

Клинико-фармакологические подходы к выбору препарата для купирования головной боли напряжения

Е.В. Ших[✉], Е.Д. Хайтович, А.В. Перков

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

В статье рассмотрены клинико-фармакологические подходы к выбору препарата с оптимальным профилем эффективности/безопасность, обеспечивающим необходимый анальгетический эффект требуемой продолжительности при головной боли напряжения.

Цель. Провести сравнительный анализ фармакодинамических и фармакокинетических параметров ибупрофена и парацетамола в составе фиксированной комбинации и в виде монотерапии при головной боли напряжения.

Материалы и методы. Сравнительный тест кинетики растворения; Сравнительный анализ фармакокинетических параметров по базе данных PubMed/MEDLINE.

Результаты. Медиана T_{max} ибупрофена 75 мин при применении в составе фиксированной комбинации и при монотерапии. Медиана T_{max} парацетамола 30 мин для фиксированной комбинации и 40 мин для монотерапии. У пациентов, получавших фиксированную комбинацию, концентрация ибупрофена в плазме крови через 10 мин – 6,64 мкг/мл⁻¹; через 20 мин – 16,81 мкг/мл⁻¹, в то время как при приеме в той же дозе в виде монотерапии соответственно 0,58 и 9,00 мкг/мл⁻¹. Средние концентрации парацетамола в плазме крови через 10 и 20 мин у пациентов, получавших фиксированную комбинацию, составили 5,43 и 14,54 мкг/мл⁻¹ соответственно по сравнению со значениями 0,33 и 9,19 мкг/мл⁻¹ для монотерапии парацетамолом. Тест кинетики растворения препарата Парацетолгин: через 5 мин в раствор в системе с pH 1,2 перешло 20% парацетамола; в системе с pH 4,5 – 36,4%; в системе с pH 6,8 – 33,5%; через 10 мин соответственно 68,5, 98,0 и 89,6%. Через 15 мин во всех системах отмечено практически полное растворение: соответственно 98,5, 98,8 и 100,5%.

Обсуждение. Применение фиксированной комбинации ибупрофена и парацетамола дает возможность усилить анальгетический эффект в результате аддитивного действия за счет центральных механизмов. В фиксированной комбинации с ибупрофеном существенно повышается скорость растворения и всасывания парацетамола, что обеспечивает более быстрое начало анальгезии.

Заключение. Фиксированная комбинация ибупрофена и парацетамола обеспечивает более быструю и выраженную анальгезию при сравнительно более низкой дозе каждого анальгетика.

Ключевые слова: ибупрофен, парацетамол, фиксированная комбинация, головная боль напряжения

Для цитирования: Ших Е.В., Хайтович Е.Д., Перков А.В. Клинико-фармакологические подходы к выбору препарата для купирования головной боли напряжения. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 862–868. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200920

ORIGINAL ARTICLE

Clinical and pharmacological approaches to the choice of a drug for a tension-type headache relief

Evgeniya V. Shikh[✉], Evgeniy D. Khaytovich, Aleksandr V. Perkov

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The article goes to describe clinical and pharmacological approaches to choosing a drug with an optimal efficacy/safety profile, providing the necessary analgesic effect in tension-type headache. TRPV1 brain receptors are considered the main action point of the mediator.

Aim. The purpose of this study is a comparative analysis of the pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters of ibuprofen and paracetamol as a part of fixed dose combination and as monotherapy in tension – type headaches.

Materials and methods. Comparative dissolution kinetics test; Comparative analysis of pharmacokinetic parameters using the PubMed/MEDLINE database.

Results. The median T_{max} of ibuprofen as a part of a fixed-dose combination and as a monotherapy is 75 minutes. The median T_{max} of paracetamol is 30 min when taken in a fixed dose combination and 40 min as a monotherapy. In patients who received the fixed dose combination, the concentration of ibuprofen in the blood plasma after 10 minutes – 6.64 µg/ml⁻¹; after 20 minutes – 16.81 µg/ml⁻¹, while when taken in the same dose in as a monotherapy, respectively, 0.58 and 9.00 µg/ml⁻¹. The mean plasma concentrations of paracetamol after 10 and 20 minutes in patients receiving the fixed combination were 5.43 and 14.54 µg/ml⁻¹, respectively, compared with 0.33 and 9.19 µg/ml⁻¹ for paracetamol as monotherapy. dissolution kinetics test of the Paracytolgin: after 5 minutes, 20% of paracetamol passed into the solution in a system with a pH of 1.2; in a system with a pH of 4.5 – 36.4%; in a system with a pH of 6.8 – 33.5%; after 10 minutes, respectively 68.5, 98.0 and 89.6%. After 15 minutes, almost complete dissolution was noted in all systems: 98.5, 98.8 and 100.5%, respectively.

Discussion. The combination of ibuprofen and paracetamol makes it possible to enhance the analgesic effect as a result of additive action by the help of central mechanisms. The fixed dose combination of ibuprofen and paracetamol significantly increases the rate of absorption of paracetamol, which has potential therapeutic benefits in terms of a faster analgesia's onset.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Ших Евгения Валерьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней. Тел.: +7(910)417-17-18; e-mail: chih@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6589-7654

[✉]Evgeniya V. Shikh. E-mail: chih@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6589-7654

Хайтович Евгений Дмитриевич – аспирант каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, врач – клинический фармаколог. ORCID: 0000-0003-2629-9250

Evgeniy D. Khaytovich. ORCID: 0000-0003-2629-9250

Перков Александр Владимирович – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней. ORCID: 0000-0001-5896-1419

Aleksandr V. Perkov. ORCID: 0000-0001-5896-1419

Conclusion. The fixed dose combination of ibuprofen and paracetamol provides faster and long-term anaesthesia with a comparatively lower dosage of each analgesic.

Keywords: ibuprofen, paracetamol, fixed dose combination, tension-type headache

For citation: Shikh EV, Khaytovich ED, Perkov AV. Clinical and pharmacological approaches to the choice of a drug for a tension-type headache relief. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2021; 93 (8): 862–868. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200920

Согласно данным статистики более 90% населения на протяжении жизни ощущали головную боль (ГБ) [1], в течение года 46% взрослого населения переносят приступ ГБ [2]. Наиболее часто встречается ГБ напряжения (ГБН) [3].

Поскольку ГБ достаточно редко представляет опасность для жизни, интенсивность обычно бывает легкой или умеренной, люди часто занимаются самолечением и не обращаются за помощью в медицинские учреждения [4], что приводит к занижению статистических данных.

ГБН относится к группе первичных ГБ и наблюдается почти у 1/3 страдающих ГБ. Большое число людей, испытывающих ГБ различного генеза, ложится серьезным бременем на систему здравоохранения. Люди с симптомами ГБН чаще пропускают работу, чем люди без ГБ [5]. Наблюдается значительная потеря производительности труда среди этой группы населения [6].

Согласно данным систематического анализа Global Burden of Disease Study, охватившего 195 стран и регионов, в 2016 г. ГБ беспокоила почти 3 млрд человек. Из них у 1,89 млрд диагностирована ГБН, а у 1,04 млрд – мигрень [7]. В 2018 г. в России ГБ выявлена у 62% населения [8].

В связи с изложенным актуальным представляется рассмотрение клинико-фармакологических подходов к выбору препарата с оптимальным профилем эффективности/безопасность, обеспечивающим необходимый анальгетический эффект требуемой продолжительности при ГБН.

Парацетамол

Механизм действия

Парацетамол неизбирательно блокирует циклооксигеназы (ЦОГ), преимущественно в центральной нервной системе, воздействуя на центры боли и терморегуляции. В воспаленных тканях клеточные пероксидазы нейтрализуют влияние парацетамола на ЦОГ, именно этим объясняется практически полное отсутствие значимого противовоспалительного эффекта у парацетамола. Препарат обладает минимальной противовоспалительной активностью, что подразумевает иной способ действия, чем у нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [9, 10].

Отсутствие влияния на синтез простагландинов (ПГ) в периферических тканях обуславливает отсутствие отрицательного влияния на водно-солевой обмен (задержка Na^+ и воды) и повреждающего действия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [11].

Парацетамол оказывает центральное обезболивающее действие, которое опосредуется активацией нисходящих серотонинергических путей. Споры ведутся о его первичном месте действия, которым может быть ингибирование синтеза ПГ и/или действие через активный метаболит, влияющий на каннабиноидные рецепторы. ПГН₂-синтетаза – фермент, ответственный за метаболизм арахидоновой кислоты до нестабильного ПГН₂, основными формами которого являются конститутивный PGHS-1 и индуцибельный PGHS-2. PGHS состоит из двух сайтов: сайта ЦОГ и сайта пероксидазы. Превращение арахидоновой кислоты в PGG₂ зависит от радикала тирозина-385 на участке ЦОГ. Образование катион-радикала феррил-протопорфирин IX

из восстановителя Fe^{3+} на участке пероксидазы необходимо для превращения тирозина-385 в его радикальную форму. Парацетамол действует как восстанавливающий косубстрат на сайте пероксидазы и снижает доступность радикал-катиона протопорфирин IX феррила.

Особенностью парацетамола является то, что его основной метаболит *p*-аминофенол легко проникает через гематоэнцефалический барьер и превращается в AM404 под действием гидролазы амидов жирных кислот [12]. Именно AM404 является наиболее важным медиатором анальгезии, вызванной метаболитом парацетамола. AM404 действует как на рецепторы CB₁ [13], так и на рецепторы TRPV₁, которые в головном мозге отвечают за модуляцию интенсивности боли. Примерами активаторов TRPV₁ являются каннабидиол (основной не вызывающий привыкания компонент каннабиса), который ведет к анальгезии за счет активации рецептора TRPV₁ в дорсальном ядре шва [14], и дипирон – жаропонижающий и неопиоидный анальгетик, вызывающий обезболивание путем воздействия на рецепторы TRPV₁ и CB₁ в вентромедиальном ядре спинного мозга [15]. AM404, активируя рецептор TRPV₁, продуцирует наружные токи, которые измеряли при помощи фиксации потенциалов целых клеток, а также действует как частичный агонист в нейронах тройничного нерва [16, 17]. Более того, интрацеребровентрикулярная инъекция AM404 вызывала обезболивание при проведении формалинового теста [18]. Таким образом, TRPV₁-рецепторы головного мозга считаются основной точкой воздействия медиатора анальгезии AM404, который является продуктом метаболизма парацетамола и причиной длительного «центрального» его эффекта, а также эффективности именно при ГБ.

Передача нервных импульсов от афферентных волокон к нейронам спинного мозга, транслирующим сигналы в головной мозг, регулируется «спинальным воротным механизмом» – системой нейронов желатинозной субстанции. Нейроны SG модулируют ноцицептивную передачу через первичные афферентные A δ - и C-волокна [19]. Рецепторы TRPV₁ и CB₁ в большом количестве присутствуют в заднем роге серого вещества спинного мозга [20]. Следовательно, существует вероятность того, что помимо своего действия в головном мозге парацетамол и/или его метаболит AM404 также вызывают анальгезию посредством прямой активации рецепторов TRPV₁ и/или CB₁ в спинном мозге. Ряд исследований продемонстрировал, что AM404 снижает нейрональную c-Fos-положительную иммуореактивность, вызванную небезопасной стимуляцией спинного мозга на модели нейропатической или воспалительной боли у крыс, и эти реакции ингибируются антагонистами рецепторов TRPV₁ или CB₁ [21]. Однако точные механизмы анальгетического эффекта парацетамола и/или его метаболита AM404 на уровне спинного мозга до сих пор неизвестны, поскольку в предыдущих исследованиях не изучалась синоптическая передача на клеточном уровне.

Фармакокинетика. После приема внутрь парацетамол быстро абсорбируется из ЖКТ, преимущественно в тонкой кишке, в основном путем пассивного транспорта. Связь с белками плазмы – от 10 до 25%. Величина C_{max} (максимальная концентрация в плазме) – 5–20 мкг/мл. Время дости-

жения максимальной концентрации (TC_{max}) – 10–60 мин. Проникает через гематоэнцефалический барьер. Около 90–95% парацетамола метаболизируется в печени с образованием неактивных конъюгатов. Период полувыведения ($T_{1/2}$) – 2–3 ч. Выводится почками преимущественно в виде глюкуронидных и сульфатных конъюгатов (менее 5% – в неизменном виде). В грудное молоко проникает менее 1% от принятой дозы парацетамола.

Ибупрофен

Ибупрофен – производное пропионовой кислоты, обладающее обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим свойствами. Ибупрофен разработан в 1960-х годах и широко используется во всем мире для снятия боли и воспаления как при острых, так и при хронических состояниях. Максимальная суточная доза для взрослых – 1200 мг; под наблюдением врача можно принимать до 3200 мг в день в разделенных дозах, хотя обычно назначаемая доза не превышает 2400 мг. Известно, что соли ибупрофена (аргинин, лизин, натрий) и некоторые другие быстродействующие препараты более эффективны, чем стандартные кислотные препараты при лечении острой послеоперационной боли, в основном из-за более быстрого всасывания и более высокой абсорбции, что создает в плазме крови более высокие концентрации [22].

Ибупрофен широко используется для лечения артрита, зубной боли, менструальных спазмов и множества других состояний с острой болью. Стандартная рекомендуемая доза для взрослых при острой боли составляет 400 мг до 3 раз в день. Ибупрофен является препаратом первого ряда для купирования ГБН [23]. Вероятность успеха при лечении острой мигрени при приеме 400 мг ибупрофена аналогична таковой для некоторых триптанов [24]. Ибупрофен – широко используемый обезболивающий препарат, отпускаемый без рецепта в большинстве стран мира.

Механизм действия ибупрофена, производного пропионовой кислоты из группы НПВП, обусловлен ингибированием синтеза ПГ – медиаторов боли, воспаления и гипертермической реакции. Незбирательно блокирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2, вследствие чего тормозит синтез ПГ. Оказывает быстрое направленное обезболивающее, жаропонижающее и противовоспалительное действие. Ибупрофен обратимо ингибирует агрегацию тромбоцитов.

Фармакокинетика. Абсорбция ибупрофена высокая, он быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ. TC_{max} после приема внутрь – около 1–2 ч. Связь с белками плазмы крови – более 90%. $T_{1/2}$ – около 2 ч. Подвергается метаболизму. Свыше 90% выводится почками (в неизменном виде не более 1%) и в меньшей степени с желчью в виде метаболитов и их конъюгатов.

Выбор оптимальной дозы в 400 мг определен на основе результатов ряда клинических исследований. Выявлена положительная зависимость доза–ответ для ибупрофена в результате исследования с применением доз 50, 100, 200 и 400 мг. Несмотря на то что значительное облегчение боли наблюдалось после приема ибупрофена в дозе 50 мг, ибупрофен в дозе 400 мг обеспечил максимальное облегчение боли и наибольшую продолжительность обезболивающего эффекта [25].

При изучении выраженности и длительности анальгезирующего эффекта при однократном приеме в диапазоне доз от 50 до 400 мг определена наименьшая клинически эффективная разовая доза – 200 мг. Длительность обезболивающего действия в этом случае составляет от 4 до 6 ч. Применение ибупрофена в разовой дозе 400 мг обеспечи-

вало более выраженный обезболивающий эффект длительностью в 6 ч и более, а также оптимальный профиль безопасности [26].

С целью определения максимально эффективной дозы перорального ибупрофена для лечения приступа ГБН проведен комплексный анализ 12 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Для купирования болевого приступа 127 пациентов получили ибупрофен в дозе 200 мг, 892 – 400 мг, 230 – быстродействующий ибупрофен в дозе 400 мг, 733 человека – плацебо. По результатам данного анализа ибупрофен в дозе 400 мг продемонстрировал лучший анальгезирующий эффект в виде отсутствия боли через 2 ч у пациентов с ГБН с умеренной или сильной болью в начале приступа [27].

Препаратом первого выбора при ГБН может считаться ибупрофен в дозе 400 мг, который соответствует требованиям по эффективности и безопасности, предъявляемым Международным обществом головной боли (International Headache Society – IHS) [28]. В качестве критерия эффективности обозначается исчезновение боли в течение 2 ч. Такой исход зарегистрирован в исследовании Н.-С. Diener и соавт. у 23 из 100 человек, принимавших ибупрофен в дозировке 400 мг, и 16 из 100 человек, принимавших плацебо [29]. Результат является статистически значимым. IHS также предлагает ряд других результатов, подтверждающих эффективность данной дозировки. При анализе безопасности приема ибупрофена в дозе 400 мг показано, что спектр нежелательных явлений и их частота (4%) сопоставимы с результатами, полученными в контрольной группе при приеме плацебо. Серьезных нежелательных явлений не выявлено [27].

Комбинация ибупрофен + парацетамол

В ряде клинических исследований продемонстрирована эффективность комбинации парацетамола и ибупрофена при различных состояниях острой боли, включая послеоперационную боль, дисменорею и скелетно-мышечную боль.

В Кокрановском обзоре проведена оценка эффективности однократного приема парацетамола и ибупрофена в различных комбинациях доз после удаления зуба мудрости.

Включенные исследования объединили данные 508 участников для сравнения ибупрофена 200 мг + парацетамола 500 мг с плацебо, 543 участников для сравнения ибупрофена 400 мг + парацетамола 1000 мг с плацебо и 359 участников для сравнения ибупрофена 400 мг + парацетамола 1000 мг с ибупрофеном 400 мг в монотерапии. Доля участников, достигших как минимум 50% от максимального облегчения боли в течение 6 ч, составила 69% при приеме 200 мг ибупрофена + 500 мг парацетамола, 73% при приеме 400 мг ибупрофена + 1000 мг парацетамола и 7% при приеме плацебо. Для ибупрофена 400 мг в монотерапии доля участников, достигших как минимум 50% от максимального облегчения боли, составляла 52%. Авторы пришли к выводу, что комбинация парацетамола/ибупрофена обеспечивают лучшее обезболивание, чем та же доза любого из препаратов по отдельности, при этом меньшее число пациентов, принимающих комбинацию, нуждаются в экстренной анальгезии после экстракции зуба или испытывают побочные эффекты [30].

Сравнительные исследования показывают, что комбинация парацетамола/ибупрофена обеспечивают такое же облегчение при острой боли, как и анальгетики на основе кодеина, с улучшенной переносимостью. В рандомизированное двойное слепое исследование включены пациенты, перенесшие контролируемое краевое иссечение и реконструкцию

по поводу рака кожи головы и шеи. Пациенты делились на 3 группы: получавшие 1000 мг парацетамола, 1000 мг парацетамола + 400 мг ибупрофена и 325 мг парацетамола + 30 мг кодеина. Пациенты оценивали свою боль по визуальной аналоговой шкале через 0, 2, 4, 8 и 12 ч после операции и регистрировали побочные эффекты, связанные с приемом препаратов. Группа пациентов, получавших парацетамол + ибупрофен, имела самые низкие оценки боли (среднее изменение по сравнению с исходным уровнем/непосредственно перед операцией) во всех временных интервалах. Осложнения в данной группе были значительно ниже, чем в группе парацетамол + кодеин [31]. Все эти данные говорят о том, что парацетамол/ибупрофен может быть предложением в качестве альтернативы доступным в настоящее время кодеинсодержащим анальгетикам у пациентов, способных переносить НПВП.

В обзоре R. Моог и соавт. проанализирована эффективность однократного приема парацетамола и ибупрофена в различных комбинациях доз при острой послеоперационной боли после удаления зуба мудрости ($n=1647$) [22]. Согласно результатам исследования при применении ибупрофена в дозе 400 мг в виде монотерапии, доля участников, достигших максимального облегчения боли не менее чем на 50% за 6 ч, составила 52%, при комбинации с парацетамолом (1000 мг) – от 71 до 73%, в то время как результат, полученный при применении плацебо, – от 7 до 11%. Результаты подтверждают, что при некоторых типах боли комбинация парацетамола с НПВП может обеспечить лучшее обезболивание, чем применение одного ибупрофена.

В другом исследовании 234 пациента, преимущественно женщины (74,4% [174/234]), рандомизированы для лечения и включены в популяцию исследования [32]. Средний возраст составлял 20,8 года, масса тела – 69,1 кг. В группе, получавшей комбинацию препаратов ибупрофен 400 мг/парацетамол 1000 мг, наблюдались значительно лучшие средние баллы по эффективности в сравнении с пациентами из группы получающих ибупрофен в монотерапии ($p<0,001$), парацетамол в монотерапии ($p<0,001$) и комбинацию ибупрофен 200 мг/парацетамол 500 мг ($p=0,02$). Группа, принимавшая 200 мг ибупрофена/500 мг парацетамола, достигла значительно лучших средних показателей, чем группа, получавшая парацетамол в монотерапии ($p=0,03$), но худших в сравнении с группой, получавшей ибупрофен в качестве монотерапии ($p=NS$). Парные сравнения обнаружили статистически значимые различия в пользу всех активных методов лечения по сравнению с плацебо практически для всех конечных точек эффективности, тем самым поддерживая чувствительность анализа. Нежелательные явления были одинаковыми при разных видах лечения; наиболее частые: тошнота (26,1% [61/234]), рвота (18,8% [44/234]), ГБ (10,3% [24/234]) и головокружение (8,1% [19/234]). Авторы исследования пришли к выводу, что одновременное применение ибупрофена и парацетамола, по-видимому, обеспечивает значительно лучшую анальгетическую эффективность по сравнению с ибупрофеном или парацетамолом в отдельности при острой послеоперационной зубной боли у подростков и взрослых.

НПВП, такие как ибупрофен, обладают обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным действием. Они подавляют синтез ПГ, ингибируя ЦОГ, представленную в форме ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Их обезболивающее и противовоспалительное действие является следствием ингибирования ЦОГ-2. Несмотря на широкое применение, механизм действия парацетамола еще предстоит полностью определить, хотя предполагается, что имеет место

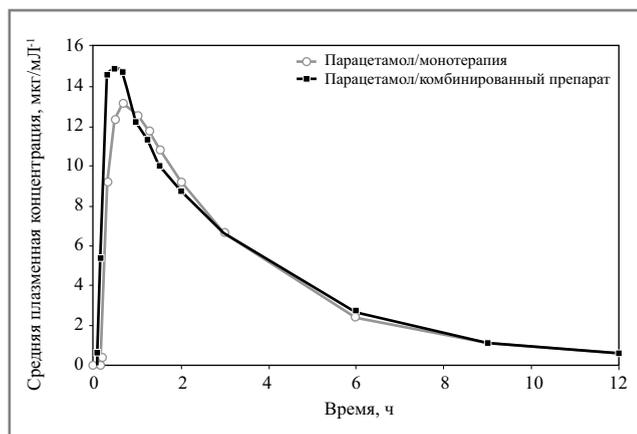


Рис. 1. Кривые зависимости средней плазменной концентрации парацетамола от времени после приема парацетамола в монотерапии и составе комбинированного препарата с фиксированной дозой ибупрофен-парацетамол [10].

Fig. 1. Curves of the dependence of average plasma paracetamol concentration on the time after taking paracetamol as monotherapy or as a part of ibuprofen-paracetamol fixed-dose combination [10].

центрально-опосредованное анальгетическое действие. Комбинация двух анальгетиков с разными механизмами действия дает скорее аддитивный, чем синергетический эффект. Эффективность комбинации при острой боли примерно аналогична сумме эффективности отдельных агентов. Эффект, по-видимому, в первую очередь фармакодинамический, поскольку прием ибупрофена и парацетамола в комбинации не меняет существенно уровень концентрации каждого из препаратов в плазме крови.

Изменение фармакокинетических параметров при применении фиксированной комбинации ибупрофен + парацетамол

Проведенное фармакокинетическое исследование ($n=25$) [10] показало, что одновременное введение ибупрофена и парацетамола в комбинированной таблетке с фиксированной дозой существенно не изменяло скорость и степень абсорбции ибупрофена или степень абсорбции парацетамола по сравнению с применением препаратов, вводимых в той же дозе отдельно. Однако скорость всасывания парацетамола значительно увеличена при применении таблетки с фиксированной комбинацией по сравнению с монопрепаратом парацетамола в той же дозировке. Медиана времени до появления максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) для ибупрофена составила 75 мин как для комбинированной таблетки, так и для монотерапии (табл. 1); медиана T_{max} для парацетамола составила 30 мин для комбинированной таблетки и 40 мин для монотерапии. Таким образом, данное исследование выявило 10-минутное медианное снижение T_{max} для парацетамола при его применении в фиксированной комбинации с ибупрофеном (рис. 1).

Ранее опубликованное исследование фармакокинетических профилей ибупрофена (400 мг) и парацетамола (650 мг) также показало уменьшение T_{max} для парацетамола, вводимого совместно с ибупрофеном (48 мин), по сравнению с монотерапией парацетамолом (54 мин) [33].

Средние концентрации ибупрофена и парацетамола в плазме крови нарастают более быстро после введения

Таблица 1. Фармакокинетические параметры ибупрофена и парацетамола при однократном приеме в фиксированной комбинации и в виде монотерапии**Table 1. Pharmacokinetic parameters of ibuprofen and paracetamol when taking a single dose as a fixed drug combination or as monotherapy**

	Ибупрофен (в комбинации)	Ибупрофен (монотерапия)	Парацетамол (комбинация)	Парацетамол (монотерапия)
<i>n</i>	25	25	25	25
T_{max} , ч (средняя разница [минуты], 95% ДИ)	1,25* (7,5, -15,0–37,5)	1,25*	0,50* (-15,0, -30,0–0,0)	0,67*
$T_{1/2}$, ч	1,95	1,97	2,83	2,66
C_{max} , $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{hr}$	32,04	30,89	18,48	17,49
Различия средних значений (коэффициент отношения тест/референс [%], 90% ДИ)	31,46 (104,29, 95,90–113,41)	30,16	17,58 (104,14, 91,32–118,76)	16,88
AUC_{0-t} , $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{hr}$	118,32	111,59	51,69	49,47
Различия средних значений (коэффициент отношения тест/референс [%], 90% ДИ)	116,51 (107,08, 103,20–111,11)	108,80	50,27 (104,10, 100,08–108,29)	48,29
AUC_{0-inf} , $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{hr}$	120,92	114,09	54,49	51,85
Различия средних значений (коэффициент отношения тест/референс [%], 90% ДИ)	118,82 (106,99, 103,26–110,85)	111,06	52,95 (104,6, 100,56–108,82)	50,62

Примечание. ДИ – доверительный интервал, AUC_{0-t} – площадь под кривой, рассчитанная по линейному правилу трапеций до последней измеряемой концентрации в плазме, AUC_{0-inf} – площадь под кривой, рассчитанная по линейному правилу трапеций до последней измеряемой концентрации в плазме с дополнительной площадью, рассчитанной из константы скорости элиминации; *структурная средняя величина.

Таблица 2. Результаты исследования кинетики растворения препарата Парацитолин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг ибупрофена + 325 мг парацетамола [37]**Table 2. Results of a study of Paracytolin dissolution kinetics, film-coated tablets, 400 mg ibuprofen + 325 mg paracetamol [37]**

	Солянокислый буферный раствор pH 1,2		Ацетатный буферный раствор pH 4,5		Фосфатный буферный раствор pH 6,8	
	ибупрофен	парацетамол	ибупрофен	парацетамол	ибупрофен	парацетамол
5 мин	2,0±1,81	20±0,74	6,1±2,55	36,4±0,9	24,6±1,07	33,5±0,99
10 мин	6,0±0,85	68,5±0,67	14,3±1,37	98,0±0,85	77±0,4	89,6±9,77
15 мин	7,5±0,52	98,5±0,53	19,0±0,85	98,8±0,97	103,3±0,65	100,5±1,07
30 мин	8,5±0,51	99,3±0,75	23,6±1,08	98,8±0,94	102,8±0,83	100±0,85

комбинированной таблетки с фиксированной дозой по сравнению с введением соответствующих препаратов в монотерапии.

У пациентов, получавших комбинированную таблетку, концентрация ибупрофена в плазме крови через 10 мин составила 6,64 мкг/мЛ⁻¹; через 20 мин – 16,81 мкг/мЛ⁻¹, в то время как при приеме в той же дозе в виде монотерапии соответственно 0,58 и 9,00 мкг/мЛ⁻¹. Аналогичным образом средние концентрации парацетамола в плазме крови через 10 и 20 мин у пациентов, получавших комбинированную таблетку, составили 5,43 и 14,54 мкг/мЛ⁻¹ соответственно по сравнению со значениями 0,33 и 9,19 мкг/мЛ⁻¹ для монотерапии парацетамолом. Таким образом, при приеме парацетамола в составе фиксированной комбинации его концентрация в плазме крови через 10 мин превышала концентрацию при приеме той же дозы в виде монопрепарата в 16,5 раза. Как для ибупрофена, так и для парацетамола выявлена четкая связь между концентрацией в плазме и степенью измеренного анальгетического эффекта. Например,

для достижения значимого снижения боли до умеренных значений после тонзиллэктомии необходима концентрация парацетамола 10 мг/л в так называемой эффекторной камере, отражающей концентрацию препарата в месте действия анестетика [34].

Исследователи высказывают предположение о том, что в составе таблетки с фиксированной комбинацией скорость растворения парацетамола повышается, что приводит к ускорению процесса абсорбции. Данные по исследованию кинетики растворения препарата Парацитолин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг ибупрофена + 325 мг парацетамола (табл. 2), проведенному в трех средах, моделирующих основные отделы ЖКТ, в которых происходят высвобождение из лекарственной формы и абсорбция активного вещества (среды со значением pH 1,2; 4,5 и 6,8), подтверждают это предположение и демонстрируют высокую степень растворения парацетамола. Через 5 мин процент парацетамола, перешедшего в раствор, составил в системе с pH 1,2 20%; в системе с

pH 4,5 – 36,4%; в системе с pH 6,8 – 33,5%. Через 10 мин процент парацетамола, перешедшего в раствор в системе с pH 1,2, составил 68,5%, в системах с pH 4,5 – 98,0 и в системе с pH 6,8 – 89,6%. Через 15 мин во всех системах отмечено практически полное растворение парацетамола – соответственно 98,5, 98,8 и 100,5%.

Преимущества комбинации ибупрофен + парацетамол

Анализ данных литературы подтверждает, что оптимальной дозировкой ибупрофена является 400 мг. Именно в этой дозировке демонстрировались максимальная эффективность и продолжительность обезболивания при хорошем профиле безопасности. Комбинирование с парацетамолом дает возможность усилить анальгетический эффект в результате аддитивного действия за счет центральных механизмов. В то же время в комбинированном препарате применяются более низкие дозировки парацетамола, что снижает вероятность возникновения нежелательных эффектов, связанных с приемом данного препарата, включая

гепатотоксичность, окислительный стресс, в том числе в тканях мозга [35].

В фиксированной комбинации ибупрофена и парацетамола существенно повышается скорость всасывания парацетамола, что дает потенциальные терапевтические преимущества в отношении более быстрого начала анальгезии.

Ибупрофен и парацетамол – анальгетические соединения, обычно используемые для лечения легкой и умеренной боли. Для облегчения более сильной боли часто рекомендуется комбинированная анальгезия, так как комбинация анальгетиков с различными механизмами действия потенциально может предложить усиленное обезболивание при сравнительно более низкой дозе каждого анальгетика и соответствующем снижении числа нежелательных эффектов [36].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

ГБ – головная боль
ГБН – головная боль напряжения
ДИ – доверительный интервал
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ПГ – простагландин
ЦОГ – циклооксигеназа
 C_{max} – максимальная концентрация в плазме
 $T_{1/2}$ – период полувыведения
 T_{max} – время до появления максимальной концентрации в плазме крови

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Steiner TJ, World Headache Alliance. Lifting the burden: The global campaign against headache. *Lancet Neurol.* 2004;3(4):204-5. DOI:10.1016/S1474-4422(04)00703-3
- Stovner Lj, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia.* 2007;27(3):193-210. DOI:10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x
- Oshinaike O, Ojo O, Okubadejo N, et al. Primary headache disorders at a tertiary health facility in Lagos, Nigeria: prevalence and consultation patterns. *Biomed Res Int.* 2014;2014:782915. DOI:10.1155/2014/782915
- Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia.* 2001;21(7):774-7. DOI:10.1177/033310240102100708
- Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T, et al. Incidence of primary headache: a Danish epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol.* 2005;161(11):1066-73. DOI:10.1093/aje/kwi139
- Cristofolini A, Dalla Serra P, Scherillo G, et al. The prevalence of headache in a population of health care workers and the effects on productivity costs. *Med Lav.* 2008;99(1):8-15. PMID: 18254535
- GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):954-76. DOI:10.1016/S1474-4422(18)30322-3
- Saylor D, Steiner TJ. The Global Burden of Headache. *Semin Neurol.* 2018;38(2):182-90. DOI: 10.1055/s-0038-1646946
- Atkinson H, Stanescu, I, Beasley, et al. A pharmacokinetic analysis of a novel fixed dose oral combination of paracetamol and ibuprofen, with emphasis on food effect. *J Bioequiv Availab.* 2015;7:150-4. DOI:10.4172/jbb.1000230
- Tanner T, Aspley S, Munn A, et al. The pharmacokinetic profile of a novel fixed-dose combination tablet of ibuprofen and paracetamol. *BMC Clin Pharmacol.* 2010;10:10. DOI:10.1186/1472-6904-10-10
- Anderson BJ, Fanzca FJFICM. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Pediatric Anesthesia.* 2008;18:915-92. DOI:10.1111/j.1460-9592.2008.02764.x
- Högstätt ED, Bo Jönsson AG, 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(36):31405-12. DOI:10.1074/jbc.M501489200
- Beltramo M, Stella N, Calignano A, et al. Functional role of high-affinity anandamide transport, as revealed by selective inhibition. *Science.* 1997;277(5329):1094-7. DOI:10.1126/science.277.5329.1094
- De Gregorio D, McLaughlin RJ, Posa L, et al. Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain. *Pain.* 2019;160(1):136-50. DOI:10.1097/j.pain.0000000000001386
- Maione S, Starowicz K, Cristino L, et al. Functional interaction between TRPV1 and mu-opioid receptors in the descending antinociceptive pathway activates glutamate transmission and induces analgesia. *J Neurophysiology.* 2009;101(5):2411-22. DOI:10.1152/jn.91225.2008
- Roberts LA, MacDonald JC, Connor M. Anandamide is a partial agonist at native vanilloid receptors in acutely isolated mouse trigeminal sensory neurons. *Br J Pharmacol.* 2002;137(4):421-8. DOI:10.1038/sj.bjp.0704904
- Jennings EA, Vaughan CW, Roberts LA, Christie MJ. The actions of anandamide on rat superficial medullary dorsal horn neurons in vitro. *J Physiol.* 2003;548:121-9. DOI:10.1113/jphysiol.2002.035063
- Mallet C, Barrière DA, Ermund A, et al. TRPV1 in Brain Is Involved in Acetaminophen-Induced Antinociception. *PLoS One.* 2010;5(9):e12748. DOI:10.1371/journal.pone.0012748
- Ohashi N, Sasaki M, Ohashi M, et al. Tranexamic acid evokes pain by modulating neuronal excitability in the spinal dorsal horn. *Sci Rep.* 2015;5:13458. DOI:10.1038/srep13458
- Yang K, Kumamoto E, Furue H, et al. Capsaicin induces a slow inward current which is not mediated by substance P in substantia gelatinosa neurons of the rat spinal cord. *Neuropharmacology.* 2000;39(11):2185-94. DOI:10.1016/S0028-3908(00)00031-9
- Borsani E, Labanca M, Bianchi R, Rodella LF. AM404 decreases Fos-immunoreactivity in the spinal cord in a model of inflammatory pain. *Brain Res.* 2007;1152:87-94. DOI:10.1016/j.brainres.2007.03.071
- Moore RA, Derry S, Aldington D, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(9):CD008659. DOI:10.1002/14651858.CD008659.pub3

23. Rabbie R, Derry S, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(4):CD008039. DOI:10.1002/14651858.CD008039.pub3
24. Moore AR, 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. DOI:10.1016/j.pain.2013.08.013
25. Schou S, Nielsen H, Nattestad A. Analgesic dose-response relationship of ibuprofen 50, 100, 200, and 400 mg after surgical removal of third molars: a single-dose, randomized, placebo-controlled, and double-blind study of 304 patients. *J Clin Pharmacol.* 1998;38(5):447-54. DOI:10.1002/j.1552-4604.1998.tb04452.x
26. Beaver WT. Review of the analgesic efficacy of ibuprofen. *Int J Clin Pract (Suppl.)*. 2003;135:13-7. PMID: 12723741
27. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, Bendtsen L. Ibuprofen for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(7):CD011474. DOI:10.1002/14651858.CD011474.pub2
28. Ахмадеева Л.Р., Азимова Ю.Э., Каракулова Ю.В., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению головной боли напряжения. *РМЖ.* 2016;7:411-9 [Akhmadeeva LR, Azimova UE, Karakulova UV, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of tension headache. *Russian Medical Journal.* 2016;7:411-9 (in Russian)].
29. Diener H-C, Messoud A, Ritter S, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: fourth edition. *Cephalalgia.* 2019;39:687-710. DOI:10.1177/0333102419828967
30. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Single dose oral ibuprofen plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;Issue 6:CD010210. DOI:10.1002/14651858.CD010210.pub2
31. Snizek PJ, Brodland DG, Zitelli JA. A randomized controlled trial comparing acetaminophen, acetaminophen and ibuprofen, and acetaminophen and codeine for postoperative pain relief after Mohs surgery and cutaneous reconstruction. *Dermatol Surg.* 2011;37(7):1007-13. DOI:10.1111/j.1524-4725.2011.02022.x
32. Mehlisch DR, Aspley S, Daniels SE, Bandy DP. Comparison of the analgesic efficacy of concurrent ibuprofen and paracetamol with ibuprofen or paracetamol alone in the management of moderate to severe acute postoperative dental pain in adolescents and adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, single-dose, two-center, modified factorial study. *Clin Ther.* 2010;32(5):882-95. DOI:10.1016/j.clinthera.2010.04.022
33. Wright CE, Antal EJ, Gillespie WR, Albert KS. Ibuprofen and acetaminophen kinetics when taken concurrently. *Clin Pharmacol Ther.* 1983;34(5):707-10. DOI:10.1038/clpt.1983.237
34. Anderson BJ, Holford NH, Woollard GA, et al. Perioperative pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in children. *Anesthesiology.* 1999;90(2):411-21. DOI:10.1097/0000542-199902000-00014
35. Oksuz E, Yasar S, Erten R, et al. Comparison of effects of high and low dose paracetamol treatment and toxicity on brain and liver in rats. *North Clin Istanb.* 2020;7(6):541-50. DOI:10.14744/nci.2020.54926
36. Raffa RB. Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain. *J Clin Pharm Ther.* 2001;26(4):257-64. DOI:10.1046/j.1365-2710.2001.00355.x

Статья поступила в редакцию/The article received: 31.03.2021



OMNIDOCTOR.RU