

Лекарство в зеркале: рассматриваем дексипрофен

Всё в этом мире имеет своё отражение:
неживое — в живом, химическое — в биологическом.

Михаэль Драу

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — группа лекарственных препаратов, весьма широко применяемых в клинической практике. Ежедневно в мире НПВП принимают свыше 30 млн людей, причем 40% из них старше 60 лет [1, 16, 25]. Препараты данной группы назначают 20% стационарных больных. Такая высокая популярность НПВП объясняется их способностью устранять симптомы самых распространенных патологических состояний — боль, проявления воспаления, лихорадку. Несмотря на то, что на фармацевтическом рынке представлено множество препаратов, отличающихся по химической структуре, особенностям действия и применения, поиск новых НПВП продолжается.

Бездетко Н. В.,
д-р мед. наук,
профессор
Мищенко О. Я.,
д-р фарм. наук,
профессор
Национальный
фармацевтический
университет,
г. Харьков

Одним из перспективных современных направлений создания новых лекарств, в том числе НПВП, является синтез оптически чистых фармацевтических продуктов

Одним из перспективных современных направлений создания новых лекарств, в том числе НПВП, является синтез оптически чистых фармацевтических продуктов [2, 8, 10, 39]. К таким продуктам относится дексипрофен — лекарственный препарат, действующим веществом которого является один из стереоизомеров ибупрофена. Ибупрофен хорошо знаком практикующим врачам как один из наиболее изученных, высокоэффективных и безопасных НПВП из группы неселективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ).

Циклооксигеназа — гемсодержащий мембраносвязанный фермент с молекулярной массой 70 кД. Участвует в синтезе простаноидов.

Дексипрофен — инновационный вариант ибупрофена — появился на фармацевтическом рынке Украины в 2011 году и представлен торговой маркой Зотек (Компания Органосин Лтд, Индия). Несмотря на доказанную клиническую эффективность и безопасность, а также имеющийся ряд клинических преимуществ перед другими НПВП, дексипрофен все еще мало

известен широкому кругу врачей не только в Украине, но и за рубежом [26, 36].

Сtereoизомеры лекарственных веществ: фармакологические и клинические особенности

Хорошо известно, что биологически важные соединения, в основном, существуют в форме изомеров [5]. При идентичном составе и одинаковой последовательности химических связей изомеры отличаются различным расположением атомов относительно друг друга в пространстве. Изомеры, которые несовместимы со своим отображением в плоском зеркале, химики называют хиральными (греч. *chéir* — рука). Другое название, принятое в органической химии для зеркально асимметричных молекул, — оптические S- и R-изомеры (лат. *sinister* — левый и *rectus* — правый), или энантимеры. Энантимеры обладают способностью вращать плоскость поляризации света. Если вращение происходит по часовой стрелке, то такой энантимер обозначается (+), или правовращающим; если против — именуется (–), или левовращающим. Знак вращения

не имеет прямой связи с S- или R-конфигурацией изомера. Например, S-изомер может быть как правовращающим — S(+)-изомер, так и левовращающим — S(-)-изомер [5,11].

Термин изомерия введен в 1830 г. Й. Берцелиусом — шведским химиком и минералогом.

У значительной части лекарственных веществ (ЛВ) также существуют оптические изомеры, при этом различные стереоизомеры одного и того же ЛВ могут существенно отличаться по биологической активности [13, 42]. Принцип действия биологически активных ЛВ состоит во взаимодействии с конкретными молекулами организма — рецепторами. Молекула ЛВ и рецептор должны идеально подходить друг другу по форме (как «ключ к замку»), что может быть обеспечено только при полном соответствии пространственной структуры ЛВ и рецептора. Система распознавания — «свой» изомер или «чужой» — очень чувствительная и может осуществлять свой контроль не только при соединении ЛВ с рецепторами, но и при прохождении стереоизомеров ЛВ через мембраны клеток, распределении в тканях, метаболизме. Результатами этого контроля являются различия фармакологической активности, клинической эффективности и безопасности различных стереоизомеров одного и того же ЛВ.

Таким образом, создание энантиомерно чистых фармацевтических продуктов, содержащих только S- или только R-изомеры — реальный путь повышения терапевтической эффективности и безопасности лекарственных препаратов [2, 8, 39].

До недавнего времени только 15% синтетических лекарственных препаратов на европейских рынках производилось в виде отдельных стереоизомеров, остальные 85% представляли собой смеси изомеров [7], что связано как с технологической сложностью, так и дороговизной процесса разделения изомеров. В последние годы производство чистых

энантиомерных препаратов активно развивается и их доля в структуре фармацевтического рынка увеличивается [15].

Дексипрофен — чистый S(+)-изомер ибупрофена

В течение более чем 50 лет в качестве действующего вещества в лекарственных препаратах различных производителей использовался ибупрофен, который с точки зрения химического строения представляет собой рацемическую смесь, содержащую равные количества левовращающего изомера R(-)-ибупрофена и правовращающего изомера S(+)-ибупрофена [37, 38] (рис. 1).

Дексипрофен — инновационный вариант ибупрофена — появился на фармацевтическом рынке Украины в 2011 году и представлен торговой маркой Зотек.

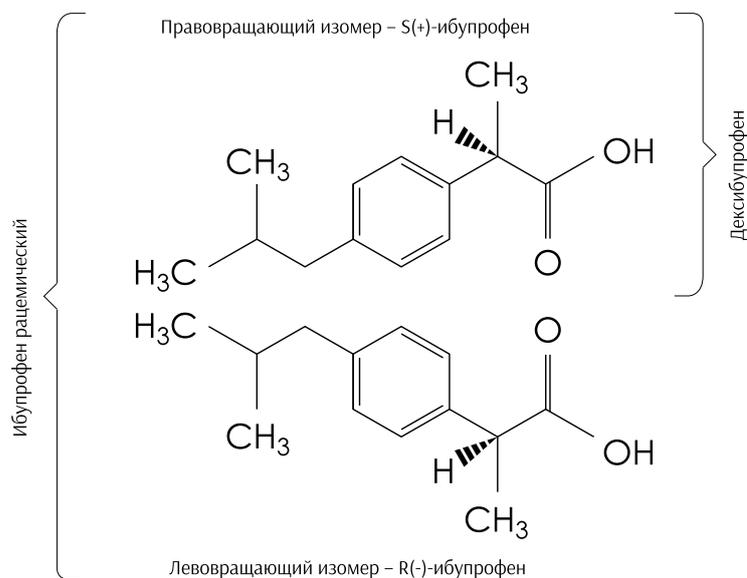


Рис. 1. Энантиомеры ибупрофена.

Два энантиомера ибупрофена значительно отличаются по фармакологическим свойствам. Фармакологически активным является S(+)-энантиомер — дексипрофен. Установлено, что только S(+)-энантиомер обладает способностью ингибировать ЦОГ в клинически значимых концентрациях. R(-)-ибупрофен не является ингибитором ЦОГ, а фармакологическую активность может проявлять только после превращения в дексипрофен [14, 23, 28]. *In vitro* дексипрофен ингибирует синтез простагландинов в 100 раз сильнее, чем R(-)-ибупрофен [42].

Создание энантиомерно чистых фармацевтических продуктов, содержащих только S- или только R-изомеры — реальный путь повышения терапевтической эффективности и безопасности лекарственных препаратов

Простагландины были открыты в 1935 г. независимо М. Гольдблатом (Англия) и Ю. фон Эйлером (Швеция).

Стереоизомеры ибупрофена также имеют определенные фармакокинетические различия. Так, S(+)-ибупрофен характеризуется большей биодоступностью [17, 24]. По-разному происходит и метаболизм стереоизомеров ибупрофена. R(-)-ибупрофен вовлекается в пути метаболизма липидов и триглицеридов наряду с эндогенными жирными кислотами [45]. Это может привести к появлению токсических гибридных триглицеридов (депонируются в жировой ткани, образуя резервуары, из которых медленно высвобождаются и длительно циркулируют в организме). Клинические последствия участия R(-)-энантиомера ибупрофена в метаболизме липидов до настоящего времени точно не определены, тем не менее, S(+)-ибупрофен рассматривается как более «чистый» изомер, т. к. не принимает участия в этих метаболических реакциях липидов и триглицеридов [23, 34].

Преимущества S(+)-изомера ибупрофена

В доклинических и клинических исследованиях показано, что дексипрофен,

также как рацемический ибупрофен, обладает противовоспалительными, анальгетическими и жаропонижающими свойствами [21, 35]. Кроме того, ему присуще антиагрегантное действие, сравнимое с действием ацетилсалициловой кислоты. У рацемического ибупрофена антиагрегантный эффект практически отсутствует [20].

Показаниями к применению дексипрофена являются слабая или умеренно выраженная боль различного происхождения: зубная, головная, суставная, мышечная, боль в спине, дисменорея [6, 9].

При пероральном применении лекарственных препаратов, содержащих рацемический ибупрофен, значительную часть (50–60%) дозы составляет R(-)-изомер. Он фармакологически неактивен и должен подвергнуться в печени метаболической инверсии, чтобы превратиться в активный S(+)-ибупрофен [13, 33, 40, 47] (рис. 2).

Исходя из этого факта, было высказано предположение, что для получения сравнимых клинических эффектов доза чистого S(+)-ибупрофена должна составлять около 75% дозы рацемата. В то же время, следует принимать во внимание, что инверсия не происходит мгновенно, существует индивидуальная вариабельность ее скорости и интенсивности, а также изменения, связанные с особенностями заболевания и состояния больного.

Показаниями к применению дексипрофена являются слабая или умеренно выраженная боль различного происхождения: зубная, головная, суставная, мышечная, боль в спине, дисменорея.

Ибупрофен   Дексипрофен

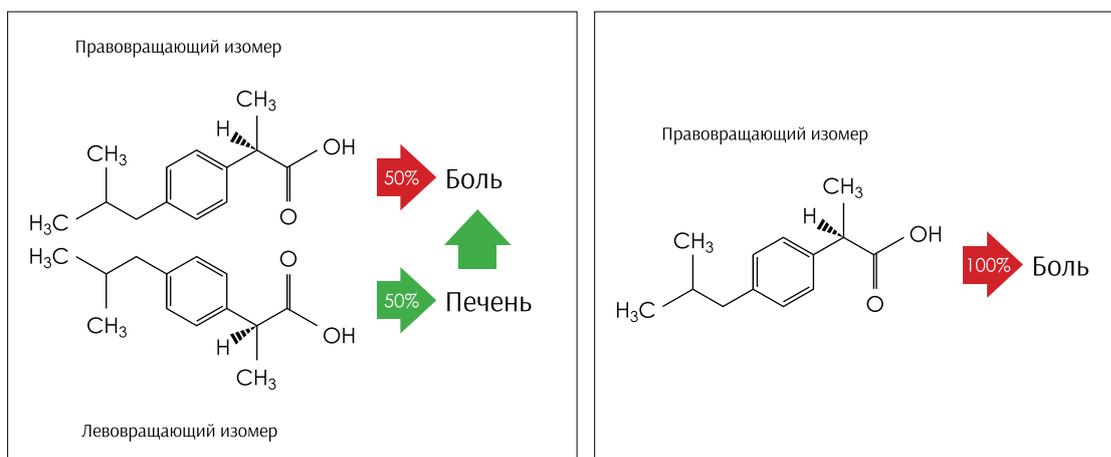


Рис. 2. Метаболические превращения энантиомеров ибупрофена.

Термин рацемат — смесь оптических изомеров в пропорции 1:1 — введен Л. Пастером в 1848 г.

Предположение о равной эффективности дексibuпрофена в меньшей дозе по сравнению с рацемическим ибупрофеном нашло свое подтверждение в экспериментальных исследованиях на животных. Показано, что дексibuпрофен (Зотек) проявляет выраженную анальгетическую и противовоспалительную активность, по уровню которой достоверно превосходит рацемический ибупрофен (препарат сравнения Нурофен Форте, таблетки по 400 мг). В ходе исследований установлено, что сопоставимое противовоспалительное действие дексibuпрофен (Зотек) вызывает в дозе в 1,5 раза меньшей, а анальгетическое — в 1,7 раза меньшей, чем рацемический ибупрофен (Нурофен Форте) [4]. В этих же исследованиях изучалась безопасность применения дексibuпрофена и была определена доза препарата Зотек, вызывающая язвенно-эрозивный эффект у 50% животных. Она составила $291,73 \pm 20,83$ мг/кг, что не отличается от соответствующей дозы рацемического ибупрофена (по данным литературы 310 мг/кг). Индекс переносимости дексibuпрофена (Зотек) по противовоспалительной и анальгетической активности в 1,4 и 1,6 раза превышал соответствующие показатели рацемического ибупрофена (Нурофен Форте), что свидетельствует о более высоком уровне гастробезопасности дексibuпрофена по сравнению с рацемическим ибупрофеном [4].

Язвенно-эрозивный эффект выражается в образовании дефектов слизистой оболочки пищеварительного тракта или провоцировании рецидивов уже имеющейся язвенной болезни.

Преимущества дексibuпрофена в сравнении с рацемическим ибупрофеном продемонстрированы в ряде исследований с участием здоровых добровольцев.

Так, в исследовании G. Geisslinger с соавт. [34] было показано, что эффективная концентрация активного изомера ибупрофена в плазме крови при приеме препарата, содержащего чистый S(+)-ибупрофен, достигается в течение более короткого периода, чем при приеме рацемического препарата, содержащего идентичное количество S(+)-изомера (рис. 3).

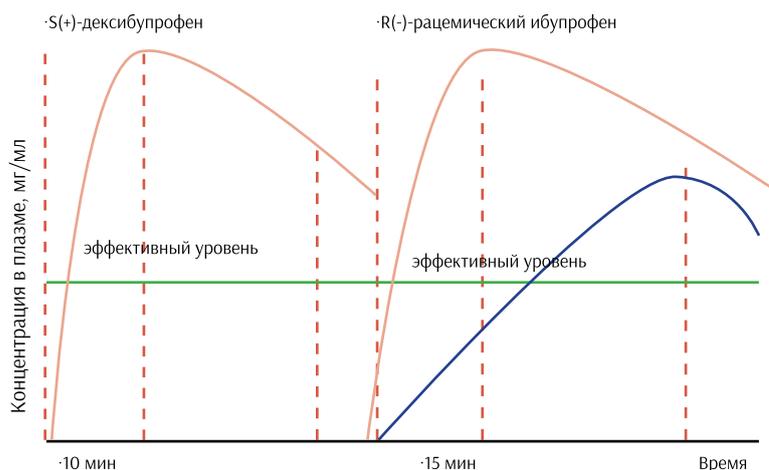


Рис. 3. Динамика концентрации в крови S(+)-ибупрофена при введении чистого энантиомера и рацемической смеси изомеров ибупрофена

Как видно на рисунке 3, кривая нарастания концентрации действующего вещества при введении правовращающего S(+)-ибупрофена значительно интенсивнее, чем у левовращающего R(-)-ибупрофена, поэтому момент, когда пациент начинает чувствовать обезболивающее действие при введении чистого S(+)-изомера ибупрофена, наступает раньше, чем при введении рацемического препарата ибупрофена.

Схожие результаты получены А. М. Evans с соавт. при сравнительном изучении фармакокинетики дексibuпрофена и рацемической смеси изомеров ибупрофена [44].

Сопоставимое противовоспалительное действие дексibuпрофен (Зотек) вызывает в дозе в 1,5 раза меньшей, а анальгетическое — в 1,7 раза меньшей, чем рацемический ибупрофен.

Сравнение биологической доступности дексibuпрофена монопрепарата и как части рацемата ибупрофена было проведено В. Gabard [17]. Здоровые добровольцы принимали перорально таблетки либо дексibuпрофена 200, 400 и 600 мг, либо рацемата ибупрофена 400, 800 и 1200 мг. Исследование показало, что относительная биодоступность дексibuпрофена из рацемата ибупрофена составила 0,66. Эти данные являются основанием для применения чистого дексibuпрофена в более низких дозах, чем рацемат ибупрофена.

Термин фармакокинетика впервые предложил Ф. Дост (Германия) в 1953 г.

Дексibuпрофен: высокая клиническая эффективность

В многочисленных рандомизированных клинических исследованиях показана высокая клиническая эффективность и хорошая переносимость дексibuпрофена у пациентов с зубной болью, головной болью, при гонартрозе, остеоартрите, ревматоидном артрите, дисменорее.

При артритах дексibuпрофен в дозе 800 мг оказывал такой же анальгезирующий эффект, как 200 мг целекоксиба [18], а 1200 мг дексibuпрофена купировали болевой синдром так же, как 2400 мг ибупрофена [22], при этом дексibuпрофен демонстрировал лучшую переносимость [27].

Есть также данные об эффективности дексibuпрофена при купировании острого послеоперационного болевого синдрома [19].

В клиническом исследовании с участием 178 стационарных больных с остеоартритом бедра, где сравнивался дексibuпрофен и рацемический ибупрофен, в качестве критерия эффективности было использовано улучшение индекса WOMAC. Установлена эквивалентность дексibuпрофена в дозе 400 мг три раза в сутки по сравнению с рацемическим ибупрофеном в дозе 800 мг три раза в сутки [22].

Индекс WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis) характеризует выраженность боли, скованность и функциональную способность.

По результатам рандомизированного двойного слепого исследования, проведенного с участием 102 амбулаторных больных, испытывающих острую висцеральную боль в результате первичной дисменореи, дексibuпрофен оказывал дозозависимую эффективную анальгезию. Эффект препарата был эквивалентен эффекту ибупрофена, использовавшегося в два раза большей дозе [29].

При зубной боли действие 200 мг дексibuпрофена эквивалентно или даже превосходит эффект 400 мг рацемата ибупрофена [46].

Таким образом, активный энантиомер дексibuпрофен при различных состояниях, сопровождающихся умеренной болью, показал равную эффективность по сравнению с двойной дозой рацемического ибупрофена.

Данные о применении дексibuпрофена у пациентов с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, остеоартритом коленного и тазобедренного суставов, болью в спине, дисменореей обобщены в клиническом обзоре W. Phleps. Показана высокая клиническая эффективность и хорошая переносимость дексibuпрофена при всех указанных состояниях [35].

Есть сведения об успешном применении дексibuпрофена в педиатрической практике. Так, в исследованиях S. Muralidharan изучена сравнительная эффективность и безопасность дексibuпрофена и ибупрофена у детей с лихорадкой, вызванной инфекцией верхних дыхательных путей. Выраженность жаропонижающего действия (максимальное снижение температуры, среднее время достижения и длительности эффекта) дексibuпрофена в дозе 5 мг/кг и ибупрофена в дозе 10 мг/кг не имела статистически значимых различий. Также не выявлено никаких существенных различий

Активный энантиомер дексibuпрофен при различных состояниях, сопровождающихся умеренной болью, показал равную эффективность по сравнению с двойной дозой рацемического ибупрофена.

в переносимости препаратов [31]. Схожие результаты получены в исследовании J. S. Yoon с соавт. [43].

В ходе клинических исследований, проведенных украинскими учеными, продемонстрирована высокая эффективность дексибупрофена (Зотек) в дозе 400 мг при купировании головной боли у пациентов с мигренью, головной болью напряжения, головной болью, связанной с травмами, и цервикогенной головной болью [3, 12].

В исследовании с участием 30 пациентов с первичными (мигрень, головная боль физического напряжения) и вторичными (посттравматическая, обусловленная поражением шейного отдела позвоночника) формами головной боли после трех дней применения препарата Зотек в дозировке 400 мг уровень субъективного восприятия боли по шкале ВАШ снизился с 5,9 до 2,6, а на 6-й день — до 1,0. За период проведения исследования у пациентов с головной болью, принимавших этот препарат, не было отмечено побочных реакций [3]. Результаты исследования подтверждают эффективность дексибупрофена (Зотек) для лечения основных видов первичной и вторичной головной боли.

Шкала для оценки болевого синдрома впервые применена E. C. Huskisson и соавт. в 1974 г. при исследовании пациентов с ревматоидным артритом.

Дексибупрофен: безопасность применения

Наряду с клинической эффективностью важной характеристикой любого препарата является безопасность его применения. Исследование переносимости дексибупрофена у 223 пациентов с остеоартритом показало частоту клинических неблагоприятных событий на уровне 15,2% после 12 мес. непрерывного применения, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата [30]. Эти данные полностью согласовываются

с результатами еще нескольких клинических и 5-летних постмаркетинговых исследований с общим количеством участников примерно 5 тыс. Показано, что только у 3,7% из них развивались побочные реакции, среди которых серьезные побочные эффекты составили всего 0,06% [28]. Полученные данные позволяют утверждать, что наряду с высокой клинической эффективностью, дексибупрофен обладает приемлемым профилем безопасности. Этот факт вполне объясним особенностями фармакодинамики и фармакокинетики дексибупрофена — чистого активного энантиомера ибупрофена.

Постмаркетинговые исследования проводятся после регистрации препарата с целью получения дополнительных сведений о его безопасности, эффективности и оптимальном применении.

Обобщая все сказанное выше, можно заключить, что в арсенале практикующих врачей Украины сегодня есть препарат, содержащий эволюционно новую молекулу среди НПВП — дексибупрофен (Зотек). Этот препарат можно применять в качестве симптоматической терапии боли слабой и умеренной интенсивности различного происхождения: боли в спине, суставах, мышцах, головной, зубной, ревматической боли, дисменореи.

В заключение хочется сказать, что зеркала могут исказить действительность, а результаты научных исследований — никогда. «Фармакологическое лицо» дексибупрофена — S(+)-изомера ибупрофена — намного «красивее» (активнее и безопаснее) своего зеркального отражения — R(-)-изомера ибупрофена. Поэтому и препарат дексибупрофена можно смело рекомендовать широкому кругу пациентов, в виду сочетания оптимального профиля эффективности и безопасности.

Список литературы находится в редакции и доступен по запросу на эл. почту redmed.info@gmail.com

Продemonстрирована высокая эффективность дексибупрофена (Зотек) в дозе 400 мг при купировании головной боли у пациентов с мигренью, головной болью напряжения, головной болью, связанной с травмами, и цервикогенной головной болью.

Препарат дексибупрофена можно смело рекомендовать широкому кругу пациентов, в виду сочетания оптимального профиля эффективности и безопасности.