

ВИВЧЕННЯ МІСЦЕВО АНЕСТЕЗУЮЧОЇ/АНАЛГЕТИЧНОЇ ДІЇ РЕКТАЛЬНОГО КРЕМУ КОМБІНОВАНОГО СКЛАДУ

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м. Київ)

²Національний фармацевтичний університет (м. Харків)

faizullin.alexandr@gmail.com

Робота є фрагментом НДР «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів», № державної реєстрації 0114U000956.

Вступ. У структурі колопроктологічної патології, анальна тріщина посідає третє місце, поступаючись за поширеністю лише геморою і коліту. Частота виникнення анальної тріщини (АТ) становить 20-23 випадки на 1000 дорослого населення, і більше третини хворих припадає на людей працездатного віку. Клінічно АТ виявляються двома основними симптомами – біль та кровотеча, при цьому суб'єктивно саме біль становить найбільшу проблему для хворого. Крім того, больовий синдром відіграє певну, хоч і не визначальну, роль в якості тригерного фактору, що обумовлює стійке підвищення тону внутрішнього анального сфінктеру – ключового механізму хронізації АТ. Отже, усунення больового синдрому є одним з пріоритетних завдань при лікуванні АТ. З цієї метою застосовуються місцеві анестетики [5,7].

Для вирішення проблеми ефективності консервативного лікування актуальною є розробка препаратів, які мають широкий спектр терапевтичної дії і здатні чинити комплексний вплив на ключові механізми хронізації АТ та її головні клінічні прояви. Нажаль, на вітчизняному ринку зовсім відсутні препарати комплексної дії, а більшість існуючих засобів чинять виключно симптоматичну дію. Зазначене свідчить про актуальність розробки комплексних препаратів для місцевого лікування АТ.

Мета роботи – вивчення місцевої анестезуючої дії ректального крему комбінованого складу (РККС) на моделі спонтанної та індукованої больової реакції у щурів.

Об'єкт і методи дослідження. Досліджуваний засіб РККС був розроблений колективом співробітників НДІ монокристалів НАН України під керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора Ляпунова М.О. В якості активних компонентів РККС містить дилтіазем, лідокаїн та метилурацил, і пропонується для лікування АТ.

В якості препарату порівняння була використана монокомпонентна ректальна мазь (РМЛ), що містить лідокаїн в еквівалентній кількості та має повністю ідентичну мазеву основу. Зразки РМЛ були надані для проведення дослідження розробником РККС.

Дослідження проведено на 30 білих нелінійних щурах-самцях. Поставлено дві серії дослідів відповідно на моделі спонтанної та запальної гіпералгезії. Оцінку місцевої анестезуючої дії препаратів в умовах

спонтанної та індукованої больових реакцій здійснювали за порогом больової чутливості (ПБЧ), який визначали з використанням алгезиметру Plantar test Ugo Basile 7370 (2002) при фокусуванні інфрачервоного променя на підшовну частину стопи щурів [1]. Вихідне значення ПБЧ визначали у всіх щурів, що далі були рандомізовані за групами. У першій серії дослідів (спонтанна гіпералгезія) тварини були розділені на дві групи: тваринам першої групи на шкіру на плантарну поверхню задньої кінцівки наносили РККС, другої – РМЛ. РККС та препарат порівняння наносили за допомогою скляної очної палички. Експозицію препаратів (впродовж 150 с) здійснювали за умов м'якої (ручної) фіксації тварин у горизонтальному положенні у повітрі, не допускаючи торкання кінцівок будь-якої поверхні. Тривалість та швидкість розвитку анестезуючої дії РККС та РМЛ визначали за динамікою змін ПБЧ, який визначали через 5, 30, 60, 120, 180, 240 та 300 хв. після нанесення препаратів і ушкодження підшовної частини кінцівки.

Запальну гіпералгезію відтворювали шляхом субплантарного введення 2% водного розчину формаліну в об'ємі 0,1 мл [2]. Тварини у цій серії дослідів були розділені на три групи: контрольна патологія (неліковані тварини) та тварини, яким через 10 хв. після введення формаліну на уражену кінцівку наносили РККС та РМЛ, так само як це описано на моделі спонтанної гіпералгезії.

Місцево анестезуюча (аналгетична) дія РККС та РМЛ на моделі запальної гіпералгезії оцінювалася так само за показником ПБЧ під час розвитку найвиразнішої больової реакції впродовж періоду від 20 до 30 хв. після введення формаліну. Аналгетична активність (АА), розраховувалася за наступною формулою:

$$AA = \frac{ПБЧ_д - ПБЧ_к}{ПБЧ_к} \times 100;$$

де ПБЧ_д – ПБЧ у тварин дослідної групи;
ПБЧ_к – ПБЧ у тварин контрольної групи.

Тривалість та швидкість розвитку анестезуючої дії РККС та РМЛ на моделі запальної гіпералгезії визначали також за динамікою змін ПБЧ через 30, 60, 120, 240 та 300 хв. після ураження формаліном [4].

Усі маніпуляції з тваринами проводилися відповідно до положень «Директиви Європейського союзу 2010/63/EU про захист тварин, які використовуються для наукових цілей» [6].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою методів параметричної статистики

(Т-критерій Ст'юдента), нормальність розподілу оцінювали за критерієм Shapiro-Wilk (W) [3].

Результати досліджень та їх обговорення. На моделі спонтанної гіпералгезії встановлено, що ПБЧ у інтактних щурів становив $12,04 \pm 0,005$ (табл. 1).

Зареєструвати ПБЧ за таких умов було неможливо, що і відтермінувало зазначену реєстрацію.

Дані, які наведені у **таблиці 2** свідчать, що через 30 хв. після введення формаліну ПБЧ у щурів групи контрольної патології знижувався на 71,6% відносно

Таблиця 1.

Вивчення місцево анестезуючої дії РККС і РМЛ на моделі спонтанної гіпералгезії у щурів

Показник	Термін спостереження, хв.							
	Вих.	5	30	60	120	180	240	300
РМЛ								
ПБЧ, с (n=6)	12,04±0,005 (n=30)	16,2±1,6*	15,64±0,8*	15,17±0,6*	14,57±0,9*	15,15±1,1*	14,27±0,7*	14,9±0,9*
% до вих. значення		+32	+28	+26	+21	+24	+18	+22
РККС								
ПБЧ, с (n=6)	12,04±0,005 (n=30)	16,7±0,9*	15,51±0,8*	16,3±0,3*	15,0±0,9*	15,1±0,6*	14,45±1,4	15,4±0,9*
% до вих. значення		+37	+27	+33	+23	+24	+18,5	+26

Примітка. 1. * – відмінність достовірна відносно вихідного значення, $p < 0,05$; 2. n – кількість тварин у групі.

Досить висока анальгезуюча (місцево анестезуюча) дія виявлялася вже через 5 хв. після нанесення РККС та РМЛ на плантарну поверхню задньої лівої кінцівки у щурів, ПБЧ при цьому збільшувався на 37% та 32% відповідно. Порівняльний аналіз значень ПБЧ у тварин засвідчив, що РККС та РМЛ були еквівалентними за анальгезуючою (місцево анестезуючою) дією. Ефект РККС та РМЛ був значущим

вихідного значення ($12,04 \pm 0,005$ с), через 60 хв. – на 52,5%. Впродовж наступних термінів спостереження ПБЧ зростав, але залишався нижчим за вихідне значення.

На фоні застосування РМЛ відмічалася суттєве підвищення ПБЧ (на 67,3%) вже через 30 хв. після введення формаліну (20 хв. після нанесення мазі). У тварин, яких лікували РМЛ ПБЧ був суттєво вищим впродовж усіх інших термінів спостереження – на (19-118) % порівняно з тваринами контрольної групи. Отже, РМЛ властива тривала анальгезуюча дія – понад 5 год.

Таблиця 2.

Вивчення анальгезуючої активності РККС і РМЛ на моделі запальної гіпералгезії

Показник	Термін спостереження, хв.					
	30	60	120	180	240	300
Контрольна патологія						
ПБЧ, с	$3,42 \pm 0,5$	$5,72 \pm 1,1$	$5,70 \pm 0,9$	$9,10 \pm 0,0$	$10,2 \pm 0,5$	$10,5 \pm 1,3$
% до вих. значення	-71,6	-52,5	-52,7	-24	-15,3	-12,8
РМЛ						
ПБЧ, с	$5,72 \pm 1,2^*$	$6,77 \pm 0,9$	$8,8 \pm 0,7^*$	$18,62 \pm 2,4^*$	$15,9 \pm 1,4$	$22,94 \pm 2,3^*$
АА, %	68	19	55	105	56	118
РККС						
ПБЧ, с	$6,55 \pm 0,7^*$	$6,80 \pm 0,9$	$9,0 \pm 0,9^*$	$16,94 \pm 2,8^*$	$15,5 \pm 2,2$	$21,82 \pm 2,3^*$
АА, %	92	19	58	87	52	108

Примітка. * – відмінність достовірна відносно значення у тварин групи контрольної групи, $p < 0,05$.

– (18-33) % відносно вихідного значення ПБЧ і проявлявся впродовж усіх термінів спостереження та утримувався тривалий час – понад 5 год. Аналогічні результати було зареєстровано для РККС та РМЛ за показником швидкості розвитку анестезуючої дії.

Подальше дослідження місцево анестезуючої дії РККС та РМЛ проводили на моделі запальної гіпералгезії. Відразу після введення 2% розчину формаліну піддослідні тварини утримували уражену кінцівку у «підвішеному» стані, не притуляючи до поверхні, де знаходилися (під скляним ковпаком установки для виміру ПБЧ), піджимаючи її до тулуба (живота).

Отримані результати дозволили визначити АА досліджуваного та референтного препаратів, що також наведена в **таблиці 2**. Даний показник свідчить про більш високу знеболюючу активність у РККС порівняно до РМЛ у перші 30 хв. після індукції гіпералгезії формаліном. Таким чином, новий препарат у лікарській формі ректальний крем комбінованого складу за ефективністю як місцево анестезуючий засіб, фактично, не відрізняється від референтного препарату – монокомпонентної ректальної мазі з лідокіном ні за силою, ні за тривалістю, ні за швидкістю розвитку місцево анестезуючої дії як за умов спонтанної гіпералгезії, так і за гіпералгезії, індукованої формаліном.

Висновки

1. РККС виявляє суттєву та тривалу (понад 5 год.) анестезуючу дію з нетривалим латентним (прихованим) періодом (3-5 хв.) за умов спонтанної та індукованої формаліном гіпералгезії у білих щурів.

2. РККС не відрізняється від референтного препарату як за силою, так і за тривалістю й швидкістю розвитку місцевої анестезуючої дії за умов спонтанної та індукованої формаліном гіпералгезії.

Перспективи подальших досліджень.

Проведені дослідження довели, що інші активні компоненти, які містить РККС, не спотворюють ефект лідокаїну та не впливають на виразність і динаміку місцевої анестезуючої дії. Ці дані можуть слугувати експериментальним обґрунтуванням складу РККС та свідчать про доцільність його подальшого дослідження.

Література

1. Bondarenko D.A. In vivo modeli dlya izucheniya anal'geticheskoy aktivnosti / D.A. Bondarenko, I.A. Dyachenko, D.I. Skobtsov, A.N. Murashev // Biomeditsina. – 2011. – № 2. – S. 84-94.
2. Pavlovsky V.I. Anal'geticheskie i protivovospalitel'nyie svoystva novykh 3-alkoksi-1,2-digidro-3n-1,4-benzdiazepin-2-onov / V.I. Pavlovsky, T.A. Kabanova, E.I. Khalimova, S.A. Andronati // Visnyk Odes'koho natsional'noho universytetu. Khimiya. – 2013. – Vol. 18, Issue 3 (47). – S. 28-37.
3. Rebrova O. Statysticheskyi analiz medytynskykh dannkh. Prymenenye paketa prykladnykh prohramm STATISTICA / O. Rebrova. – Moscow: Mediasfera, 2006. – 312 s.
4. Khabriev R.U. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv / R.U. Khabriev. – Moskva: Meditsina, 2005. – 832 s.
5. Clinical Practice Guideline for the Management of Anal Fissures / D.B. Stewart Sr. [et al.] // Diseases of the Colon & Rectum. – 2017. – Vol. 60, № 1. – P. 7-14.
6. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Official Journal of the European Union. – 2010. – № L276. – P. 33-79.
7. Schlichtemeier S. Anal fissure / S. Schlichtemeier, A. Engel // Australian Prescriber. – 2016. – Vol. 1, № 39. – P. 14-17.

ВИВЧЕННЯ МІСЦЕВО АНЕСТЕЗУЮЧОЇ/АНАЛГЕТИЧНОЇ ДІЇ РЕКТАЛЬНОГО КОМБІНОВАНОГО СКЛАДУ

Зайченко Г. В., Стахорська М. О., Файзуллін О. В.

Резюме. На моделях спонтанної та індукованої гіпералгезії у щурів проведено вивчення місцевої анестезуючої дії ректального крему комбінованого складу. Встановлено, що ректальний крем комбінованого складу виявляє виразну анестезуючу активність. Швидкість розвитку анестезуючої дії становить до 5 хв., а тривалість – понад 5 год. Крім того, встановлено, що досліджуваний засіб не відрізняється від референтного препарату ani за силою, ani за тривалістю та швидкістю розвитку місцевої анестезуючої дії. Результати проведених досліджень можуть слугувати експериментальним обґрунтуванням складу ректального крему комбінованого складу та свідчать про доцільність його подальшого дослідження.

Ключові слова: хронічна анальна тріщина, ректальний крем, місцево анестезуюча дія.

ИЗУЧЕНИЕ МЕСТНО АНЕСТЕЗИРУЮЩЕГО/АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ РЕКТАЛЬНОГО КРЕМА КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА

Зайченко Г. В., Стахорская М. А., Файзуллин А. В.

Резюме. На моделях спонтанной и индуцированной гипералгезии у крыс проведено изучение местного анестезирующего действия ректального крема комбинированного состава. Установлено, что ректальный крем комбинированного состава проявляет выраженную анестезирующую активность. Скорость наступления анестезирующего действия составляет до 5 минут, а продолжительность – более 5 часов. Кроме того, установлено, что исследуемое средство не отличается от референтного препарата ни по силе, ни по продолжительности и скорости развития местного анестезирующего действия.

Ключевые слова: хроническая анальная трещина, ректальный крем, местно анестезирующее действие.

STUDY OF TOPICAL ANESTHETIC/ANALGESIC ACTION OF COMBINED RECTAL CREAM

Zaychenko G. V., Stakhorskaya M. A., Faizullin A. V.

Abstract. Objective – study of topical anaesthetic action of combined rectal cream under spontaneous and inflammatory hyperalgesia models in rats.

Object and methods. The investigated drug contains as active components diltiazem, lidocaine and methyluracil, and is proposed for the treatment of anal fissures. As a reference drug, a monocomponent rectal ointment containing lidocaine in an equivalent amount and having an identical ointment base was used.

Topical anaesthetic action of investigated drugs under spontaneous and induced pain reactions was estimated on the pain threshold. Pain threshold was determined using the algometer Plantar test Ugo Basile 7370 (2002) when the infrared ray was focused on a foot of rats. Inflammatory hyperalgesia was caused by subplantation of a 2% aqueous solution of phormalin in a volume of 0.1 ml.

Results. It has been established that under spontaneous hyperalgesia hyperalgesia models, the combined rectal cream shows a pronounced analgesic (topical anaesthetic) activity.

A high anaesthetic effect was detected after 5 minutes after application of combined rectal cream and mono-component rectal ointment containing lidocaine to the hind limb in rats, while the pain threshold increased by 37% and 32% respectively. A comparative analysis of the values of pain threshold showed that the combined rectal cream and monocomponent rectal ointment containing lidocaine were equivalent to analgesic (topical anaesthetic) action. Similar results were recorded by the rate of development of anesthetic effect.

Further research of the topical anaesthetic effect of combined rectal cream and monocomponent rectal ointment containing lidocaine was carried out under the model of inflammatory hyperalgesia.

It was established that in the application of combined rectal cream, after 30 minutes after administration of formalin (20 minutes after application of cream), pain threshold increased by 91.5% and remained significantly higher (by 19-118%) compared with animals in the control group.

Monocomponent rectal ointment containing lidocaine also significantly increased pain threshold (by 67.3%) in 30 minutes after the introduction of formalin (20 minutes after application of the ointment). In animals treated with monocomponent rectal ointment containing lidocaine, pain threshold was significantly higher for all other observation periods – by 19-118% compared to control animals. Consequently, monocomponent rectal ointment containing lidocaine has a long analgesic effect – more than 5 years.

Thus, the combined rectal cream is characterized by a significant long-lasting analgesic (topical anaesthetic) effect – more than 5 hours. By analgesic activity, the combined rectal cream has some advantage over a monocomponent rectal ointment containing lidocaine within the first 30 minutes after the induction of hyperalgesia with formalin.

In addition, under spontaneous and inflammatory hyperalgesia models, it is established that a combined rectal cream does not actually differ from a reference drug – a monocomponent rectal ointment containing lidocaine, neither in strength nor in duration and in the rate of onset of topical anesthetic action.

Conclusions. The results of the carried out researches can serve as an experimental substantiation of the composition of the investigated agent and testify to the expediency of its further study.

Keywords: chronic anal fissure, rectal cream, topical anesthetic action.

Рецензент – проф. Дев'яткіна Т. О.

Стаття надійшла 04.11.2017 року

DOI 10.29254/2077-4214-2017-4-3-141-136-144

УДК: 616.233-002-036.12-06-022:615.33

Івчук В. В., Ковальчук Т. А., Левіна О. В.

ЧУТЛИВІСТЬ МІКРОБНОЇ ФЛОРИ РЕСПІРАТОРНОГО ТРАКТУ ДО АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ПРОФЕСІЙНОЇ ЕТІОЛОГІЇ ДУ «Український науково-дослідний інститут промислової медицини» МОЗ України (м. Кривий Ріг)

ivchukv@yahoo.com

Роботу виконано згідно з планом науково-дослідної роботи ДУ «Український науково-дослідний інститут промислової медицини» у рамках держбюджетної теми: «Розробка сучасних науково обґрунтованих методів діагностики, лікування та профілактики пневмоконіозу у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень у працівників гірничорудної промисловості України» (№ державної реєстрації 0114U002695).

Вступ. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є розповсюдженим захворюванням, котре можна запобігти та лікувати, яке характеризується персистуючими респіраторними симптомами та обмеженням швидкості повітряного потоку, що виникають внаслідок аномалій дихальних

шляхів та/або альвеол, як правило, викликаних значним впливом шкідливих часток або газів [12].

Зараз ХОЗЛ займає четверте місце в структурі причин смертності у світі. Однак у найближчий час прогнозують подальший ріст як розповсюдженості, так і смертності від цієї хвороби. У відповідності з прогностичними даними, до 2020 року ХОЗЛ буде займати п'яте місце за композитним показником DALY (Disability-Adjusted Life Years) серед всіх захворювань у світі, після ішемічної хвороби серця [1].

Характерною рисою перебігу ХОЗЛ є розвиток загострень. Однією з основних причин загострення ХОЗЛ може бути мікробна інфекція, яка, за даними наукової літератури, зумовлює близько 80% випадків усіх загострень [6,8]. Питання застосування ан-