

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.123.49>

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Научная статья

Зацепина Е.Е.^{1,*}

¹ ORCID : 0000-0002-0511-0220;

¹ Пятигорский медико-фармацевтический институт, Пятигорск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (angel_l-11-21[at]mail.ru)

Аннотация

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются лидерами продаж на фармацевтическом рынке. Сложно переоценить их востребованность вследствие мультифакторной эффективности при сочетанном проявлении выраженной болевой чувствительности и процессов воспаления. Исключительность НПВП определяется совокупностью эффектов. Обширный ассортимент НПВП ставит вопрос перед неврологом, терапевтом, клиническим фармакологом о рациональности подбора медикамента с целью проведения эффективной терапии. Обоснованное фармацевтическое информирование по преобладанию той или иной активности у НПВП, ее выраженности, помогает сориентировать медицинский персонал в пользу выбора конкретного лекарства. Был проведен экспериментальный сравнительный анализ по противовоспалительной активности НПВП (кеторолак, диклофенак, кетопрофен, индометацин).

Ключевые слова: воспаление, противовоспалительная активность, экссудация, пролиферация, кеторолак, диклофенак, кетопрофен, индометацин.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF SOME NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

Research article

Zatsepina Y.Y.^{1,*}

¹ ORCID : 0000-0002-0511-0220;

¹ Pjatigorsk medizinisch-pharmazeutisches Institut, Pyatigorsk, Russian Federation

* Corresponding author (angel_l-11-21[at]mail.ru)

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the top-selling drugs on the pharmaceutical market. It is difficult to overestimate their demand due to their multifactorial effectiveness in the combined manifestation of pronounced pain sensitivity and inflammatory processes. The exclusivity of NSAIDs is determined by the combination of effects. The extensive range of NSAIDs raises the question for the neurologist, therapist, and clinical pharmacologist about the rationality of medication selection in order to provide effective therapy. Reasonable pharmaceutical information on the predominance of one or another activity in NSAIDs, its severity, helps to orient medical personnel in favor of a particular drug. Experimental comparative analysis on anti-inflammatory activity of NSAIDs (ketorolac, diclofenac, ketoprofen, indomethacin) was conducted.

Keywords: inflammation, anti-inflammatory activity, exudation, proliferation, ketorolac, diclofenac, ketoprofen, indomethacin.

Введение

Объемы продаж нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в аптечных учреждениях во всем мире, так и в Российской Федерации (РФ) занимают одну из доминирующих позиций [1]. Уникальность терапевтического воздействия объясняется сочетанием нескольких видов активностей (противовоспалительной, анальгезирующей, жаропонижающей, в некоторых случаях и антитромботической). Представленный синергизм воздействия определяет эффективность и востребованность данной группы в качестве противовоспалительных средств, для снижения болевой чувствительности [2]. Подчас выраженное противовоспалительное действие НПВП детерминирует обезболивающее действие, которое проявляет себя более выраженной анальгезией, сопоставимой по силе с группой опиатов [2], [3].

Практику современного клинического фармаколога сложно представить без данной группы. Наиболее частое назначение используется для симптоматической коррекции проявлений ревматологических заболеваний. Около 18 миллионов человек в РФ являются пациентами с различного рода диагнозами данной патологии [4].

НПВП отличает не только востребованность, но гетерогенность по проявлению того или иного эффекта. На данный момент в современной клинической фармакологии используется более двух десятков представителей этой группы. Гетерогенность НПВП заключена в том, что данная фармакологическая группа имеет представителей с различной химической структурой, разнообразен и механизм действия, что опосредованно сказывается как на самом назначении к использованию, так и на прогнозируемом нежелательном побочном действии (переносимость препарата) [5], [7], [8]. Базовый объединяющий механизм действия НПВП – ингибирование группы ферментов циклооксигеназы

(ЦОГ), синтезирующих простаноиды (тромбоксаны, простагландины, простацклины), которые в свою очередь являются патофизиологическими медиаторами воспалительного процесса и отвечают за проявления болевой чувствительности (гипертермия, отек, боль). Классически, с точки зрения клинической фармакологии НПВП удобнее классифицировать следующим образом [5], [8]:

- неизбирательные (неселективные) ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 это традиционные противовоспалительные средства.

- избирательные (селективные) ингибиторы ЦОГ-2. Они так же могут оказывать действие и на ЦОГ-1, но оно выражено незначительно.

- высокоизбирательные (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2, на ЦОГ-1 не оказываются существенного влияния.

Широкомасштабный ассортимент НПВП на фармацевтическом рынке создает сложности клиническому фармакологу в плане формирования назначения с точки зрения рациональности, но такое многообразие НПВП позволяет также найти препарат, максимально персонализированный под определенную группу пациентов. Прогнозируемый терапевтический эффект рассчитывается исходя из многих факторов, но ключевое значение имеют особенности функционирования клиренса пациента (биотрансформация, метаболизм) и активное количество препарата, которое попадет в системное кровяное русло (биодоступность) [9]. Биодоступность в свою очередь зависит от пути введения и лекарственной формы препарата. Профиль безопасности назначения складывается из метаболической биотрансформации препарата, а также его возможном взаимодействии с другими лекарственными средствами в комплексной терапии [5], [9].

Цель исследования: проведение экспериментального сравнительного анализа по противовоспалительной активности НПВП: кеторолак, кетопрофен, диклофенак, индометацин.

Методы и принципы исследования

Протокол исследования соответствовал требованиям: «Об утверждении правил лабораторной практики» и Европейскому стандарту по работе с лабораторными животными.

Дизайн эксперимента:

Модель: «ватная гранулема» («фетровая гранулема»).

Лабораторные животные: 40 крыс, без породы, масса тела 190,0-220,0.

8 особей в каждой экспериментальной группе+ контроль.

Исследуемые вещества:

Кеторолак 6,5мг/кг

Кетопрофен 16,5мг/кг

Диклофенак 16,5мг/кг

Индометацин 12,5 мг/кг

Экспериментальная доза скорректирована с учетом "to convert an animal in mg/kg": 6 [10].

Длительность исследования: 7 суток

Вспомогательные вещества:

Спирт медицинский, раствор 70% (обработка швов)

Хлоралгидрат, раствор из расчета 300 мг на кг массы тела (наркоз)

Методология:

Под наркозом депилировалась спинная шерсть лабораторных животных с последующим прорезом дермы и подкожно-жировой клетчатки. В полученную каверну вводилась стерильная, высушенная ватная сфера (шарик 15 мг). Далее рана зашивалась, животные после проведения оперативного вмешательства были разделены на экспериментальные группы и группу «контроль». Исследуемые вещества поступали в организм лабораторных животных принудительно через зондирование, каждый день в одно и то же время (10.00 утра). Группа «контроль» получала эквивалент объема воды.

По истечении экспериментального исследования ватная сфера, высланная молодой соединительной тканью (гранулятом) извлекалась, взвешивалась до константного веса.

Обработка полученных данных: Statistica 6.0. for Windows с учетом среднеквадратичного колебания, методология основана на распределении Стьюдента (Т- критерий) и U test Mann-Whitney. Представлены средним интервалом (M+m).

Таблица 1 - Воздействия на фазу экссудации и пролиферации исследуемых веществ у лабораторных животных (M+m; n=8)

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.123.49.1>

Исследуемые вещества	Вес гранулята		Фаза экссудации, мг	Фаза пролиферации, мг
	До высушивания, мг	После высушивания, мг		
Кеторолак	208,6±17,5*	41,5±12,7	167,1±8,2*	26,5±8,8*
Кетопрофен	204,9±7,9*	42,8±9,1*	162,1±5,2*	27,8±3,9*
Диклофенак	200,7±14,2	42,6±8,6	158,1±5,8*	27,6±4,7*
Индометацин	196,3±11,2	38,4±7,1*	157,9±1,7*	23,4±5,2*

Контроль	398,9±9,4	87,3±12,8	311,6±9,9	80,4±8,7
----------	-----------	-----------	-----------	----------

Примечание: * - $p < 0,05$ (сравнение с группой «контроль»)

Результаты и обсуждение

Экссудативную фазу статистически значимо подавляли все исследуемые вещества. Отчетливо выраженный антифлаогенный эффект проявился у индометацина и диклофенака в 2 раза более выражен (по отношению к контролю). Предположительно механизм связан с выраженным аффинитетом к ингибированию ЦОГ -1 и ЦОГ-2. Опосредовано, подавляется чувствительность рецепторов к воспалительным медиаторам. Помимо этого диклофенак частично влияет на баланс интерлейкинов, (снижает интерлейкина-6 и повышает интерлейкин-10), уменьшается выброс свободнорадикальных факторов кислорода, это помогает локализовать процесс воспаления и снизить выход экссудата в полости и ткани [7], [8]. Кеторолак и кетопрофен показали примерно схожий противоэкссудативный эффект, в 1,9 раза преобладающий в сравнении с контролем.

Завершающий этап воспалительного процесса, независимо от этиологии, направлен на реставрацию функциональной способности поврежденной структуры [3], [8]. Сохранить максимальную функциональность возможно при препятствовании разрастанию фиброзно-гранулярных компонентов (антипролиферативное действие). В пролиферативную фазу достоверное отмечено снижение образования фиброзно-гранулярных компонентов по отношению к группе «контроль» у всех исследуемых веществ: антипролиферативный эффект, который наиболее выражен у индометацина в 3,4 раза и кеторолака 3,0 раза, у кетопрофена и диклофенака в 2,96 раза (по отношению к контролю).

Заключение

Опираясь на статистические данные продаж, наиболее назначаемые НПВП это традиционные, неизбирательные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2: ибупрофен, кеторолак, диклофенак, кетопрофен, индометацин [1]. Для рационального подбора НПВП с максимальным терапевтическим действием значение имеет принципиальная оценка особенностей препарата и состояние организма пациента. Данное исследование подчеркнуло, что индометацин и диклофенак наиболее очевидно снимают проявление экссудации, а наиболее выраженным антипролиферативным эффектом, обладают индометацин и кеторолак.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Барскова В.Г. Что нам дает изучение статистики продаж нестероидных противовоспалительных препаратов в Российской Федерации? / В.Г. Барскова // Современная ревматология. – 2011. – № 3. – С. 68–72.
2. Гайдукова И.З. Эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов / И.З. Гайдукова, В.И. Мазуров // Журнал неврологии и психиатрии. – 2019. – Т. 119. – № 5. – С. 134-140.
3. Дубиков А.И. Нестероидные противовоспалительные препараты: возвращаясь к основам / А.И. Дубиков // Медицинский совет. – 2008. – № 5-6. – С. 61-65.
4. Балабанова Р.М. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. / Р.М. Балабанова, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2015 – №53 (2). – С. 120–124.
5. Пасечников В.Д. Механизмы защиты слизистой оболочки желудка и NO-высвобождающие нестероидные противовоспалительные препараты / В.Д. Пасечников // Consilium Medicum. – 2013. – №9. – С. 76–80.
6. Шварц Г.Я. Фармакогенетические особенности метаболизма современных НПВП и риск гастротоксических осложнений / Г.Я. Шварц // Лекарственные средства: прикладная фармакология и персонализированная фармакотерапия. – 2010. – №1(1). – С. 65-70.
7. Чичасова Н.В. Проблема оценки эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов / Н.В. Чичасова // Современная ревматология. – 2016. – №2. – С. 83-88.
8. Прохорович Е.А. Нестероидные противовоспалительные препараты – собрание клонов или содружество ярких индивидуальностей? Взгляд клинического фармаколога / Е.А. Прохорович // РМЖ. – 2020. – №6. – С. 2-9.
9. Стуров Н.В. Клинико-фармакологическая характеристика НПВС для врача общей практики / Н.В. Стуров, В.И. Кузнецов // Земский врач. – 2011. – № 1. – С. 11-14.
10. Лесная О.А. Нестероидные противовоспалительные препараты: более 30 лет на пике актуальности / О.А. Лесная // Трудный пациент. – 2018. – №11. – С. 45-49.
11. Каратеев А.Е. Ошибки и проблемы при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов / А.Е. Каратеев // РМЖ. – 2008. – №10(375). – С. 650–659.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Barskova V.G. Chto nam daet izuchenie statistiki prodazh nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov v Rossijskoj Federacii? [What does studying the statistics of sales of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the Russian Federation give us?] / V.G. Barskova // *Sovremennaja revmatologija* [Modern rheumatology]. – 2011. – № 3. – P. 68–72. [in Russian]
2. Gajdukova I.Z. Jeffektivnost' nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov [Effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs] / I.Z. Gajdukova, V.I. Mazurov // *Zhurnal nevrologii i psihiatrii* [Journal of Neurology and Psychiatry]. – 2019. – Vol. 119. – № 5. – P. 134-140. [in Russian]
3. Dubikov A.I. Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty: vozvrashhajas' k osnovam [Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: Getting back to Basics] / A.I. Dubikov // *Medicinskij sovet* [Medical Advice]. – 2008. – № 5-6. – P. 61-65. [in Russian]
4. Balabanova R.M. Rasprostranennost' revmaticheskikh zabolevanij v Rossii v 2012–2013 gg. [Prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012-2013] / R.M. Balabanova, Sh.F. Jerdes // *Nauchno-prakticheskaja revmatologija* [Scientific and practical rheumatology]. – 2015 – №53 (2). – P. 120–124. [in Russian]
5. Pasechnikov V.D. Mehanizmy zashhity slizistoj obolochki zheludka i NO-vysvobozhdajushhie nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty [Mechanisms of protection of the gastric mucosa and NO-releasing nonsteroidal anti-inflammatory drugs] / V.D. Pasechnikov // *Consilium Medicum*. – 2013. – №9. – P. 76–80. [in Russian]
6. Shvarc G.Ja. Farmakogeneticheskie osobennosti metabolizma sovremennyh NPVP i risk gastrotoksicheskikh oslozhenij [Pharmacogenetic features of the metabolism of modern NSAIDs and the risk of gastrotoxic complications] / G.Ja. Shvarc // *Lekarstvennye sredstva: prikladnaja farmakologija i personalizirovannaja farmakoterapija* [Medicines: applied pharmacology and personalized pharmacotherapy]. – 2010. – №1(1). – P 65-70. [in Russian]
7. Chichasova N.V. Problema ocenki jeffektivnosti i bezopasnosti nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov [The problem of evaluating the effectiveness and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs] / N.V. Chichasova // *Sovremennaja revmatologija* [Modern rheumatology]. – 2016. – №2. – P. 83-88. [in Russian]
8. Prohorovich E.A. Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty – sobranie klonov ili sodruzhestvo jarkih individual'nostej? Vzgljad klinicheskogo farmakologa [Nonsteroidal anti-inflammatory drugs - a collection of clones or a community of bright individuals? The view of a clinical pharmacologist] / E.A. Prohorovich // *RMZh* [RMJ]. – 2020. – №6. – P. 2-9. [in Russian]
9. Sturov N.V. Kliniko-farmakologicheskaja harakteristika NPVS dlja vracha obshhej praktiki [Clinical and pharmacological characteristics of NSAIDs for a general practitioner] / N.V. Sturov, V.I. Kuznecov // *Zemskij vrach* [Zemsky doctor]. – 2011. – № 1. –P. 11-14. [in Russian]
10. Lesnaja O.A. Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty: bolee 30 let na pike aktual'nosti [Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: more than 30 years at the peak of relevance] / O.A. Lesnaja // *Trudnyj pacient* [Difficult patient]. -2018. – №11. – P. 45-49. [in Russian]
11. Karateev A.E. Oshibki i problemy pri ispol'zovanii nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov [Oshibki i problemy pri ispol'zovanii nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov] / A.E. Karateev // *RMZh* [RMJ]. – 2008. – №10(375). – P. 650–659. [in Russian]