

УДК 615.212+615.276[615.454.2

Ромелашвілі О.С., Коваленко С.М., Мурашко А.М.  
Національний фармацевтичний університет

## Обґрунтування вибору лікарської форми препаратів із протизапальною, знеболювальною та жарознижуючою дією для системного застосування

Проведено аналіз сучасного асортименту лікарських форм препаратів групи ННА і НПЗЗ на фармацевтичному ринку України. Показано доцільність розробки лікарських засобів із протизапальними, знеболювальними та жарознижувальними властивостями у формі ректальних супозиторіїв на основі нових оригінальних вітчизняних субстанцій.

Група препаратів ненаркотичних анальгетиків (ННА) і нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) [1] включає засоби різної хімічної будови, що поєднуються загальними фармакологічними властивостями. Це найважливіші симптоматичні лікарські препарати сучасності, що за рахунок комбінації протизапальних, жарознижувальних і знеболювальних ефектів застосовуються практично у всіх галузях медицини для лікування захворювань, в основі яких лежить запалення, біль, лихоманка [1а, 2]. Але, незважаючи на клінічну ефективність, застосування ННА і НПЗЗ мають обмеження, які пов'язані з тим, що навіть короткочасний їх прийом у невеликих дозах може призвести до розвитку важких побічних ефектів і ускладнень [3-5].

За даними наукової літератури більш ніж за 130 років у світі синтезовано близько 460 субстанцій ННА і НПЗЗ, частину яких через важкі побічні ефекти у багатьох країнах заборонено виробляти та застосовувати (аспірин, анальгін, алклофенак, беноксапрофен, флуфенамова кислота, фенклофенак, індопрофен, ібупрофен, бутазони, зомепірак, ізоксикам та ін.). Для біологічно активних речовин (БАР) цієї фармакотерапевтичної групи, що увійшли до медичної практики, також характерна висока частота побічної дії, іноді зі смертельними випадками [6-7].

На даний час зарубіжна фармацевтична промисловість виробляє більше 1000 препаратів групи ННА і НПЗЗ у різних лікарських формах на основі близько 90 оригінальних БАР [2, 6-7]. Створення такої значної кількості ГЛЗ та активних речовин викликано, насамперед, прагненням ліквідувати важкі побічні ефекти цих ліків шляхом пошуку нових безпечних субстанцій та оптимізації виду лікарських форм.

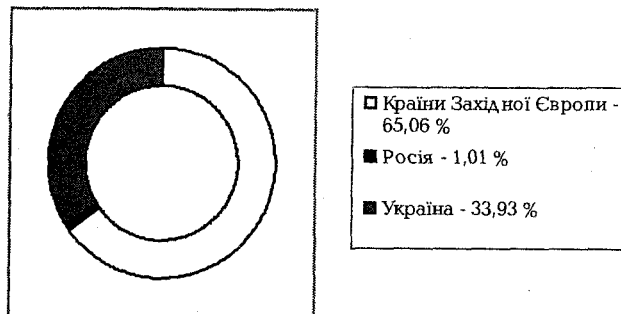
Метою даної роботи є визначення найбільш раціональної лікарської форми препаратів групи ННА і НПЗЗ для системного застосування та аналіз асортименту відповідних лікарських препаратів на вітчизняному фармацевтичному ринку.

На фармацевтичному ринку України наявні близько 530 препаратів групи ННА і НПЗЗ різних виробників. 65.06 % ліків даної номенклатури постачаються із країн Західної Європи, 1.01 % — надходять із Росії, 33.93 % — виробляє вітчизняна промисловість (Рис. 1) [8].

Досліджуваний асортимент базується на 29 лікарських речовинах, що відносяться практично до всіх хімічних класифікаційних груп, до яких належать ННА і НПЗЗ [2, 6-7]. Найбільший сегмент ринку формують препарати із парацетамолом (похідним *p*-амінофенолу) — 29.77 %. Близько 21.00 % асортименту утворюють препарати із диклофенаком натрію (похідним фенілоцтової кислоти). Далі йдуть препарати на основі похідних *o*-оксибензойної кислоти (із саліциловою кислотою, холінсаліцилатом, ацетилсаліцилатом лізину) — 9.35 %, піразолу (із анальгіном) — 8.60 %, пропіонової кислоти (із ібупрофеном, кетопрофеном, напроксеном, декскетопрофеном, флубіпрофеном) — 7.06 %, сульфонанлідів (із німесулідом) — 6.68 %, енолікової кислоти (із піроксикамом, мелоксикамом, лорноксикамом) — 5.15 %. Препарати, що містять похідні сульфонамідів (целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, парекоксиб, лумеракоксиб), гетероциклічні похідні оцтової кислоти (кеторолак), індол/інден похідні оцтової кислоти (індометацин, етодолак) і похідні *o*-амінобензойної кислоти (мефенамову кислоту) — складають 3.81 %, 3.81 %, 3.63 %, 0.76 %, відповідно. Препарати інших груп (амізону та ніфлумової кислоти) займають незначний сегмент ринку — близько 0.38 % [8] (Рис. 2).

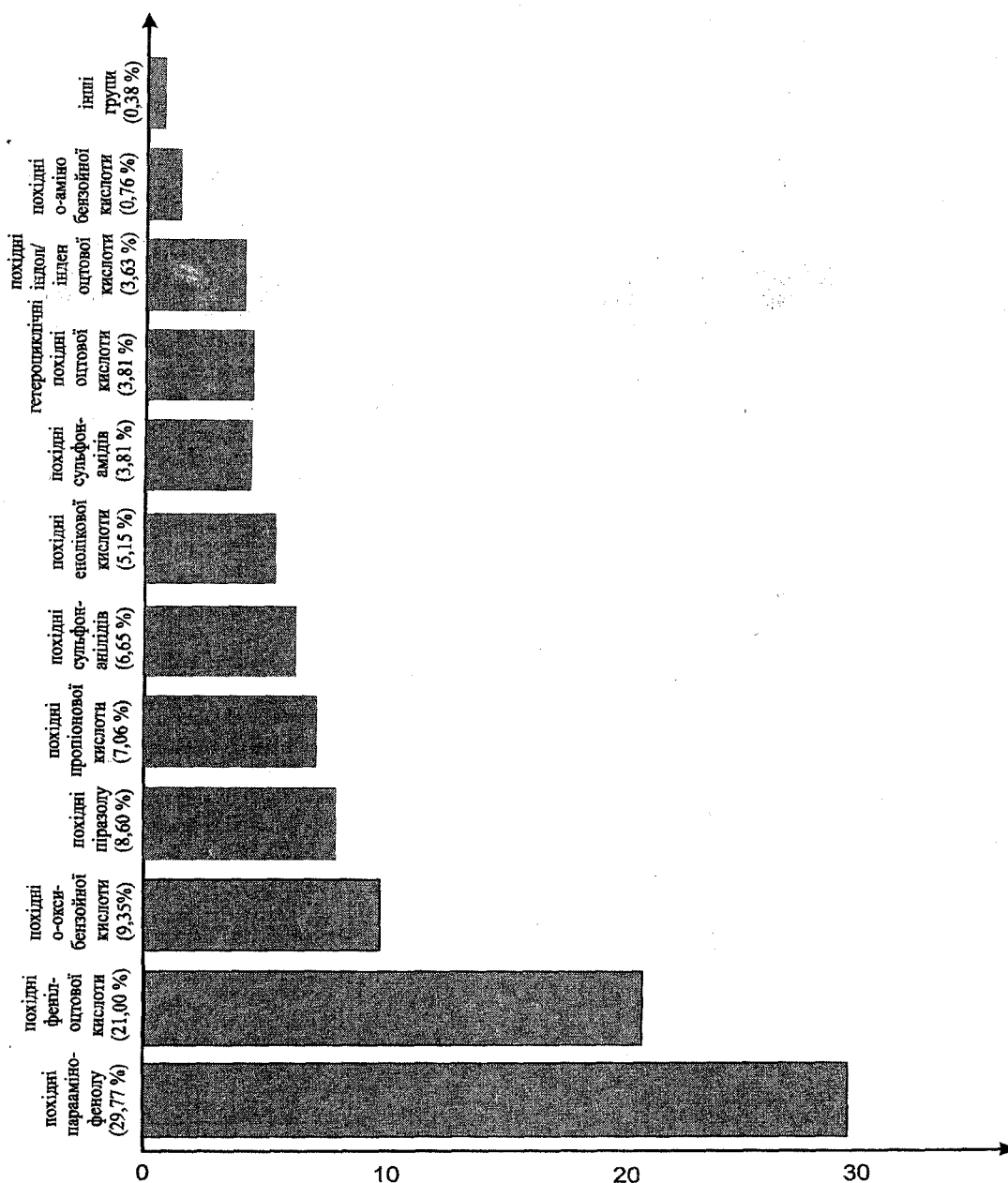
Зазначений асортимент ліків характеризується різноманітністю лікарських форм. 77.44 % складають форми для ентерального застосування (таблетки, капсули, каплетки, суспензії, порошки, сиропи, краплі, гранули, льодяники), із яких найбільша частина - таблетки. 11.73 % припадає на препарати для ін'єкцій (розчини, порошки), 4.18 % — на ректальні форми (супозиторії, капсули), 6.65 % - на препарати для місцевої дії (мазі, креми, гелі, очні краплі) (Рис. 3) [8-10].

Рисунок 1



Співвідношення препаратів групи ННА і НПЗЗ, що виготовляються вітчизняними та зарубіжними виробниками, на фармацевтичному ринку України

Рисунок 2



Розподіл препаратів групи ННА і НПЗЗ на фармацевтичному ринку України за хімічною структурою

Для успішної фармакотерапії того чи іншого захворювання перед усім необхідно визначити шлях введення активної речовини та її лікарську форму. Нераціональний вибір лікарської форми може викликати послаблення фармакологічного ефекту діючої речовини або спричинити його повну відсутність, посилити побічну дію та токсичний ефект препарату [11].

ННА і НПЗЗ для системного використання найбільш часто застосовуються перорально та парентерально, однак переваги слід віддавати ректальному шляху введення. Це пов'язано з тим, що перорально введена лікарська речовина залежить від прийому їжі та зазнає впливу внутрішнього середовища шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що впливає на її біодоступність, призводить до розвитку багатьох важких побічних ефектів, а при проходженні через печінку метаболізується.

При введенні ННА і НПЗЗ у вигляді ін'єкцій спостерігається швидкий терапевтичний ефект завдяки надходженню практично повної дози активної речовини та зменшується ризик побічних ефектів. Але застосування ін'єкційного шляху введення ліків може призвести до потрапляння до організму механічних домішок, гаптенів і антигенів, переродження ендотелію судин, некрозу, важких алергічних реакцій, пошкодження нервово-м'язового апарату, інфікування тощо, а також супроводжується болем, що може змарнувати фармакотерапевтичний ефект.

Введення ННА і НПЗЗ у вигляді ректальних супозиторіїв гарантує високу біодоступність діючих речовин (яка порівнянна з біодоступністю при ін'єкційному введенні), запобігає розвитку багатьох побічних явищ, є зручним та безболіс-

ним, надає можливість вводити комбінацію декількох несумісних лікарських речовин. Коли інші шляхи введення препарату неприйнятні (за наявності захворювань верхніх відділів ШКТ, протипоказань для використання ін'єкцій, високої температури, непритомному стані тощо) застосування супозиторіїв залишається одним із засобів доставки препарату в організм пацієнта [11-12].

Терапевтична ефективність ННА і НПЗЗ у даній лікарській формі підтверджена численними дослідженнями.

За даними [13] біодоступність супозиторіїв із парацетамолом вище ніж таблеток і становить (60-75) %.

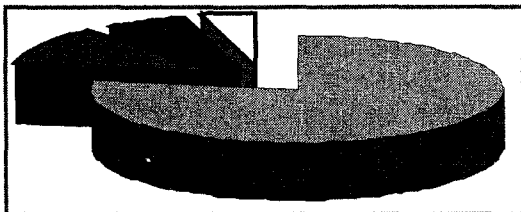
У роботі [14] показано, що біодоступність супозиторіїв із кетопрофеном сягає 73 %, що за ефектом наближається до ін'єкційного розчину.

Для супозиторіїв із диклофенаком натрію визначено швидке досягнення максимальної концентрації лікарської речовини у крові, біодоступність якої складає 126 % відносно кишковорозчинних таблеток [15].

Огляд фармацевтичного ринку України показав, що сучасний асортимент ННА і НПЗЗ у формі супозиторіїв вельми обмежений і нараховує 17 найменувань. Вітчизняний сектор у даному сегменті фармацевтичного ринку представлено 6 препаратами таких виробників, як ВАТ «Монфарм» (м. Монастирище) (4 препарати) та ЗАТ «Лекхім-Харків» (м. Харків) (2 препарати). Асортимент супозиторіїв, що постачаються з інших країн, складається із 11 найменувань (Табл. 1) [8].

Як видно із Табл. 1, представлені ліки вироблені на основі 8 «стандартних» лікарських

Рисунок 2



- Форми для ентерального застосування (таблетки, капсули, каплетти, суспензії, порошки, сиропи, краплі, гранули, леденці) - 77,44 %
- Препарати для інекцій (розчини, порошки) - 11,73 %
- Препарати для місцевої дії (мазі, креми, гелі, очні краплі) - 6,65 %
- Ректальні форми (супозиторії, капсули) - 4,18 %

Таблиця 1

Асортимент препаратів групи ННА і НПЗЗ у формі ректальних супозиторіїв на фармацевтичному ринку України

№ п/п	Торгова назва препарату	Діюча речовина та її доза, г	Фірма та країна виробник
1.	Анальдим 110 (для дітей) Анальдим 270	анальгін 0.1 г, димедрол 0.001 г анальгін 0.25 г, димедрол 0.002 г	Монфарм (Україна)
2.	Диклонат	диклофенак натрію 0.05 г	Pliva (Хорватія)
3.	Диклоберл	диклофенак натрію 0.05 г, 0.10 г	Berlin Chemie AG (Німеччина)
4.	Дикловіт	диклофенак натрію 0.05 г	Ніжфарм (Росія)
5.	Диклофенак	диклофенак натрію 0.05 г, 0.10 г	Glaxo Smith Kline Pharmaceuticals (Великобританія)
6.	Доломол	парацетамол 0.12 г, 0.325 г	Hikma (Йорданія)
7.	Індометацин	індометацин 0.05 г	Sopharma (Болгарія)
8.	Моваліс	мелоксикам 0.015 г	Boehringer Ingel-heim (Німеччина)
9.	Наклофен	диклофенак натрію 0.5 г	KRKA (Словенія)
10.	Свічки з анальгіном (для дітей)	анальгін 0.1 г, 0.25 г	Лекхім-Харків (Україна)
11.	Свічки з піроксикамом	піроксикам 0.02 г	Лекхім-Харків (Україна)
12.	Супозиторії з парацетамолом (для дітей)	парацетамол 0.08 г, 0.17 г, 0.33 г	Монфарм (Україна)
13.	Свічки ректальні з диклофенаком натрію	диклофенак натрію 0.05 г	Монфарм (Україна)
14.	Цефенап М	напроксен 0.075 г, саліцил-амід 0.6 г, кофеїн 0.05 г	Монфарм (Україна)
15.	Цефекон Н	напроксен 0.075 г, саліцил-амід 0.6 г, кофеїн 0.05 г	Ніжфарм (Росія)
16.	Цефекон Д	парацетамол 0.05 г, 0.10 г, 0.25 г	Ніжфарм (Росія)
17.	Ефералган	парацетамол 0.08 г, 0.15 г	BMS (Франція)

речовин, із яких вітчизняні препарати виготовлено з використанням 6 субстанцій, що імпортуються.

Таким чином, на фармацевтичному ринку України супозиторії, що містять ННА і НПЗЗ, не відрізняються ні якісною, ні кількісною різноманітністю. Поновлення асортименту вітчизняними препаратами практично не відбувається. Тому, створення супозиторних лікарських форм на основі нових оригінальних БАР, що здатні забезпечити високий терапевтичний ефект й уникнути небажаних побічних ефектів при фармакологічній регуляції запалення, болю та лихоманки, є актуальним.

**Висновки**

1. ННА і НПЗЗ для системного застосування в Україні існують, в основному, у вигляді таблеток та розчинів для ін'єкцій. Але використання ліків даної групи у вигляді ректальних супозиторіїв завдяки їх значним перевагам перед зазначеними лікарськими формами більш доцільно.

2. Ректальні супозиторії, що складають асортимент препаратів групи ННА і НПЗЗ на вітчизняному фармацевтичному ринку, малочислені, містять обмежену кількість імпортних «традиційних» лікарських речовин і дублюються виробниками, що свідчить про перспективність розробки сучасних супозиторних лікарських форм і використання нових вітчизняних ефективних і безпечних лікарських речовин.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Мохорт М.А., Яковлева Л.В., Шаповал О.М. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. - Київ: Авіцена, 2001. - 312 с.  
 1а. Яковлева Л.В., Шаповал О.Н., Зупанец І.А. Механізми фармакологічного действия ненаркотических анальгетиков // Современные аспекты рационального обезболивания в медицинской практике: Практическое руководство / Под ред. А.И. Трещинского, Л.В. Усенко, И.А. Зупанца. - К.: МОРИОН, 2000. - С. 6-12.  
 2. Давтян Л.Л. Противовоспалительные «универсалы»: Обзор нестероидных противовоспалительных средств // Ліки України. - 2005. - № 5. - С. 95-97.

3. Гребенева Л.С., Насонова С.В., Цветкова Л.И. Побочные эффекты лечения нестероидными противовоспалительными препаратами и пути их коррекции // Клиническая медицина. - 1997. - № 5. - С. 42-45.
4. Информация о IX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» / Маслова Н.Ф., Чайка Л.А., Либина В.В., Пивень Е.П. // Фармаком. - 2002. - № 3. - С. 75-83.
5. Современные представления о механизме терапевтического и побочного действия НПВС / Мамчур В., Подплетняя Е., Макаренко О., Серединская Н., Мохорт Н. // Вісник фармакології та фармації. - 2005. - № 4. - С. 3-17.
6. Тринус Ф.П., Мохорт Н.А., Клебанов Б.М. Нестероидные противовоспалительные средства. - Киев: «Здоров'я», 1975. - 239 с.
7. Нестероидные противовоспалительные средства / Скалабан Т., Волкова Л., Алексеева Н., Егорова В. // Химико-фармацевтическая промышленность. - 1985. - Вып. 7. - 39 с.
8. Компендиум. Лекарственные препараты. 2006: В 2 т. / Под ред проф. В.Н. Коваленко и проф. А.П. Викторова. - Киев: Морнон, 2006. - Т. 1 — 1023 с. - Т. 2. - 1696 с.
9. Постольник В.В., Халеева О.А. Сулозиторні лікарські препарати на ринку України // Вісник фармації. - 2001. - Т. 25, № 1. - С. 43-49.
10. Листопад А. Нестероидные противовоспалительные средства для местного применения в структуре фармацевтического рынка // Провизор. - 2000. - № 23. - С. 26-28.
11. Тенцова А.И., Ажгихин И.С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. Введение в биофармацию. - М.: Медицина, 1974. - 336 с.
12. Перцев И., Зупанец И., Дехтярева Т. Правильное применение лекарств как фактор обеспечения их эффективности // Провизор. - 2001. - № 5. - С. 23-25.
13. Eandi M., Viano I., Ricci Gamalero S. Absolute bioavailability of paracetamol after oral or rectal administration in healthy volunteers // Arzheim. - Forsch. - 1984. - Vol. 34 (II), № 8. - P. 903-907.
14. Kokki H., Karvinen H., Suhomen P. Pharmacokinetics of intravenous and rectal ketoprofen in young children // Clin. Pharmacokinet. - 2003. - Vol. 42, № 4. - P. 373-379.
15. Diclofenac and metabolite pharmacokinetics in children / Anderson B.J., Romsing J., Tacqz-Aigrein E., Tibboel D. // Paedsatr. Anaesth. - 2004. - Vol. 14, № 6. - P. 443-451.

## Резюме

Ромелашвили Е.С., Коваленко С.М., Мурашко А.Н.

**Обоснование выбора лекарственной формы препаратов с противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием для системного применения**

Проведен анализ современного ассортимента лекарственных форм препаратов группы ННА и НПВС на фармацевтическом рынке Украины. Показана целесообразность разработки лекарственных средств с противовоспалительными, обезболивающими, жаропонижающими свойствами системного действия в форме ректальных суппозиториях на основе новых оригинальных отечественных субстанций.

## Summary

Romelashvili O.S., Kovalenko S.M., Murashko A.M.

**Basing of the choice of drug form with antiinflammatory, analgetic and antipyretic effect for system use**

An analysis of modern assortment of drug forms of preparations of nonnarcotic analgetic and nonsteroidal antiinflammatory drugs groups in pharmaceutical market of Ukraine was conducted. An expediency of the development of drugs with antiinflammatory, analgetic and antipyretic effects at the form of rectal suppositories at the basis of new original domestic substances was shown.

**Ромелашвілі Олена Сергійвна.** Закінчила Національний фармацевтичний університет (2004). Аспірант кафедри управління якістю Національного фармацевтичного університету.

**Коваленко Сергій Миколайович.** Закінчив Харківський державний університет (1983). Проректор із наукової роботи, завідувач кафедрою управління якістю Національного фармацевтичного університету. Д.х.н. Професор.

**Мурашко Андрій Миколайович.** Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1989). Доцент кафедри управління якістю Національного фармацевтичного університету. К.фарм.н.