

V. Perlik, G. Coutinho, Чеська Республіка; A. Kulasekaran, Велика Британія; J.M. Cardot, Франція

Зв'язок між фармакокінетикою та клінічною ефективністю трьох різних топічних форм флурбіпрофену при лікуванні болю в горлі

Основною метою топічних продуктів, у т. ч. нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), є прицільна місцева доставка активної речовини та реалізація її ефектів лише в ураженій ділянці без розвитку небажаних системних явищ. Саме для цього було створено низку лікарських форм, здатних накопичуватися в уражених місцевих тканинах, що дозволяє досягти максимального локального ефекту НПЗП у вогнищі запалення, водночас застосовуючи менші дози і уникаючи побічних ефектів.

Ефективність топічних НПЗП обумовлена досягненням вищої, ніж за умов застосування пероральних препаратів, концентрації у тканинах-мішенях. Так, для топічного флурбіпрофену доведено краще проникнення до тканин, ніж для перорального: нанесення цього препарату у формі мазі за 16 год і 2 год до хірургічного втручання на колінному суглобі забезпечувало достовірно вищу концентрацію активної речовини в жировій тканині, сухожилках, м'язах та періостальних тканинах, ніж двократне вживання 40 мг флурбіпрофену у формі таблеток.

Біль у горлі (навіть короткотривалий) значно погіршує якість життя, що обумовлює потребу в топічних знеболювальних засобах, які швидко починають діяти і мають ефективність, зрівняну з пероральними НПЗП. Єдиним низькодозовим НПЗП для оромукозальної доставки, схваленим для лікування болю в горлі у Європі та інших регіонах світу, є флурбіпрофен.

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що флурбіпрофен у формі льодяників і спрею для усунення болю проникає до всіх шарів слизової оболонки глотки, включаючи власну пластинку, в якій пролягають кровоносні судини та нервові волокна, що передають больові сигнали при фарингіті (Turner R. et al., 2020). Це свідчить про те, що флурбіпрофену притаманний суто топічний механізм дії, пов'язаний з локальною концентрацією, а не з умістом препарату в крові.

В цьому узагальнювальному аналізі автори зіставили фармакокінетичні параметри (площу під ФК-кривою – АUC) різних топічних лікарських форм флурбіпрофену (льодяників, спрею, гранул) з показником їхньої ефективності (часом до клінічно значущого зменшення болю). До аналізу були включені 3 рандомізовані дослідження, проведені за участю здорових добровольців.

Фармакокінетичні дані свідчать, що топічний флурбіпрофен у формі спрею і льодяників має схожі показники абсорбції, натомість форма гранул характеризується дещо повільнішим всмоктуванням порівняно з льодяниками. Клінічно значуще зменшення больових відчуттів спостерігається через ≈20 хв після застосування флурбіпрофену у формі спрею, через 26 хв після використання льодяників і через 30 хв після застосування гранул. Це пояснюється тим, що перед усмоктуванням гранули мають розчинитися в слині, крім того, частина активної речовини швидко ковтається зі слиною. Натомість льодяники містять у своїй масі вже розчинений флурбіпрофен, який лише вивільняється з льодяника під дією слини та швидко всмоктується. Що стосується спрею, то ця лікарська форма не потребує розчинення чи вивільнення діючої речовини, а також забезпечує прицільну її доставку до глотки, а це обумовлює найшвидше місцеве всмоктування. Це дуже важливо, оскільки фармакокінетичні дослідження підтвердили, що швидкість усмоктування флурбіпрофену в перші 15-30 хв тісно пов'язана з початком дії та часом до досягнення клінічно значущого знеболювального ефекту.

Ступінь усмоктування, який відображає площа під кривою «концентрація – час», був однаковою для гранул і льодяників. Максимальна концентрація (як показник швидкості всмоктування) була на 13% вищою для льодяників: 1620 проти 1413 нг/мл. Загалом ці форми були біоеквівалентними, але спостерігалася статистично достовірна відмінність за показником часу до досягнення пікової концентрації у плазмі крові: для льодяників цей показник становив 0,50-1,00 год, а для гранул – 0,25-2,00 год, тобто відповідно до арифметичних середніх значень льодяники починають діяти на 25 хв швидше (рис. 1).

Порівняння площі під кривою для різних лікарських форм виявило, що найкращим цей показник є для льодяників і спрею, а це відповідає результатам клінічних досліджень: ці форми через 1 год після застосування демонструють однакову ефективність. Цікаво, що загальна ефективність різних форм флурбіпрофену асоціювалася з ранніми показниками площі під кривою (за 15 і 30 хв), хоча на ці показники припадало не більше 1-5% сумарної площі. Це означає, що швидкий початок полегшення болю є відповіддю на локальне всмоктування препарату та локальну реалізацію його ефектів, а не на системну дію.

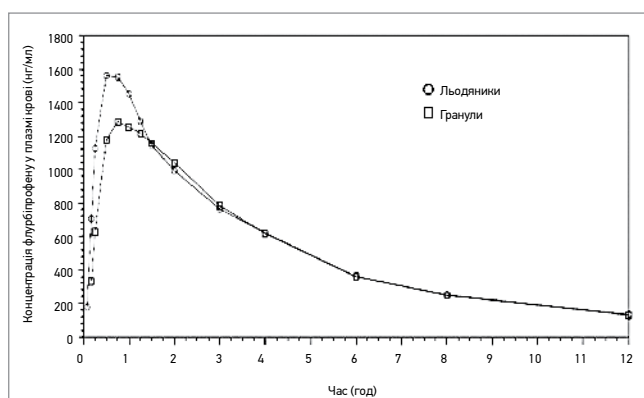


Рис. 1. Концентрації флурбіпрофену в плазмі після доставки однієї дози (8,75 мг) у формі гранул і льодяників

Висновки

- 1 За рахунок дії у вогнищі запалення топічна доставка НПЗП дозволяє досягти швидкого потужного ефекту без системних побічних ефектів. Швидкий початок дії дуже важливий, оскільки забезпечує краще загальне знеболення і меншу потребу в додаткових анальгетичних засобах.
- 2 Флурбіпрофен – єдиний низькодозовий НПЗП для оромукозальної доставки, схвалений для лікування болю в горлі в Європі та інших регіонах світу.
- 3 Ранній початок знеболювального ефекту топічного флурбіпрофену досягається за рахунок негайної локальної абсорбції у місці нанесення.
- 4 Оптимальними формами топічного флурбіпрофену для усунення болю в горлі є спреї та льодяники.

Perlik V., Kulasekaran A., Coutinho G., Votava M., Cardot J.M. Relationship between Pharmacokinetic Profile and Clinical Efficacy Data of Three Different Forms of Locally Applied Flurbiprofen in the Mouth/Throat. *Pharmaceutics*. 2023 Jul 1; 15 (7): 1863.

Від редакції

Фарингіт – одна з найчастіших причин звернення до лікаря первинної ланки (Finley C.R. et al., 2018). Хоча цей патологічний стан не загрожує життю, його симптоми (насамперед біль у горлі), чинять значний несприятливий вплив на щоденне життя людини. Симптоми фарингіту нерідко змушують пацієнта вимагати призначення антибіотиків, що не відповідає принципам раціональної фармакотерапії, оскільки абсолютна більшість фарингітів мають вірусну природу та самообмежувальний характер (Worrall G., 2011). Запобігти зайвим призначенням антибактеріальних засобів можна за допомогою швидкого полегшення больового синдрому (Shepherd A., 2014).

Відповідно до сучасних рекомендацій, перша лінія лікування фарингіту передбачає симптоматичну терапію, натомість антибіотики слід залишити для незначної кількості пацієнтів із тяжкою стрептококовою інфекцією або факторами ризику тяжких ускладнень (наприклад, ревматичної лихоманки) (Pelucchi C. et al., 2012; NICE, 2018). У більшості випадків фарингіту для лікування достатньо безрецептурних засобів, здатних усувати запалення та його провідні симптоми – біль і набряк. Із цієї метою застосовуються НПЗП, які слід призначати в найменшій ефективній дозі та протягом найкоротшого періоду часу, достатнього для контролю симптомів (Matthews M.L., 2013). Топічні форми НПЗП (льодяники та спреї) надають можливість прицільної доставки діючої речовини до горла і всмоктування її саме там, де потрібно ліквідувати запальні процеси. Тактика топічного лікування дозволяє призначати менші дози, ніж системна фармакотерапія, що зменшує потенціал побічних явищ (Imbert R. et al., 2014).

Флурбіпрофен – низькодозовий НПЗП, створений для локальної доставки (рис. 2). Стандартна доза флурбіпрофену становить 8,75 мг. Симптоматична ефективність флурбіпрофену була доведена при фарингітах

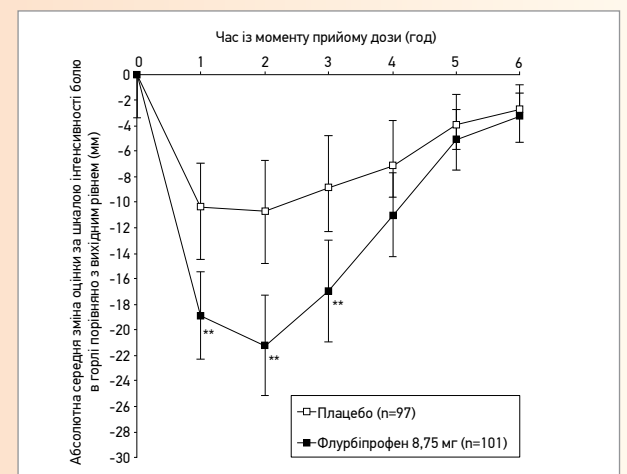


Рис. 3. Часовий профіль полегшення болю в горлі на тлі вживання льодяників флурбіпрофену та плацебо

вірусної, бактерійної та невідомої етіології, а також за післяопераційного болю в горлі – поширеному ускладненні загальної анестезії (de Looze F. et al., 2019).

Загалом топічний флурбіпрофен застосовується в лікуванні болю в горлі понад чверть століття. У дослідженні B. Schahtel і співавт. (2014) застосування одного льодяника флурбіпрофену (8,75 мг) забезпечувало полегшення болю на 3 год та зменшення набряку горла й утрудненого ковтання на 4 год. Після застосування декількох льодяників протягом 24 год пацієнти групи флурбіпрофену відзначали на 59% потужніше зменшення болю в горлі, на 45% – менше утруднення ковтання і на 44% – менший набряк, ніж особи групи плацебо. Тяжких побічних ефектів не спостерігалось. Зафіксований у дослідженні профіль зменшення больових відчуттів за шкалою інтенсивності болю в горлі (Sore Throat Pain Intensity Scale, STPIS) демонструє швидке настання ефекту та його високу тривалість (у межах 6 год) (рис. 3).

Дуже цікавим є інше дослідження того самого колективу авторів (2018), яке передбачало оцінку болю в горлі за допомогою методу подвійного сліпого тесту. Суть цього методу полягає у тому, що пацієнт перший раз натискає на кнопку секундоміра під час першого відчуття полегшення болю, а другий раз – при усвідомленні того, що полегшення болю є достатньо значущим для нього. Автори з'ясували, що медіана часу до першого відчуття полегшення болю при застосуванні льодяників флурбіпрофену становила 11 хв, а при вживанні плацебо – 19 хв. Загалом значуще полегшення болю на тлі флурбіпрофену відзначили 78% пацієнтів, а на тлі плацебо – лише 48%.

Вагомою перевагою спрею флурбіпрофену є швидкість настання ефекту. Так, у дослідженні F. de Looze та співавт. (2016) спреї флурбіпрофену дуже швидко забезпечували кращий ефект, ніж плацебо: вже через 5 хв пацієнти відзначали зменшення болю в горлі та полегшення ковтання, а через 30 хв – зникнення відчуття набряку горла. Отриманий ефект зберігався протягом 6 год, а профіль побічних ефектів флурбіпрофену відповідав показникам плацебо.



Рис. 2. Місцева дія топічного флурбіпрофену при болю в горлі

Препарат Флурбікс (АТ «Фармак», Україна) представлений у двох лікарських формах, які забезпечують швидке всмоктування, отже, й швидке настання знеболювального ефекту, – в спреї та льодяниках. В одному льодянику Флурбікс (як і в разовій дозі спрею, 3 розпилення) міститься стандартна доза флурбіпрофену – 8,75 мг. Спрей Флурбікс застосовується в дорослих віком >18 років, льодяники – в дорослих та дітей віком >12 років.

У разі застосування спрею Флурбікс діюча речовина потрапляє безпосередньо

до горла та легко всмоктується. Флурбіпрофен виявляється в крові вже через 2-5 хв після розпилення, а максимальної концентрації досягає через 30 хв. Після застосування спрею концентрація флурбіпрофену в плазмі крові залишається досить низькою – 1,6 мкг/мл, що приблизно учетверо менше, ніж при вживанні таблеток 50 мг. Спрей Флурбікс дозволяє швидше досягти пікової концентрації флурбіпрофену, ніж таблетований препарат в еквівалентній дозі.

При розсмоктуванні льодяників Флурбікс максимальна концентрація

флурбіпрофену в плазмі крові спостерігається через 30-40 хв, що також швидше, ніж при пероральному застосуванні еквівалентної дози. Зменшення болю та набряку в ділянці горла спостерігається вже через 30 хв після розсмоктування льодяника та триває 2-3 год.

Обидві форми препарату Флурбікс дозволяють знизити суб'єктивну тяжкість фарингіту за рахунок усунення больового синдрому, набряку та локального запалення, що робить Флурбікс оптимальним засобом для лікування болю в горлі.

Підготувала Лариса Стрільчук

Флубрікс®

Проявляє потужну
ПРОТИЗАПАЛЬНУ та
ЗНЕБОЛЮВАЛЬНУ дію^{1,2}

Дії:

- Протизапальна^{1,2}
- Знеболювальна^{1,2}
- Потрапляє прицільно у тканини горла³



Діє до 6 годин⁴



¹ - інструкція до медичного застосування «Флубрікс льодяники» ² - інструкція до медичного застосування «Флубрікс спрей» ³ - Gibb I.A., Veltri J., 2000; Boots Healthcare New Zealand, 2002, » 3- Limb M. et al. Int J «Scintigraphy can be used to compare delivery of sore throat formulation» Clin Pract 2009;63:606-12 ⁴ - Ефективний місцевий засіб при запаленні та болю в горлі. Д.Т. Орішак «Сімейна медицина» №1 2023 Реклама лікарських засобів. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. РП №UA/17885/01/01 №91 від «20» січня 2020р. (Наказ МОЗ України від «20» січня 2020р. №91), РП №UA/18976/01/01 від «04» жовтня 2021р. (Наказ МОЗ України від «01» жовтня 2021р. №2128). Виробник: 1. П'єр Фабр Медикамент Продакшн – Еньян. 2. Лозіс Фармасьютикалз С.Л. для АТ "Фармак", 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38 (044) 496-87-87/. e-mail: info@farmak.ua /веб-сайт: www.farmak.ua УКР/ПРОМО/03/2023/ФБС/ДМ/001