

# 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, модулирующей 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 микрокапсул 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 ( $\geq 80\%$ ), 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. Шостах 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., Ногаева М.Г. (2013) Оценка безопасности применения комбинированной формы диклофенака у геронтологических пациентов с синдромом хронической боли. Трудный пациент, 12: 30–32.