола в организме, формирование токсических метаболитов, процессы детоксикации и элиминации (по: James et al., 2003) (14–16)

Нурофен Лонг — новый¹ безрецептурный препарат сильного действия против различных видов боли²



- Оказывает более выраженный обезболивающий эффект и обладает более высоким профилем безопасности по сравнению с диклофенаком и декскетопрофеном³
- Уникальная технология производства — растворение ибупрофена и парацетамола происходит одновременно, и это способствует более мощному терапевтическому эффекту⁴
- Начинает действовать уже через 15 минут⁵, а обезболивающий эффект сохраняется до 9 часов⁶

¹В продаже на российском рынке с декабря 2016 года. ²Инструкция по медицинскому применению препарата Нурофен Лонг, раздел «Показания к применению». ³Мур Р.А., Виффен П.Дж., Дерри С., Магуайр Т., Рой Й.М., Тиррелл Л. Безрецептурные (ОТС) пероральные анальгетики при острой боли - краткая информация по Кохрановскому обзору. Кохрановская база данных систематических обзоров 2015, Выпуск 11, Статья № CD010794, DOI: 10.1002/14651858.CD010794.pub2. ⁴Описание изобретения к патенту RU 2438656 C2 от 07.09.2006. ⁵После приема одной таблетки обезболивающий эффект отмечается в среднем через 15 минут после приема препарата, клинически значимый обезболивающий эффект достигается через 40 минут после приема препарата. ⁶Обезболивающий эффект сохраняется в течение 8 часов при приеме одной таблетки и в течение 9 часов при приеме двух таблеток. Инструкция по медицинскому применению препарата Нурофен Лонг. В продаже на российском рынке с декабря 2016 года. Ибупрофен 200 мг и парацетамол 500 мг. Фармакотерапевтическая группа: НПВП + анальгезирующее ненаркотическое средство. Регистрационное удостоверение: ЛП-003836. Представитель в России: ООО «Рекитт Бенкизер Хэлскэр», 125009, Россия, г. Москва, ул.Тверская, д.16/2. Тел. горячей линии: 8 800 200-82-20. Дата выхода материала: май 2017. Номер материала: 000618. Подробную информацию о способах применения и дозах, противопоказаниях и побочных эффектах смотрите в инструкции по применению.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

ризуется как статистически значимое (средняя разница 10 мин в пользу комбинированной таблетки, $p < 0,05$). Время достижения максимальной концентрации ибупрофена было одинаковым после приема комбинированной таблетки и монопрепарата и составляло 75 мин. Средняя концентрация в плазме обоих препаратов была выше после введения комбинированной таблетки по сравнению с монотерапией. Средние уровни в плазме через 10 и 20 мин составляли 6,64 мкг/мл и 16,81 мкг/мл соответственно для ибупрофена из комбинации по сравнению с 0,58 мкг/мл и 9,00 мкг/мл соответственно для монотерапии. Для парацетамола средний уровень в плазме через 10 и 20 мин составлял 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 монотерапии. Скорость абсорбции как ибупрофена, так и парацетамола при приеме комбинированного препарата до и после еды была значительно снижена при приеме после еды. Средняя задержка наступления максимальной концентрации составляла 25 мин для ибупрофена ($p > 0,05$) и 55 мин для парацетамола ($p < 0,001$). Также снижалось и значение максимальной концентрации для ибупрофена и парацетамола при приеме препарата после еды. Кроме того, наблюдалось увеличение периода полувыведения ибупрофена, когда препарат принимался после еды. При этом для парацетамола различий в параметре «период полувыведения» при приеме до и после еды получено не было.

При многократном назначении комбинированного препарата (2 и 3 раза) для ибупрофена наблюдались укорочение времени достижения максимальной концентрации и увеличение при 3-кратном приеме. При 3-кратном приеме на фоне курсового применения наблюдались меньшие колебания концентрации как для ибупрофена, так и для парацетамола. Анализ концентрационных кривых на 2-й, 3-й и 4-й день курсового приема показал достижение равновесного состояния как для ибупрофена, так и для парацетамола.

Ранее считалось, что фармакокинетика ибупрофена и парацетамола при приеме комбинированной таблетки эквивалентна таковой при совместном приеме монопрепаратов. Данное исследование показало, что ибупрофен и парацетамол быстро высвобождаются из комбинированной таблетки и достигают системного кровотока. Наблюдение показало явное преимущество абсорбции парацетамола по сравнению с таковой монопрепаратов. Исследование наглядно продемонстрировало более короткое время достижения максимальной концентрации парацетамола при приеме в комбинации с ибупрофеном. Полученное 10-минутное уменьшение T_{max} может быть связано с технологией изготовления препарата и подтверждать тот факт, что комбинированная таблетка эффективнее растворяется в условиях организма.

При приеме комбинированного препарата после еды наблюдалась задержка абсорбции как для ибупрофена, так и (особенно выражено) для парацетамола. При этом значения максимальной концентрации оставались в пределах терапевтического диапазона, установленного для парацетамола [27]. Данное наблюдение согласуется с ранее опубликованными исследованиями [27, 28] и тем фактом, что абсорбция обоих соединений происходит в тонком кишечнике, а абсорбция парацетамола зависит от опорожнения желудка [29].

При сопоставлении динамики концентрации ибупрофена и парацетамола после приема комбинированной формы при курсовом приеме было отмечено изменение скорости абсорбции по сравнению с таковой при однократном приеме. Связь между концентрациями в плазме ибупрофена [30] и парацетамола [31–33] со степенью обезболивающего эффекта была установлена ранее, при этом известно, что для ибупрофена она более выражена. Следует отметить, что новая комбинированная таблетка достигает терапевтических уровней за 12 и 8 ч при курсовом приеме. Трехкратный прием способствует достижению более высокого уровня концентраций для ибупрофена и парацетамола, что повышает клиническую эффективность.

В заключение необходимо подчеркнуть, что выбор анальгетической терапии должен основываться на нескольких факторах: причине боли, ее механизме и безопасности применения препаратов с учетом индивидуальных свойств организма пациента. Правильный выбор анальгетических, противовоспалительных и нейропротекторных препаратов и прием их под контролем врача в большинстве случаев позволяют справиться с болью.

Ибупрофен и парацетамол являются анальгетическими соединениями, обычно используемыми для лечения легкой и умеренной боли. Данная комбинированная форма предлагает усиление обезболивающего эффекта со сравнительно низкими дозировками активных компонентов за счет технологии, изменяющей фармакокинетику препарата на стадии абсорбции. Использование низких дозировок, в свою очередь, позволяет снизить частоту развития побочных эффектов [34].

Важными моментами в терапии болевого синдрома являются не только его эффективное купирование, но и предотвращение дальнейшего развития патологического процесса, принятие мер, направленных на восстановление структурного и функционального повреждения. Для уменьшения выраженности и предотвращения дальнейшего развития заболевания применяют хондропротекторы и нейротропные витамины [35]. Эти препараты можно использовать в комплексной терапии как хронических, так и острых скелетно-мышечных болевых синдромов, сочетая с НПВП. Данное сочетание позволяет усилить анальгетический эффект и сократить сроки обострения заболевания.

Литература

1. Пилипович А.А. Миофасциальный болевой синдром // Новая аптека. 2011. № 9. С. 68 [Pilipovich A.A. Miofascial'nyj bolevoj sindrom // Novaja apteka. 2011. № 9. S. 68 (in Russian)].
2. Данилов А.Б. Боль в спине. Избранные лекции по неврологии II / под ред. Голубева В.Л. М.: МЕДпресс-информ, 2012. С. 181–192 [Danilov A.B. Bol' v spine. Izbrannye lekcii po nevrologii II / pod red. Golubeva V.L. M.: MEDpress-inform, 2012. S. 181–192 (in Russian)].
3. Binder A. The diagnosis and treatment of nonspecific neck pain and whiplash // *Eura Medicophys*. 2007. Vol. 43 (1). P. 79–89.
4. Haldeman S., Carroll L., Cassidy J.D. et al. The bone and joint decade 2000–2010 task force on neck pain and its associated disorders: executive summary // *J Manipulative Physiol Ther*. 2008. Vol. 32(2). P. 7–9.
5. Murphy R., Carr A. Shoulder pain // *Clinical Evidence*. 2010. Vol. 7. P. 1–37.
6. Merskey H., Bogduk N. Classification of chronic pain, IASP Task Force on Taxonomy // Seattle, WA: International Association for the Study of Pain Press (Also available online at www.iasp-pain.org). 1994. 222 p.
7. Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment // *Eur J Pain*. 2006. Vol. 10 (4). P. 287–333.
8. Воробьева О.В. Хронические болевые синдромы в клинике нервных болезней: вопросы долговременной анальгезии // *Справочник поликлинического врача*. 2006. Т. 4. № 6 [Vorob'eva O.V. Hronicheskie boleвыe sindromы v klinike nervnyh boleznей: voprosы dolgovremennoj analgezii // *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2006. T. 4. № 6 (in Russian)].

9. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. Руководство для врачей. М.: АММ ПИРЕСС, 2012. 582 с. [Danilov A.B., Danilov A.L.B. Upravlenie bol'ju. Biopsichosocial'nyj podhod. Rukovodstvo dlja vrachej. M.: AMM PRESS, 2012. 582 s. (in Russian)].

10. Алексеев В.В., Баринов А.Н., Кукушкин М.Л. и соавт. Боль: Руководство для врачей и студентов / под ред. Н.Н. Яхно. М.: Мед Пресс, 2009. 302 с. [Aleksseev V.V., Barinov A.N., Kukushkin M.L. i soavt. Bol': Rukovodstvo dlja vrachej i studentov / pod red. N.N. Jahno. M.: Med Press, 2009. 302 s. (in Russian)].

11. Пилипович А.А., Данилов А.Б. Дифференцированный подход к терапии боли: роль нестероидных противовоспалительных препаратов // РМЖ. 2013. Спецвыпуск. С. 18 [Pilipovich A.A., Danilov A.B. Differencirovannyj podhod k terapii boli: rol' nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov // RMZh. 2013. Specvypusk. S. 18 (in Russian)].

12. Никода В.В., Маячкин Р.Б. Применение поликомпонентных анальгетиков в терапии острой боли // Терапевтический архив. 2005. Интернет-ресурс: <https://medi.ru/info/6919/> [Nikoda V.V., Majachkin R.B. Primenenie polikomponentnyh analgetikov v terapii ostroj boli // Terapevticheskij arhiv. 2005. Internet-resurs: <https://medi.ru/info/6919/> (in Russian)].

13. Интернет-ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=%D0%B8%D0%B1%D1%83%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B5%D0%BD>.

14. Warner A. Drug use in the neonate: interrelationships of pharmacokinetics, toxicity, and biochemical maturity // Clin Chem. 1986. Vol. 32(5). P. 721–727.

15. Aranda J.V., Varvarigou A., Beharry K. et al. Pharmacokinetics and protein binding of intravenous ibuprofen in the premature newborn infant // Acta Paediatr. 1997. Vol. 86(3). P. 289–293.

16. Potthast H., Dressman J.B., Junginger H.E. et al. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ibuprofen // Journal of Pharmaceutical Sciences. 2005. Vol. 94(10). P. 2121–2131. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jps.20444/pdf>.

17. Adams S.S., Bough R.G., Cliffe E.E. et al. Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen // Toxicol Appl Pharmacol. 1969. Vol. 15(2). P. 310–330.

18. James L.P., McCullough S. S., Knight T. R. et al. Acetaminophen toxicity in mice lacking NADPH oxidase activity: role of peroxynitrite formation and mitochondrial oxidant stress // Free Radic. Res. 2003. Vol. 37 (12). P. 1289–1297.

19. James L.P., McCullough S.S., Lamps L.W. et al. Effect of N-acetylcysteine on acetaminophen toxicity in mice: relationship to reactive nitrogen and cytokine formation // Toxicol. Sci. 2003. Vol. 75. P. 458–467.

20. Kalantzi L., Reppas C., Dressman J.B. et al. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Acetaminophen (Paracetamol) // Journal of Pharmaceutical Sciences. 2006. Vol. 95(1). P. 4–11.

21. Erlwyn-Lajeunesse S., Coppens K., Hunt L.P. et al. Randomised controlled trial of combined paracetamol and ibuprofen for fever // Arch Dis Child. 2006. Vol. 91. P. 414–416.

22. Pashapour N., Maccoei A., Golmohammadlou S. Alternating ibuprofen and acetaminophen in the treatment of febrile hospitalized children aged 9–24 months // Iran J Pediatr. 2009. Vol. 19. P. 164–168.

23. Sarrell E.M., Wielunsky E., Cohen H.A. Antipyretic treatment in young children with fever: acetaminophen, ibuprofen, or both alternating in a randomized, double-blind study // Arch Pediatr Adolesc Med. 2006. Vol. 160. P. 197–202.

24. Hollinghurst S., Redmond N., Costelloe C. et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): economic evaluation of a randomized controlled trial // BMJ. 2008. Vol. 337. P. 1490–1499.

25. Инструкция по медицинскому применению препарата Нурофен® Лонг. Интернет-ресурс: https://medi.ru/instrukciya/nurofen-long_13111/ [Instrukcija po medicinskomu primenjenju preparata Nurofen® Long. Internet-resurs: https://medi.ru/instrukciya/nurofen-long_13111/ (in Russian)].

26. Tanner T. et al. The pharmacokinetic profile of a novel fixed-dose combination tablet of ibuprofen and paracetamol // BMC Clinical Pharmacology. 2010. Vol. 10. P. 10.

27. Prescott L.F. Paracetamol (acetaminophen). A Critical Bibliographic Review // Taylor and Francis Publishers. 2000. P. 289–297.

28. Davies N.M. Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years // Clin Pharmacokinet. 1998. Vol. 34. P. 101–154.

29. Forrest J.A., Clements J.A., Prescott L.F. Clinical pharmacokinetics of paracetamol // Clin Pharmacokinet. 1982. Vol. 7. P. 93–107.

30. Laska E.M., Sunshine A., Marrero I. et al. The correlation between blood levels of ibuprofen and clinical analgesic response // Clin Pharmacol Ther. 1986. Vol. 40. P. 1–7.

31. Anderson B.J., Holford N.H., Woollard G.A. et al. Perioperative pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in children // Anesthesiology. 1999. Vol. 90. P. 411–421.

32. Brown R.D., Kearns G.L., Wilson J.T. Integrated pharmacokinetic pharmacodynamic model for acetaminophen, ibuprofen, and placebo antipyresis in children // J Pharmacokinet Biopharm. 1998. Vol. 26. P. 559–579.

33. Rumack B.H. Aspirin versus acetaminophen: a comparative view // Pediatrics. 1978. Vol. 62. P. 943–946.

34. Raffa R.B. Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain // Journal of Clinical Pharmacology. 2001. Vol. 26. P. 257–264.

35. Пилипович А.А., Прищепа А.В., Данилов Ал.Б. Применение витаминов группы В в терапии болевого синдрома // РМЖ. 2014. Спецвыпуск. Болевые синдромы. С. 28–33 [Pilipovich A.A., Prishhepa A.V., Danilov A.L.B. Primenenie vitaminov grupy V v terapii bolevo-go sindroma // RMZh. 2014. Specvypusk. Bolevye sindromy. S. 28–33 (in Russian)].

Реклама



КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ДНИ РЕВМАТОЛОГИИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ – 2017

8 - 10 октября 2017 года, Санкт-Петербург

Отель "Парк Инн by Radisson Пулковская" (Санкт-Петербург, пл. Победы, 1)

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

- Правительство Санкт-Петербурга
- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
- Ассоциация ревматологов России
- Северо-Западное отделение Российской Академии наук
- Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
- Научно исследовательский институт Ревматологии им. В.А. Насоновой РАМН

ПРИ УЧАСТИИ:

- Федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова
- Клинической ревматологической больницы №25
- Многопрофильной клиники им. Н.И. Пирогова
- Ленинградской областной клинической больницы

Тезисы публикуются бесплатно.

С правилами оформления тезисов

можете ознакомиться на сайте congress-ph.ru

- Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
- Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
- Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
- СПбОО «Человек и его здоровье»

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

- Эпидемиология ревматических заболеваний в Российской Федерации
- Новые методы диагностики ревматических заболеваний
- Современные подходы к терапии ревматических заболеваний
- Кардиоваскулярная патология в ревматологии
- Актуальные проблемы ревматологии в педиатрии
- Медицинское оборудование и средства реабилитации
- Профилактика ревматических заболеваний
- Современная ортопедия в ревматологии
- Актуальные проблемы кардиохирургии в ревматологии

В РАМКАХ КОНГРЕССА СОСТОИТСЯ ТЕМАТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВКА.
ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ К УЧАСТИЮ



ОО «Человек и его здоровье»
+7 (812) 380 3155;
+7 (812) 380 3156

welcome@congress-ph.ru
www.congress-ph.ru



INTERNATIONAL
CONGRESS
SERVICE

ООО «АйСиЭс»
+7 (812) 380 3153;
+7 (812) 380 3154

welcome@congress-ph.ru
www.medicine-congress.ru