

ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И УЛУЧШЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРОФИЛЯ БЕЗОПАСНОСТИ: НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И КОМБИНАЦИИ ДИКЛОФЕНАКА

Боль — одна из наиболее распространенных причин обращения пациента за медицинской помощью. Боль, возникающую в связи с поражением структур опорно-двигательного аппарата, в течение жизни отмечают примерно 20–45% населения в мире, причем болевой синдром чаще — у женщин и лиц старшего возраста. Хронический характер болевого синдрома большинства ревматических заболеваний обусловлен развитием воспаления в синовиальной оболочке суставов из-за гиперпродукции большого количества медиаторов воспаления, модуляцией функции иммунокомпетентных клеток и их пролиферацией, деструктивным действием протеаз. Болевой синдром неизбежно сопутствует воспалению в суставе, хотя его интенсивность не всегда коррелирует с выраженностью воспаления [1].

Высокое социально-экономическое значение, которое, безусловно, принадлежит болевому синдрому, является стимулом для проведения большого количества научных исследований, направленных как на исследование механизмов возникновения и хронизации болевого синдрома, так и на поиск новых лекарственных средств, способных эффективно купировать острый и хронический болевой синдром. Тем не менее, прогресс в отношении разработки принципиально новых лекарственных средств для купирования болевого синдрома в последние годы не дает ощутимых результатов, оставаясь достаточно медленным. Последним заметным событием в сфере разработки препаратов для купирования болевого синдрома стало открытие в 90-х годах XX в. циклооксигеназа (ЦОГ)-селективности и, соответственно, создание нового класса препаратов — ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов) [2].

Таким образом, отсутствие достаточного прогресса в сфере разработки инновационных лекарственных средств для купирования болевого синдрома привело к закономерному повышению интереса к созданию новых лекарственных средств на базе уже существующих. Значительные возможности в этом контексте дает работа в таких направлениях, как разработка более эффективных механизмов доставки (форм введения) существующих действующих веществ, создание комбинированных препаратов на основе уже существующих анальгетиков различных классов, хорошо зарекомендовавших себя в ходе длительного опыта применения, создания комбинаций анальгетиков с другими препаратами, способными минимизировать выраженность/частоту развития нежелательных явлений при применении последних, а также раскрытия

анальгезирующих свойств лекарственных средств, разработанных с другими целями [3]. Использование таких подходов позволяет значительно расширить арсенал лекарственных средств, доступных специалистам здравоохранения, когда речь идет об эффективном купировании болевого синдрома.

Одним из препаратов, обладающих выраженными анальгезирующими свойствами и приемлемым профилем безопасности, к которому в последнее время проявляют большой интерес исследователи по всему миру, является препарат класса нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) — диклофенак — лекарственное средство с огромным опытом применения, механизмы анальгетического и противовоспалительного действия, которого достаточно хорошо изучены, что позволяет рекомендовать его при широком спектре различных патологических состояний, связанных с наличием болевого синдрома и воспаления. Открытый в 1971 г. диклофенак — производное фенилуксусной кислоты (2-[2,6-дихлоранилино]фенилуксусная кислота) — сегодня является признанным золотым стандартом в ревматологии [4]. Он обладает обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим эффектом. Среди наиболее эффективных НПВП диклофенак характеризуется хорошим сочетанием выраженного противовоспалительного и болеутоляющего действия с приемлемой переносимостью.

Анальгезирующий эффект диклофенака обусловлен прежде всего ингибированием активности ЦОГ — фермента, регулирующего превращение арахидоновой кислоты в простагландины, которые являются медиаторами воспаления, задействованы в формировании болевого синдрома и повышении температуры тела. ЦОГ имеет две изоформы, отличающиеся по ряду параметров, в частности по локализации в тканях, функциональной роли. ЦОГ-1 (конститутивная) присутствует в различных количествах практически во всех тканях и регулирует образование физиологических простагландинов. ЦОГ-2 в норме практически не определяется, но ее уровень возрастает в десятки и сотни раз при развитии воспалительного процесса. Диклофенак ингибирует оба изофермента ЦОГ, в большей степени — ЦОГ-2.

Диклофенак выпускают в различных лекарственных формах — таблетированной обычной и пролонгированной, инъекционной, суппозиториях, а также для локальной терапии — в форме мазей, трансдермальных пластырей, кремов или гелей. Необходимо отметить, что биодоступность диклофенака при пер-

оральном введении достигает 50%, при локальном — 6%, что диктует необходимость 3–4-кратного нанесения препарата на болезненную область [4].

Разнообразие лекарственных форм диклофенака уже на данном этапе дает широкие возможности, с одной стороны, по индивидуализации назначаемой терапии, а с другой — позволяет сочетать комбинации пероральных, инъекционных и локальных форм. При этом активно разрабатываются новые механизмы доставки этого лекарственного средства, а также его комбинации с другими препаратами или веществами, призванными оптимизировать его фармакокинетические и фармакотерапевтические характеристики. Сегодня этому вопросу посвящено множество доклинических и клинических исследований, проведенных в последние годы, что свидетельствует об актуальности и перспективности применения данного лекарственного средства. Далее будут рассмотрены различные новые лекарственные формы диклофенака, механизмы его доставки и комбинации с другими препаратами или молекулами, модифицирующими его свойства.

ИНТРААРТИКУЛЯРНОЕ ВВЕДЕНИЕ ДИКЛОФЕНАКА

Использование полимерных носителей для разработки новых систем доставки препаратов и создания, таким образом, инновационных лекарственных форм получило широкое распространение в силу того, что эти вещества, как правило, подлежат биодеградации в организме и обладают биологической совместимостью. Одним из вариантов таких новых систем доставки с использованием микрочастиц являются микросферы. В них можно помещать различные препараты, добившись, таким образом, контролируемой скорости высвобождения действующего вещества. В настоящее время активно исследуется возможность заключения диклофенака в такие микросферы. Так, в ходе исследования, проведенного М. Типсау и коллегами [5], были разработаны микросферы, на основе полимера природного происхождения — белка альбумина, который подлежит биодеградации в организме. В эти микросферы помещали диклофенак натрия. Данный носитель был разработан с целью внутрисуставного введения препарата для увеличения продолжительности присутствия в тканях коленного сустава эффективной концентрации действующего вещества. Полученные микросферы с диклофенаком оценивали по следующим показателям: размер частиц, предел текучести, эффективность инкапсуляции, морфологические особенности поверхности, кроме того *in vitro* были изучены характеристики высвобождения действующего вещества. В результате были отобраны два типа микросфер с целью исследования их *in vivo*. Далее в эксперименте на животных на модели FCA/овальбумин-индуцированного артрита коленного сустава проводили внутрисуставные инъекции микросфер с диклофенаком. По итогам 30 дней терапии получены оптимистические предварительные результаты. Позднее эти же ученые провели аналогичное исследование, в котором при создании

микросфер с диклофенаком использовали другой полимер — PLGA (Poly (lactide-co-glycolide)) [6]. Он также подлежит биодеградации, а его свойства активно изучают в течение последних 20 лет, особенно в качестве носителя для различных систем доставки. Однако, к сожалению, применение данной лекарственной формы, как показано в исследовании *in vivo*, не дало желательного результата. Так, не отмечено статистически достоверной разницы между группой, получавшей диклофенак в микросферах, и контрольной группой.

В другом более позднем исследовании изучали возможность сочетанного применения диклофенака и дексаметазона в форме липосом [7]. Известно, что часто в терапии при остеоартрозе применяют НПВП для перорального приема (например диклофенак) и глюкокортикоиды в форме внутрисуставных инъекций (например дексаметазон). Однако в свободной форме применение этих двух препаратов может быть связано с различными побочными эффектами. С целью уменьшения вероятности развития указанных реакций исследователями разработана липосомальная форма диклофенака и дексаметазона (по отдельности и в комбинации) для внутрисуставных инъекций. В ходе исследования были использованы биоадгезивные липосомы, несущие на своей поверхности гиалуронан или коллаген в качестве заякоренного на поверхности лиганда. Каждое действующее вещество по отдельности и в комбинации показало высокую эффективность инкапсуляции (>80%), а применение липосом позволило обеспечить медленное высвобождение действующих веществ — период полураспада липосом составил 1–3 сут в наиболее способствующих распаду условиях. Также с применением методов RIA и иммуноблотинга показано, что инкапсулированные действующие вещества сохранили свою биологическую активность: диклофенак — ингибировал активность ЦОГ, а дексаметазон — ее экспрессию. На следующем этапе в эксперименте на животных полученные лекарственные формы вводили внутрисуставно, что позволило уменьшить выраженность воспалительного процесса при остеоартрозе коленного сустава на 17-й день терапии. При этом применение липосом, покрытых гиалуронаном, показало лучшие результаты по сравнению с липосомами, покрытыми коллагеном. Наибольшую эффективность в ходе данного исследования продемонстрировали липосомы, содержащие оба действующие вещества и покрытые гиалуронаном, применение одной дозы которых позволяло уменьшить выраженность воспалительного процесса на 12,9% по сравнению с началом исследования. Полученные результаты демонстрируют перспективность дальнейших исследований в данном направлении.

ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ДИКЛОФЕНАКА

В другом исследовании диклофенак заключили в желатиновые магнитные микросферы, предназначенные для внутриаартериальных инъекций с последующей их локализацией с помощью внешнего

магнита [8]. Желатиновые магнитные микросферы с диклофенаком были получены путем эмульгирования/кросс-линкинг-метода. В ходе исследования изучали следующие показатели: нагрузка действующим веществом; содержание магнитного вещества; распределение по размерам; получены данные оптической микроскопии, сканирующей электронной микроскопии, инфракрасной Фурье-спектроскопии, дифференциальной сканирующей калориметрии, дифракции рентгеновских лучей. С помощью газовой хроматографии показано, что микросферы не содержат глутаровый альдегид. Кроме того, в условиях *in vitro* изучен процесс высвобождения действующего вещества из данных микросфер. Далее в эксперименте на животных показано, насколько эффективно происходит процесс ориентации магнитных микросфер под действием внешнего магнита, а также терапевтическая эффективность такой лекарственной формы диклофенака. Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о том, что использование микросфер позволяет достичь продолжительности высвобождения действующего вещества 24–30 дней и более. При этом при внутриаартериальном введении микросфер 77,7% введенной дозы препарата выявлено в тканях органа-мишени, что демонстрирует высокую эффективность процесса ориентации. Кроме того, применение микросфер с диклофенаком позволило уменьшить выраженность припухлости суставов. Позже эта же группа ученых с целью повышения эффективности указанных желатиновых магнитных микросфер с диклофенаком изучила особенности их применения при внутрисуставном введении [9]. Согласно полученным результатам, при внутрисуставном введении желатиновых магнитных микросфер с диклофенаком в суставе отмечался уровень 81,2 и 43,7% действующего вещества в форме микросфер через 1 и 7 дней после введения, что свидетельствует о хорошей эффективности данной лекарственной формы диклофенака.

ВНУТРИМЫШЕЧНОЕ ВВЕДЕНИЕ ДИКЛОФЕНАКА

При внутримышечном введении анальгезирующий эффект препарата наступает через 15–30 мин. По этой причине инъекционные формы диклофенака хорошо подходят для купирования острой боли. Как правило, назначают 1 инъекцию в сутки. Одной из современных инъекционных форм диклофенака является его комбинация с лидокаином. При этом добавление лидокаина потенцирует лучшую всасываемость диклофенака и уменьшает выраженность боли после инъекции. Объем раствора 2 мл способствует снижению риска развития абсцесса и повреждения мягких тканей. Комбинированное действие диклофенака и лидокаина обеспечивает быстрое начало действия и подходит для купирования острой боли [10].

В открытом рандомизированном клиническом исследовании изучены показатели профиля безопасности комбинации диклофенака и лидокаи-

на для внутримышечного введения [10], в котором участвовали 37 пациентов пожилого возраста с синдромом хронической боли. Средний возраст пациентов составил 68,7 года. Диклофенак в сочетании с лидокаином (препарат ОЛФЕН™-75) назначали по 75 мг внутримышечно 1 раз в сутки для купирования хронической боли в течение 5–7 дней с переходом на другие формы этого препарата. Степень выраженности болевого синдрома определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Пациенты в зависимости от диагностированного у них поражения опорно-двигательного аппарата были распределены на три группы: 54,5% — с остеоартрозом и хроническим подагрическим артритом, 9,1% — с фибромиалгией и посттравматической болью; 6,1% — с ревматоидным артритом. У всех пациентов отмечали наличие сопутствующих заболеваний. Согласно полученным результатам исследования, применение комбинации диклофенака и лидокаина позволило уменьшить выраженность болевого синдрома. Так, в общей популяции пациентов, участвовавших в исследовании, показатель ВАШ снизился с $6,0 \pm 0,2$ до начала терапии до $2,4 \pm 0,5$ — по завершении терапии ($p < 0,001$). При этом в 43,6% случаев отмечено значительное улучшение состояния пациента и в 56,4% — улучшение. Случаев неэффективности препарата не наблюдали.

Таким образом, разработка и применение диклофенака в различных лекарственных формах и комбинациях является перспективным направлением исследований и может стать основой для повышения эффективности и улучшения показателей профиля безопасности проводимой терапии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чичасова Н.В. (2003) Лечение хронического болевого синдрома в ревматологии. Ревматология, 1: 3.
2. Насонов Е.Л. (2001) Современное учение о селективных ингибиторах ЦОГ-2: новые аспекты применения мелоксикама (мовалиса). Науч.-практ. ревматология, 1.
3. Gan T.J. (2010) Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. Curr. Med. Res. Opin., 26(7): 1715–1731.
4. Шостаков Н.А., Хоменко В.В., Рябкова А.А. и др. (2003) Диклофенак и его различные формы в лечении ревматических заболеваний. РМЖ, 11(23): 1324–1326.
5. Tuncay M., Calis S., Kas H.S. et al. (2000) *In vitro* and *in vivo* evaluation of diclofenac sodium loaded albumin microspheres. J. Microencapsul., 17: 145–155.
6. Tuncay M., Calis S., Kas H.S. et al. (2000) Diclofenac sodium incorporated PLGA (50:50) microspheres: formulation considerations and *in vitro/in vivo* evaluation. Int. J. Pharm., 195: 179–188.
7. Elron-Gross I., Glucksam Y., Margalit R. (2009) Liposomal dexamethasone-diclofenac combinations for local osteoarthritis treatment. Int. J. Pharm., 376: 84–91.
8. Saravanan M., Anbu J., Maharajan G. et al. (2008) Targeted delivery of diclofenac sodium via gelatin magnetic microspheres formulated for intra-arterial administration. J. Drug Target., 16(5): 366–378.
9. Saravanan M., Bhaskar K., Maharajan G. et al. (2011) Development of gelatin microspheres loaded with diclofenac sodium for intra-articular administration. J. Drug Target., 19: 96–103.
10. Машкунова О.В., Нораева М.Г. (2013) Оценка безопасности применения комбинированной формы диклофенака у геронтологических пациентов с синдромом хронической боли. Трудный пациент, 12: 30–32.