

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Серія «Наука»

ЛІКИ – ЛЮДИНІ.

СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ І ПРИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Матеріали III Міжнародної
науково-практичної конференції

У двох томах

Том 1

14-15 березня 2019 року
м. Харків

*Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ
№ 262 від 09 серпня 2018 року*

Харків
НФаУ
2019

Редакційна колегія:

Головний редактор – проф. А. А. Котвіцька

Заступник головного редактора – проф. І. В. Кіреєв

Члени редакційної колегії: проф. Т. В. Крутських, проф. А. Л. Загайко, проф. Л. В. Галій, проф. П. І. Потейко, проф. Н. М. Кононенко, доц. М. Г. Бакуменко, проф. О. М. Кошовий, доц. В. Є. Кашута, доц. О. О. Рябова, доц. Н. В. Жаботинська, доц. Н. М. Трищук, доц. М. В. Савохіна, І. Б. Кніженко

Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призна-
Л 56 чення лікарських засобів»: матеріали III Міжнар. наук.-практ.
конф. (14-15 березня 2019 року) / у 2-х т. – Х. : НФаУ, 2019. –
Т. 1. – 252 с. – (Серія «Наука»).

ISSN 2412-0456

Збірник містить статті і тези доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів», де розглядаються проблеми фармакотерапії захворювань людини, наводяться результати експериментальних та клінічних досліджень, аспекти вивчення й упровадження нових лікарських засобів, доклінічні фармакологічні дослідження біологічно активних речовин природного і синтетичного походження. Наведено також праці, присвячені особливостям викладання медико-біологічних і клінічних дисциплін у закладах вищої освіти.

Видання розраховано на широке коло наукових і практичних працівників медицини і фармації.

Відповідальність за зміст наведених матеріалів несуть автори.

УДК 615:616-08

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ПОРІВНЯННЯ ТРИВАЛОСТІ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ ТОПІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО МІСТЯТЬ НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЗАСОБИ

Цубанова Н.А., Чернявські Е.С.¹, Сімачов О.А.¹, Марченко А.С.²

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Харківський Національний університет ім. В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна¹

Відомо, що запальний процес супроводжує переважну більшість захворювань, є типовим патологічним процесом та супроводжується комплексом структурних, функціональних і метаболічних порушень, як на рівні органу, так і на рівні клітини, а також, часто ускладнюється або супроводжується больовим синдромом та набряком [5].

Клінічно доведено, що ефективними засобами у фармакотерапії гострого та хронічного запалення є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗЗ), які, на сьогоднішній день, отримують мільйони пацієнтів.

За даними ВОЗ, кількість пацієнтів, що отримують терапію НПЗЗ складає більше 30 млн., серед них 40% - особи похилого віку і цей показник постійно збільшується [2,7].

Більшість випадків застосування НПЗЗ приходить на ліквідацію болі та запалення опорно-рухової системи, з них дорсалгії займають майже 90 % [6,10].

Фармакологічний профіль сучасних НПЗЗ поряд із значною протизапальною дією характеризується також анальгезуючим, антиексудативним та іншими ефектами, і зумовлюють широке застосування препаратів цієї групи [8].

Своєчасне та клінічно обґрунтоване призначення НПЗЗ сприяє поліпшенню якості життя та виживаності пацієнтів, але також, необхідно відзначити, що з метою зменшення ризику розвитку небажаних ефектів (розвиток гастропатій, порушення роботи печінки, нирок та ін.) потрібно дотримуватися контрольованої ступеневої терапії [9].

Почати лікування, доцільно із застосування топічних лікарських форм, що містять НПЗЗ. На сьогоднішній день у «Державному реєстрі лікарських засобів» група M02A «Засоби, що призначаються при болю у суглобах та м'язах» топічні лікарські форми із НПЗЗ налічують 69 найменувань.

За активним фармацевтичним інгредієнтом це: диклофенак натрію, кетопрофен, метилсаліцилат, німесулід, ібупрофен, бутадіон, піроксикам та кеторолак. За лікарською формою лідуючі позиції займають гелі (71%), мазі (11%) та невелика кількість пластирів, спреїв та креми.

Найбільші обсяги продаж на фармацевтичному ринку України мають гелі, що містять диклофенак натрію, серед яких провідну позицію займає гель диклофенаку натрію 1%.

Метою даної роботи, було експериментальне порівняння тривалості протизапальної дії топічних лікарських засобів, що містять нестероїдні протизапальні засоби, а саме диклофенак натрію та метилсаліцилат.

Матеріали і методи. Дослідження протизапальної дії топічних топічних лікарських засобів, що містять нестероїдні протизапальні засоби проводили на білих нелінійних щурах-самцях масою 180-220 г. Тварини утримувались у стандартних умовах віварію ЦНДЛ НФаУ відповідно правилам GLP. При роботі виконували вимоги Директиви Ради ЄС із питань захисту тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей. Досліди здійснювали згідно з «Правилами проведення робіт з використанням експериментальних тварин» (Страсбург, 18.03.86) [4].

Протизапальну дію та її тривалість досліджували за умов відтворення гострої запальної реакції на експериментальній моделі, що рекомендована ДЕЦ України для доклінічних досліджень, а саме, на моделі гострого карагенінового набряку стопи у щурів [1], який викликали субплантарним введенням 0,1 мл 1% розчину карагеніну [1].

Для порівняння було обрано мазь, що містить метилсаліцилат у дозі 6,1 % (Долоксен Фаст, виробництва Лабораторієс Басі Індастріа Фармасьютіка, С.А., Португалія) та два гелі диклофенаку натрію 1% та 5%.

Досліджувані засоби мазь з метилсаліцилатом 6,1% та гелі диклофенаку натрію 1% та 5% наносили одноразово відразу після введення карагеніну.

Отримані експериментальні дані обробляли статистично з використанням *t* - критерію Стьюдента, за допомоги програми статистичного аналізу. Версія 6. AnalystSoft Inc., StatPlus, розробленою для біомедичного статистичного аналізу Сімачовим О.А. [3].

Результати та їх обговорення. Карагенін - індуковане запалення, характеризується багатоступеневим механізмом патогенезу. У перші 30-90 хв. карагенінового набряку у патогенезі приймають участь переважно гістамін та серотонін. У інтервалі 1,5-2,5 години - задіяна система кінінів, а на 3-4 години розвитку ексудації спостерігається активність простагландинів та лейкотриєнів.

Таким чином, модель карагенінового набряку, дозволяє у динаміці дослідити вираженість протизапальної дії досліджуваної речовини та з'ясувати механізм її реалізації.

Результати дослідження антиексудативної дії топічних лікарських засобів, що містять метилсаліцилат або диклофенак натрію за умов карагенінового набряку наведені на рис.

Встановлено, що мазь, що містить метилсаліцилат у дозі 6,1 % чинить значну протизапальну дію, яка виражена з першої години експерименту, зберігається високою на 3-4 години експерименту, що підтверджує антициклооксигеназний механізм дії метилсаліцилату та його здатність інгібувати синтез простагландинів та лейкотриєнів в осередку запалення.

На шосту години запалення відзначається збереження протизапальної дії метилсаліцилату, що забезпечуються саме лікарською формою у вигляді мазі.

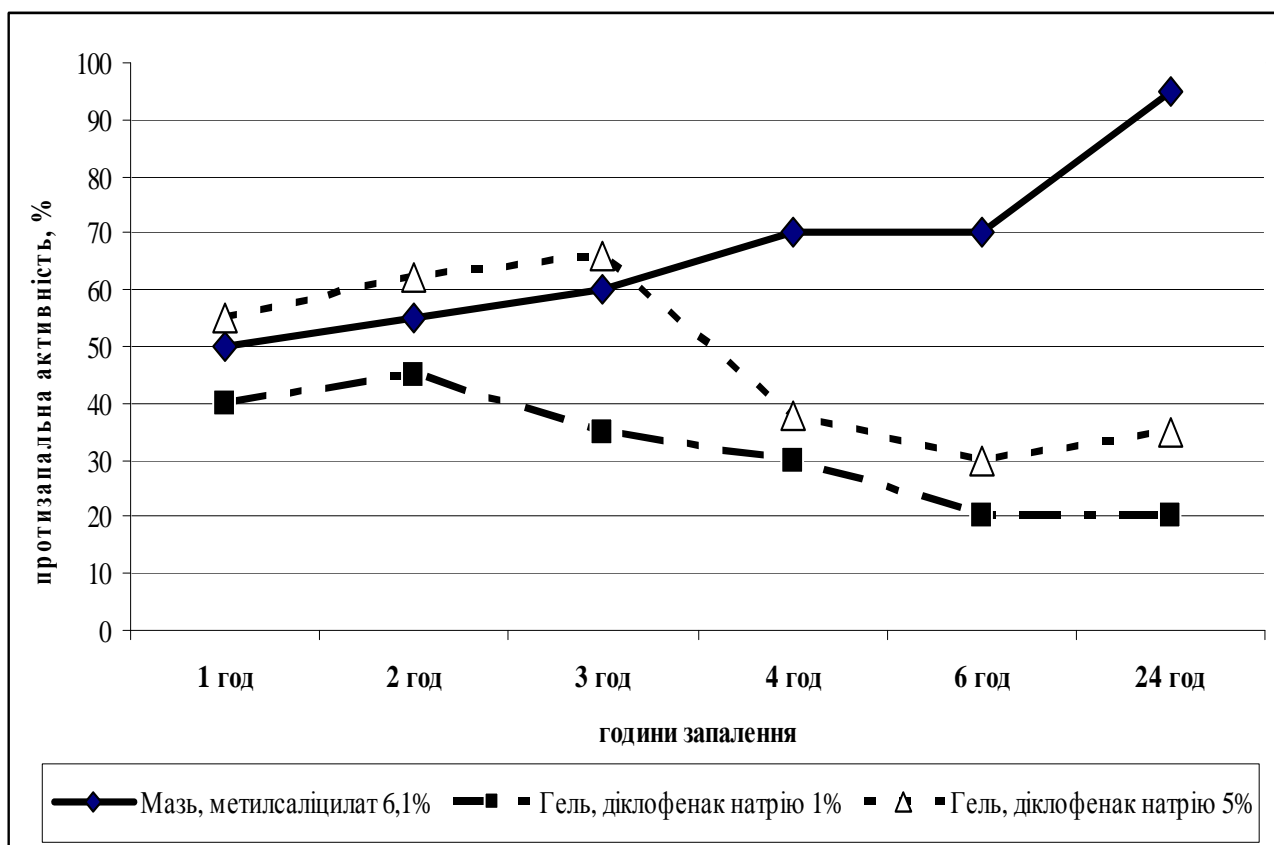


Рис. Протизапальна дія топічних лікарських засобів, що містять метилсаліцилат або диклофенак натрію на моделі карагенінового набряку

Протизапальна активність гелю диклофенаку натрію 1% знаходиться у діапазоні 30-40% у перші три години запалення, що свідчить про високу біодоступність топічної лікарської форми у вигляді гелю, але з 4 години активність починає швидко знижуватися, що характерно для гелів, які не спрямовані на тривале надходження активного фармацевтичного інгредієнту у осередок запалення.

Подібний фармакологічний профіль встановлено для гелю диклофенаку натрію 5%, значна протизапальна активність у перші 3 години, яка різко знижується з 4 по 24 годину експерименту.

При зовнішньому застосуванні у вигляді гелю диклофенак натрію добре проникає через шкіру, переважно концентруючись у вогнищі запалення.

Відомо, що кількість диклофенаку, яка всмоктується через шкіру, позитивно корелює із часом контакту гелю з шкірою, площею його нанесення а також залежить від сумарної дози препарату і від ступеня гідратації шкіри.

Зазвичай, при стандартних умовах абсорбується не більше 5% диклофенаку.

Загальний системний плазмовий кліренс диклофенаку становить, в середньому, 263 мл/хв, кінцевий період виведення-1-2 ч. Фармакокінетична характеристики диклофенаку натрію, із періодом полувиведення 2 години та гелева основа яка утримує діючу речовину 2-3 на місці нанесення, дозволяють пояснити

чому із 4 години відбувається значне зниження протизапальної дії лікарських засобів у вигляді гелю, що містять диклофенак натрію 1% та 5%.

Механізм протизапальної дії диклофенаку натрію обумовлено його інгібуючим впливом на циклооксигеназу та зменшенням вмісту простагландинів та інших медіаторів запалення.

Мазь із метилсаліцилатом (Долоксен фаст) сприяє тривалому вивільненню діючої речовини та зберігає високу фармакологічну активність з 1 по 24 години експерименту.

Мазь має ліпофільну в'язку основу (ланолін), утворюючи на шкірних покривах плівку, з високою концентрацією лікарської речовини в місці нанесення, повільніше всмоктується, діє більш глибоко і тривало.

Біодоступність метилсаліцилату із мазі Долоксен фаст складає 12-31 %, що у 2-5 разів вище для гелів із диклофенаком натрію.

Також слід зазначити достовірні статистично значущі переваги протизапальної дії мазі Долоксен фаст перед гелем диклофенаку натрію 1% з 1-по 24 години ($p < 0,001$) та перед гелем диклофенаку натрію 5% з 4 по 24 години ($p < 0,01$).

Застосування мазі з метилсаліцилатом (Долоксен фаст) на моделі гострого карагенінового запалення дозволяє отримати виразний протизапальний ефект, який за рахунок маzewої основи дозволяє досягти пролонгування дії та відповідно зменшити кількість нанесень, що збільшує комплаєнтність лікування у хворих та знижує економічні витрати на курс фармакотерапії.

Висновки

Проведено порівняння протизапальної дії топічних лікарських засобів у вигляді мазі та гелю, що містять метилсаліцилат 6,1% або диклофенак натрію 1% та 5% на моделі карагенінового набряку.

Встановлено, що мазь із метилсаліцилатом (Долоксен фаст) чинить значний протизапальний ефект який не поступається гелю із диклофенаком натрію 5 % та вірогідно перевищує ефективність гелю диклофенаку натрію 1%.

Тривалий протизапальний ефект за умов одноразового нанесення забезпечує лише мазь із метилсаліцилатом (Долоксен фаст). Гелі як топічні лікарські засоби із протизапальною дією не перевищують діапазону 1-3 години після нанесення.

Мазь із метилсаліцилатом (Долоксен фаст) є найбільш раціональним та фармакологічно обґрунтованим вибором для лікування захворювань опорно-рухової системи, що супроводжуються запаленням.

Література

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
2. Пахомова И.Г. Нестероидные противовоспалительные средства: фокус на безопасность при выборе препарата/ И.Г.Пахомова, Е.Ю.Павлова // Consilium medicum. Приложение «Неврология/ревматология». – 2014. – № 1. – С.14-18.

3. Резников О. Г. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах / О. Г. Резников // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
4. AnalystSoft Inc., StatPlus - программа статистического анализа. Версия 6. Режим электронного доступа www.analystsoft.com/ru
5. Chaparro M. New molecules in the treatment of inflammatory bowel disease / M. Chaparro, J.P. Gisbert //Gastroenterol Hepatol. – 2015. – Vol. 26. – P.210-215.
6. Diagnosis and interventional treatment of pain syndromes after surgery for degenerative lumbar spine diseases / Volkov IV, Karabaev IS, Ptashnikov DA, Konovalov NA / Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko 2018. - Vol. 82(5). P. 55-61.
7. Miazina M.A. Metyrapone effect on gastroprotective action of corticotropin-releasing factor administered centrally against indomethacin-induced gastric injury/ M.A. Miazina, T.R. Bagaeva, L.P. Filaretova //Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova. – 2014. – №100(12). – P.1421-1430.
8. Mkontwana N. Oral analgesia for relieving post-caesarean pain/ N. Mkontwana, N Novikova // Cochrane Database Syst Rev. –2015. – Vol. 29(3) . – P.450-456.
9. Seyed Mirzaei S.M. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Related Peptic Ulcer Disease in Patients Referred to Afzalipour Hospital / S.M. Seyed Mirzaei, M.J. Zahedi, S. Shafiei Pour //Middle East J Dig Dis. – 2015. – Vol.7(4). – P. 241-244.
10. The Impact of Fibromyalgia in Spondyloarthritis: From Classification Criteria to Outcome Measures / Alunno A., Carubbi F., Stones S., Gerli R. // Front Med (Lausanne).- 2018 - №5: P. 290-294.