



УДК: 615.454.2:615.276

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ В ФОРМЕ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ

Т.В. ОРЛОВА¹
Т.А. ПАНКРУШЕВА¹
М.В. ПОКРОВСКИЙ²
М.В. КОРОКИН²
С.В. ЖУКОВ¹

¹⁾ Курский государственный
медицинский университет

²⁾ Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет

e-mail: tam-orlova@yandex.ru

Проведено сравнительное исследование анальгетического действия метамизола-натрия (50 мг/кг), парацетамола (50 мг/кг), диклофенака-натрия (8 мг/кг) и напроксена (25 мг/кг) при внутривенном и ректальном введении белым беспородным половозрелым крысам на модели «укуснокислых корчей». Установлена анальгетическая активность суппозиториев, изготовленных на основе витепсол Н-15: метамизола-натрия (29,51%), парацетамола (39,63%), диклофенака-натрия (60,63%) и напроксена (80,62%), которая сопоставима с эффективностью при внутривенном введении, за исключением анальгина (62,29%). Показано статистически значимое преимущество витепсолов по сравнению с твердым кондитерским жиром в реализации болеутоляющего действия суппозиториев парацетамола и напроксена.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, суппозитории, анальгетическая активность.

В настоящее время нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) – наиболее широко применяемая фармакотерапевтическая группа. Они имеют большое значение для практического здравоохранения, так как предназначены для симптоматического лечения воспаления – распространенного типового патологического процесса различной этиологии [1].

НПВС – лекарственные средства разнообразной химической структуры, обладающие уникальным сочетанием противовоспалительного, болеутоляющего и жаропонижающего эффектов, каждый из которых может быть выражен в определенной степени. Данная группа препаратов всегда находится в области пристального внимания врачей, пациентов и фармацевтических производителей [2, 3].

НПВС имеют широкий спектр показаний к применению – острые и хронические воспалительные заболевания, сопровождаемые лихорадкой и болью, от ОРВИ до артрозов. Часто НПВС назначают для купирования умеренно выраженных болевых синдромов, таких как вертеброгенная корешковая боль, послеоперационная и онкологическая боль, кардиалгия, дисменорея, почечная и печеночная колики, мигрень и др.

Лечение болевого синдрома должно проводиться обязательно. Помимо поиска и устранения причины, оно требует ступенчатого подхода в назначении обезболивающих лекарственных средств с постепенным повышением их активности. В качестве традиционных анальгетиков-антипиретиков широко применяют ацетилсалициловую кислоту, анальгин, парацетамол, ибупрофен, обладающие слабыми противовоспалительными свойствами. При сильной острой боли, в т. ч. послеоперационной, используют парентеральное введение растворов анальгина, парацетамола, лорноксикама, кетопрофена, кеторолака, диклофенака. При хронической боли, вызванной ревматическим заболеванием, необходимо назначение активных противовоспалительных средств, таких как диклофенак, нимесулид, лорноксикам, напроксен, индометацин и др. [2].

Механизм болеутоляющего действия НПВС заключается в ингибировании активности циклооксигеназы (ЦОГ) и синтеза простагландинов (ПГ) в периферических тканях и нейронах спинного и головного мозга. Следствием этих процессов является уменьшение воспалительного отека и механического сдавления болевых рецепторов в тканях [3]. Помимо этого НПВС уменьшают воздействие на чувствительные нервные

окончания медиаторов воспаления (брадикинина, серотонина, гистамина и др.), активирующих сенсорный нерв напрямую или сенсibiliзирующих его к действию ПГ, цитокинов. В последних публикациях подчеркивается избирательное влияние отдельных НПВС (парацетамол, анальгин) на особый тип ЦОГ-3, экспрессированный в ЦНС. Неопиатные анальгетики усиливают нисходящие тормозные адренергические и серотонинергические влияния на нейроны задних рогов спинного мозга, которые участвуют в передаче ноцицептивного импульса. Экспериментально установлено выраженное тормозное воздействие НПВС на процессы центральной сенситизации и гипералгезии [2].

Прием НПВС осуществляется преимущественно пероральным путем в виде дозированных порошков, таблеток, капсул, сиропов. Однако наиболее часто встречающимся побочным эффектом, отмечаемым при приеме НПВС, являются осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта.

Ректальное применение НПВС во многих случаях позволяет избежать диспептических расстройств или уменьшить их. Помимо этого преимуществами ректальной терапии являются отсутствие пресистемного метаболизма лекарственных средств, их высокая скорость и полнота всасывания; независимость от приема пищи; возможность применения суппозитория в бессознательном состоянии, при рвоте или нарушении процессов глотания, гастропатии; рациональность использования в педиатрии и гериатрии. Таким образом, использование суппозитория может служить альтернативой или существенным дополнением к пероральному назначению НПВС в терапии воспалительных заболеваний и купировании болевого синдрома. Тем не менее, сравнительный анализ ректальных препаратов НПВС в доступной литературе отсутствует.

Значимым фактором, влияющим на терапевтическую эффективность суппозитория, являются используемые при их производстве вспомогательные вещества, а именно суппозиторная основа и добавки к ней [4, 5].

Целью данной работы явилось изучение анальгетического действия парацетамола (ацетаминофена), анальгина (метамизола-натрия), ортофена (диклофенака-натрия) и напроксена при внутрижелудочном и ректальном введении лабораторным животным, а также определение роли суппозиторной основы в реализации обезболивающего эффекта препаратов.

Материалы и методы. В эксперименте использовались белые беспородные половозрелые крысы массой (220±40) г. Экспериментальные животные находились в стандартных условиях вивария на обычном режиме содержания. За сутки до проведения эксперимента животных лишали корма при свободном доступе к воде.

Лекарственные препараты, содержащие НПВС, вводили лабораторным животным как внутрижелудочно, так и ректально в количестве, эквивалентном терапевтической дозе взрослого человека, с учетом межвидового переноса доз: парацетамол и анальгин из расчета 50 мг/кг, напроксен – 25 мг/кг, ортофен – 8 мг/кг [6]. Для внутрижелудочного введения готовили растворы анальгина, ортофена и суспензии парацетамола, напроксена определенной концентрации на 1 % растворе крахмала.

Суппозитории изготавливали с учетом анатомических особенностей лабораторных животных. Масса суппозитория находилась в пределах 0,1-0,13 г в зависимости от веса крыс. Длина суппозитория составляла приблизительно 1,2-1,5 см; максимальный диаметр – не более 0,4 см (рисунок).

Суппозитории готовили методом выливания в индивидуальную упаковку. В качестве суппозиторных основ использовали в одном случае кондитерский жир (КЖ), а в другом – витепсол Н-15. НПВС измельчали и распределяли в основе по типу суспензии.

Изучение анальгетического действия препаратов НПВС проводили на модели «уксусных корчей» у крыс по стандартной методике [6].

Корчи – характерные движения животных в ответ на болевое раздражение, включающие сокращения брюшных мышц, чередующиеся с их расслаблением, вытягивание задних конечностей и прогибание спины. Корчи вызывали внутрибрюшинным введением 1% раствора уксусной кислоты крысам в дозе 0,5 мл / 100 г.



Рис.1. Ректальные суппозитории для лабораторных животных

При исследовании антиноцицептивного эффекта каждого лекарственного средства животные были разделены на 4 группы по 6 крыс в каждой: 1 группа – контрольная (без введения НПВС); 2 – внутрижелудочное введение НПВС; 3-введение суппозитория НПВС, изготовленных на основе твердого кондитерского жира; 4 – введение суппозитория НПВС, изготовленных на витепсале. Отбор животных в контрольную и экспериментальные группы носил случайный характер.

Введение препаратов НПВС экспериментальным группам проводили за 30 мин до инъекции уксусной кислоты внутрижелудочно с помощью специального зонда или ректально после принудительной дефекации. Анус крыс удерживался закрытым 30 мин после введения суппозитория. Подсчет числа корчей осуществляли спустя 15 мин после инъекции уксусной кислоты у каждого животного в течение 30 мин. Анальгетическую активность препаратов НПВС оценивали по уменьшению количества уксусных корчей у животных в экспериментальных группах по сравнению с контрольной и выражали в процентах.

Статистическую обработку полученных данных проводили с вычислением средних значений, их ошибок, доверительных интервалов среднего результата (с доверительной вероятностью 0,95). Для оценки различий между средними значениями использовали критерий Стьюдента. Величину t-критерия рассчитывали для равночисленных выборок с несущественно различающейся дисперсией. Достоверными считали различия на уровне значимости не менее 5% ($p \leq 0,05$).

Результаты и обсуждение. Результаты изучения анальгетического эффекта НПВС отражены в таблице. Все представленные данные о количестве корчей в экспериментальных группах имели достоверные различия с соответствующим контролем (исследования каждого НПВС отделены временным промежутком).

Данные таблицы свидетельствуют о том, что использованные в эксперименте НПВС при внутрижелудочном введении обладали выраженной анальгетической активностью от 42 до 77%, которая развивалась в течение 75 мин с момента введения лекарственных средств. По антиноцицептивной активности изученные НПВС в указанной дозировке расположились в следующей последовательности: напроксен > анальгин = ортофен > парацетамол.

Ректальное введение НПВС имело свои особенности. Так, болеутоляющее действие суппозитория анальгина независимо от вида основы было менее выражено по сравнению с его внутрижелудочным введением, что, по-видимому, объясняется меньшей скоростью ректального всасывания и особенностями метаболизма данного лекарственного средства.

Введение *perrectum* парацетамола, ортофена и напроксена в виде суппозитория на основе витепсол характеризовалось антиноцицептивной активностью, сравнимой с таковой при внутрижелудочном введении.

Ряд анальгетической активности ректальных препаратов НПВС на витепсале (в указанной дозировке) выглядел следующим образом: напроксен > ортофен > парацетамол \geq анальгин.



Для парацетамола и напроксена установлено, что важным биофармацевтическим фактором, влияющим на их аналгетический эффект при ректальном способе введения, является суппозиторная основа. Суппозитории парацетамола и напроксена, изготовленные на витепсале, имели статистически значимое преимущество (13 и 24% соответственно) в реализации болеутоляющего действия по сравнению с суппозиториями, содержащими в качестве базиса кондитерский жир.

Заключение. Проведено сравнительное изучение аналгетической активности широко используемых НПВС – аналгина, парацетамола, ортофена и напроксена – при внутрижелудочном и ректальном введении на модели «уксуснокислых корчей» у крыс. Для суппозиторий парацетамола, напроксена и ортофена, изготовленных на основе витепсол, установлена антиноцицептивная активность, сравнимая с таковой при внутрижелудочном введении данных лекарственных средств. Показано существенное значение суппозиторной основы для терапевтической эффективности ректальных препаратов парацетамола и напроксена, используемых для купирования болевого синдрома.

Таблица

Результаты изучения аналгетического действия НПВС в зависимости от способа введения и вида суппозиторной основы на модели «уксусных корчей» у крыс

| НПВС | Доза, мг/кг | Группа животных | Количество корчей | Аналгетическая активность, % |
|-------------|-------------|-----------------|-------------------|------------------------------|
| Анальгин | 50 | 1 | 61,00±4,97 | - |
| | | 2 | 23,00±3,45* | 62,29 |
| | | 3 | 39,00±7,80* | 36,06 |
| | | 4 | 43,00±7,74* | 29,51 |
| Парацетамол | 50 | 1 | 63,50±6,05 | - |
| | | 2 | 36,66±5,52* | 42,27 |
| | | 3 | 46,66±7,02*^ | 26,52 |
| | | 4 | 38,33±5,76^ | 39,63 |
| Ортофен | 8 | 1 | 63,50±6,20 | - |
| | | 2 | 25,17±3,77 | 60,36 |
| | | 3 | 23,17±3,47 | 63,51 |
| | | 4 | 25,00±3,75 | 60,63 |
| Напроксен | 25 | 1 | 60,17±6,08 | - |
| | | 2 | 13,66±2,05* | 77,29 |
| | | 3 | 26,00±3,90*^ | 56,79 |
| | | 4 | 11,66±2,34^ | 80,62 |

Примечание. Наличие статистически достоверных различий ($p \leq 0,05$) обозначено: * – для разных способов введения НПВС (группы 2 и 3, 2 и 4); ^ – для суппозиторий НПВС, различающихся основой (группы 3 и 4).

Литература

1. Нестероидные противовоспалительные средства : учеб. пособие по фармакологии для врачей, провизоров, интернов, аспирантов, ординаторов, студентов медицинских и фармацевтических вузов / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, М.В. Корокин и др.; под общ. ред. проф. М.В. Покровского. – Белгород : БелГУ, 2011. – 140 с.
2. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств / под ред. Ю.Д. Игнатова, В.Г. Кукеса, В.И. Мазурова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 256 с.
3. Лекарственная терапия воспалительного процесса: Экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов / Я.А. Сигидин, Г.Я. Шварц, А.П. Арзамасцев, С.С. Либерман. – М. : Медицина, 1988. – 240 с.
4. Козлова, Н.Г. Некоторые особенности создания лекарственных средств в форме суппозиторий / Н.Г. Козлова, Е.Е. Замараева, Л.И. Драник // Фармация. – 1992. – № 6. – С. 80-83.
5. Цагарейшвили, Г.В. Биофармацевтические, фармацевтические и технологические аспекты создания мягких лекарственных форм. Ректальные препараты / Г.В. Цагарейшвили, В.А. Головкин, Т.А. Грошовый. – Тбилиси, 1987. – 96с.
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. – М. : Медицина, 2005. – 458 с.



COMPARATIVE STUDY OF ANALGESIC EFFECT OF NONSTEROID ANTI-INFLAMMATORY SUPPOSITORIES

T.V. ORLOVA¹
T.A. PANKRUSHEVA¹
M.V. POKROVSKY²
M.V. KOROKIN²
S.V. ZHUKOV¹

¹⁾ *Kursk State Medical University*

²⁾ *Belgorod National Research University*

e-mail: tam-orlova@yandex.ru

On the model of chemical irritation by intra-abdominal acetic acid injection to white rats of genesial age the analgesic effect of nonsteroid anti-inflammatory substances has been studied. Metamizole Sodium (50 mg/kg), Paracetamol (50 mg/kg), Diclofenac Sodium (8 mg/kg), Naproxen (25 mg/kg) have been introduced to stomach or rectal. The determined analgesic activity of Paracetamol (39,63%), Diclofenac Sodium (60,63%) and Naproxen (80,62%) suppositories is comparable to oral administration of these substances. The advantage of Witepsol H-15 over Hard Fat in realization of the antinociceptive effect of Paracetamol and Naproxen suppositories has been shown.

Key words: nonsteroid anti-inflammatory substances, suppositories, analgesic activity.