

Дексібупрофен: влучний удар у центр болю та запалення

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) становлять основу терапії болю за різних клінічних станів. Серед усіх НПЗП ібупрофен є одним із найширше застосовуваних; його молекула здобула популярність завдяки мінімальним побічним ефектам із боку шлунка, які обмежують застосування багатьох інших НПЗП. На сьогодні ібупрофен використовується для лікування остеоартриту (ОА), ревматоїдного артрити (РА), інших больових синдромів, а також як жарознижувальний засіб у багатьох країнах [1].

У більшості препаратів, що існують на ринку, ібупрофен представлений у вигляді діастереоізомерної (рацемічної) суміші, яка містить однакові кількості лівообертального (R) та правообертального (S) стереоізомерів. Фармакологічно активним є переважно правообертальний ізомер ібупрофену, відомий як дексібупрофен (S-(-)-ібупрофен). Спроба очистити рацемат від «баластного» (і навіть, як згодом виявили, шкідливого) R-ібупрофену здавалася логічним кроком для отримання «досконалого» НПЗП. Уперше дексібупрофен випущено на ринок у Австрії в 1994 р. як новий НПЗП [1, 2], чому передувало ретельне вивчення субстанції, під час якого підтвердилося, що дексібупрофен дуже відрізняється від рацемічного ібупрофену за фармакологічними властивостями [3].

Переваги S-чистоти: сила та безпека

Дексібупрофен пригнічує синтез прозапальних медіаторів здебільшого шляхом інгібування ізоферменту циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), завдяки чому чинить знеболювальну, жарознижувальну та протизапальну дію [1, 3]. На моделі *in vitro* було доведено, що правообертальний (S) ізомер виявляє приблизно в 160 разів більшу активність щодо інгібування простагландинів (порівняно з енантіомером R) [1].

Хоча дексібупрофен належить до неселективних НПЗП і пригнічує активність обох ізоформ циклооксигенази (ЦОГ-1, ЦОГ-2), енантіомер (R) демонструє пригнічення лише «корисної» ЦОГ-1; саме цим пояснюються побічні ефекти в шлунково-кишковому тракті [4]. Експериментально підтверджено, що дексібупрофен чинить значно менший токсичний вплив на слизову оболонку шлунка. Так, Vonabell та співавт. в експериментах на гризунах визначили, що ізомер S (+) порівняно зі стандартною рацемічною рецептурою ібупрофену виявився потужнішим в анальгетичних і протизапальних тестах, а також чинив менший шлунковий токсичний ефект. На основі результатів цієї роботи автори навіть запропонували переглянути безпеку традиційного ібупрофену й уникати R(-)-ібупрофену як субстанції, що не має передбачуваної терапевтичної активності при доведених гастротоксичності [5].

Серед інших відмінностей дексібупрофену від рацемату слід зазначити підвищену стабільність, повільнішу швидкість розчинення, але покращену біодоступність (імовірно, завдяки пасивному механізму абсорбції) [6]. Не було виявлено впливу на біодоступність дексібупрофену за прийому як з їжею, так і без неї. Після перорального прийому дексібупрофен швидко всмоктується з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Пікова концентрація в плазмі крові досягається за 1-2 год (залежно від конкретної лікарської форми пероральних препаратів) [1, 3]. Дексібупрофен демонструє лінійну фармакокінетику в загальноживаних дозах від 200 до 400 мг.

Зв'язування R-енантіомера з білками крові є у 2,6 рази вищим, аніж у S-енантіомера. Цим пояснюється швидше проникнення дексібупрофену в синовіальну рідину суглобів, де потрібна максимальна фармакологічна активність для полегшення болю при артритах [1, 7].

Переконлива доказова база

Кожна нова молекула НПЗП підлягає більш прискіпливому випробуванню методами доказової медицини, ніж її попередники. Загалом 4836 пацієнтів отримали терапію дексібупрофеном під час контрольованих клінічних випробувань і досліджень постмаркетингового нагляду. Дексібупрофен продемонстрував клінічну ефективність при РА, хворобі Бехтерева (анкілозуючому спондилоартриті), ОА кульшового суглоба, колінного суглоба, люмбагії, травмах гомілковостопного суглоба та дисменореї. Лише в 3,7% пацієнтів були зареєстровані побічні явища, зафіксовано 3 серйозні побічні реакції (0,06%), що є надзвичайно високим показником безпеки для НПЗП [1, 3].

Припускаючи те, що 50% кількості рацемічного ібупрофену припадає на правообертальний ізомер, проведено декілька клінічних випробувань із використанням дексібупрофену та рацемату в співвідношенні доз 0,5:1, які довели їхню терапевтичну еквівалентність. Водночас доведено, що

пероральне введення чистого енантіомера S дозволяє посилити знеболювальний ефект за короткий час (порівняно з рацемічною сумішшю) [1, 8].

Проводилися порівняльні дослідження дексібупрофену з іншими НПЗП. При порівнянні з диклофенаком використання 75% від максимальної добової дози (MDD) дексібупрофену забезпечувало таку саму ефективність, як і 100% MDD диклофенаку [2]. Зокрема, рандомізоване подвійне сліпе дослідження за участю 110 пацієнтів продемонструвало еквівалентну ефективність 900 мг дексібупрофену та 150 мг диклофенаку натрію, при цьому спостерігалася тенденція до переваги дексібупрофену за показниками переносимості терапії [9]. За результатами аналізу порівняльних досліджень встановлено, що рацемічний ібупрофен демонстрував збільшення частоти побічних реакцій на 30%, диклофенак – на 90% (порівняно з дексібупрофеном). Отже, дексібупрофен поєднує високу ефективність диклофенаку з покращеною переносимістю ібупрофену [1].

Стисло розглянемо терапевтичні показання, в яких дексібупрофен має найбільше доказів переваг.

Остеоартрит

ОА – найпоширеніша форма артрити в західних країнах; уражає ≈10% населення віком >60 років. Для пацієнтів з ОА ефективність і безпека безрецептурної терапії набувають особливого значення. Оскільки ОА – процес, що є незворотним і залежним від віку, тамувати біль у суглобах доводиться фактично пожиттєво та регулярно (майже щодня), а обмежувальним чинником для застосування НПЗП у похилому віці стають супутні захворювання.

До багатоцентрового дослідження терапевтичної еквівалентності було залучено 489 пацієнтів, які страждали на болісний ОА кульшового чи колінного суглобів, щоб дослідити безпеку та переносимість дексібупрофену проти рацемічного ібупрофену [10]. Залучалися лише пацієнти, які мали щоденні болі в суглобах протягом останніх 3 міс і загальної інтенсивності болю в ураженому кульшовому чи колінному суглобі від «помірної» до «сильної» протягом останніх 48 год. Період лікування становив до 14 днів із контрольним відвідуванням через 3 дні. Дексібупрофен хворі приймали по 400 мг 2 р/день (добова доза – 800 мг); його порівнювали з ібупрофеном у дозі 400 мг (добова доза – 1600 мг). Побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту були зареєстровані у 8 пацієнтів (3,3%) із групи дексібупрофену та в 19 хворих (7,8%) із групи ібупрофену. Для дексібупрофену продемонстровано статистично значиму еквівалентність рацемічному ібупрофену за ефективністю, тобто дексібупрофен у вдвічі меншій добовій дозі не поступався препаратом порівняння за здатністю полегшувати суглобовий біль [10].

Окрім того, дексібупрофен продемонстрував еквівалентну ефективність і зрівняний профіль переносимості (порівняно з цефекоксибом, селективним інгібітором ЦОГ-2) в лікуванні ОА кульшового суглоба [11]. Рандомізоване подвійне сліпе дослідження в паралельних групах проводилося із січня 2001 по лютий 2002 р. у 4 реабілітаційних центрах Австрії за участю 148 пацієнтів. Основним критерієм було поліпшення стану за індексом WOMAC (індекс тяжкості ОА Західного Онтаріо та Мак-Мастера) через 15 днів терапії. За цим показником дексібупрофен у дозі 400 мг 2 р/день не поступався цефекоксибу в дозі 100 мг 2 р/день.

Загальна частота побічних реакцій на лікарські засоби становила 12,16% у групі дексібупрофену та 13,51% у групі цефекоксибу. 8,1% хворих, які отримували дексібупрофен, і 9,5% групи цефекоксибу повідомили про шлунково-кишкові розлади. Особливо вражають ці результати з огляду на те, що коксиби (селективні інгібітори ЦОГ-2) розроблялися та позиціонуються як НПЗП із найменшим токсичним впливом на шлунково-кишковий тракт. Автори дійшли висновку, що дексібупрофен забезпечує не меншу ефективність і має схожий профіль безпеки/переносимості з цефекоксибом при лікуванні дорослих пацієнтів, які страждають на ОА кульшового суглоба [11].

На відміну від рацемічного ібупрофену та багатьох інших НПЗП дексібупрофен має в активі доказової бази тривале дослідження безпеки в лікуванні ОА. Однорічне відкрите дослідження переносимості являло собою продовження рандомізованого сліпого дослідження ефективності та включало 223 амбулаторних хворих [12]. Упродовж 12 міс відкритого прийому дексібупрофену загальна частота клінічно значимих побічних явищ становила 15,2%, із них реакції з боку ШКТ склали 11,7%, ЦНС – 1,3%, шкіри – 1,3%, інші – 0,9%.

Отже, результати досліджень свідчать про те, що дексібупрофен є ефективним і безпечним НПЗП у лікуванні ОА та навіть може бути альтернативою цефекоксибу.

Ревматоїдний артрит

Успіхи біологічної терапії РА вражають, проте наразі значна частка пацієнтів не має доступу до сучасних методів лікування й потребує застосування НПЗП для полегшення болю. Подвійне сліпе рандомізоване дослідження проводилося протягом 2 тиж за участю 50 пацієнтів із класичним РА (Steinbrocker II-III) для порівняння ефективності та переносимості дексібупрофену в дозі 400 мг 3 р/добу з рацемічним ібупрофеном у дозі 600 мг/добу [13]. Індекс Річі, обмеження рухів, біль у суглобах при натисканні та біль уночі значно зменшилися в обох групах. Через недостатню ефективність дозу довели до збільшити в 3 пацієнтів із групи дексібупрофену, а також у 6 хворих із групи рацемічної суміші; в результаті середні добові дози становили 1220 мг S-ібупрофену та 1870 мг звичайного ібупрофену. Статистично значимої різниці між групами щодо ефективності тамування болю в суглобах і небажаних явищ виявити не вдалося. Автори зробили висновок, що прийом лише дексібупрофену замість традиційного препарату при лікуванні РА може бути доцільним, оскільки метаболічне навантаження на організм зменшується, а пацієнти схильніші дотримуватися режиму прийому препарату в дозі 1,2 г/день, ніж 1,8 г/день [13].

Дисменорея

Болісні менструації належать до найпоширеніших больових синдромів. За різними оцінками, первинна дисменорея уражає до 40-50% молодих жінок. З огляду на масштаби проблеми завжди існує потреба в лікарському засобі, який «рятував» би в критичні дні та був досить безпечним за регулярного застосування. Ефективність дексібупрофену вивчали в рандомізованому подвійному сліпому дослідженні за участю 102 жінок, з яких 40,26% повідомляли про помірний біль, решта (59,74%) – про сильний біль під час менструацій. Порівняно з ібупрофеном у дозі 400 мг обидві дози дексібупрофену (200 та 300 мг) продемонстрували тенденцію до переваги за різницею інтенсивності болю і загальним його полегшенням.

Найголовніший результат: дексібупрофен у дозі 200 мг діяв швидше (порівняно з подвійною дозою ібупрофену); різниця була статистично значимою за p=0,035 [14].

ДОВІДКА «ЗУ»

Декстемп – пероральний дексібупрофен вітчизняного виробництва (АТ «Київський вітамінний завод»). Одна таблетка містить 200 або 400 мг дексібупрофену, що дозволяє індивідуально підбирати дозу в широких межах з урахуванням інтенсивності больового синдрому – від початкових 200 мг (що є еквівалентом 400 мг звичайного ібупрофену) до максимальної добової дози в 1200 мг. Звертає увагу широкий перелік показань, зареєстрованих в Україні для цього НПЗП. Декстемп показаний для симптоматичного лікування болю та запалення в дорослих пацієнтів при ОА/артрози, менструального болю (первинної дисменореї), головного та зубного болю, хворобливих набряків і запалення після травми, а також для нетривалого симптоматичного лікування РА. Сприятливий профіль безпеки дозволив зареєструвати Декстемп як безрецептурний беззаспокійливий засіб для широкого кола пацієнтів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

Dexibuprofen

ДЕКСТЕМП

Зупини біль - збережи темп життя



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. РП МОЗ України №UA/18367/01/01 та №UA/18367/01/02 від 12.10.2020.