



Г.П. Лисянська, В.В. Гладішев, І.Л. Кечин

## ПРО ПЕРСПЕКТИВНІСТЬ РЕКТАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЕНАЛАПРИЛУ МАЛЕАТУ В ТЕРАПІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** інгібітори АПФ, еналаприл, ректальне застосування.

**Ключевые слова:** ингибиторы АПФ, эналаприл, ректальное применение.

**Key words:** ACE inhibitors, enalapril, rectal route.

Висвітлено сучасні аспекти застосування еналаприлу малеату у клінічній практиці. Наведено обґрунтування розробки нових лікарських форм з еналаприлом для ректального введення.

Освещены современные аспекты применения эналаприла малеата в клинической практике. Приведено обоснование разработки новых лекарственных форм с эналаприла малеатом для ректального применения.

Modern aspects of administration of enalapril are covered. Advantages of rectal application of enalapril are presented.

У сучасній медицині залишається досить актуальною проблема ефективної та безпечної терапії серцево-судинних захворювань, серед яких однією з найбільш поширених є артеріальна гіпертензія. На сьогоднішній день у клінічній практиці провідною групою антигіпертензивних засобів є інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту.

**МЕТОЮ ДОСЛІДЖЕННЯ** є обґрунтування доцільності розробки нових сучасних лікарських засобів з еналаприлу малеатом.

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) – група препаратів, дія яких обумовлюється конкурентним стримуванням ангіотензинперетворюючого ферменту АПФ, що активує перетворення ангіотензину I в ангіотензин II – потужний судиннозвужуючий агент. При цьому опосередковано знижується активність симпатичної нервової системи, синтез альдостерону та вазопресину та збільшується концентрація брадикініну, що характеризується судиннорозширюючою дією [1].

Завдяки позитивним фармакодинамічним ефектам та, зазвичай, хорошій переносимості ІАПФ є офіційно рекомендованим класом препаратів першого вибору при наступних серцево-судинних патологіях: хронічна серцева недостатність, асимптоматична дисфункція лівого шлуночка, діастолічна серцева недостатність, гострий інфаркт міокарда для пацієнтів без артеріальної гіпотонії та з високим серцево-судинним ризиком (36 годин після розвитку інфаркту міокарда), артеріальна гіпертензія (особливо із супутнім цукровим діабетом) [1].

Серед ІАПФ найбільшу кількість показань до застосування має еналаприлу малеат – один з найпоширеніших представників класу ІАПФ. За фармакокінетичними показниками еналаприл є проліками. Після всмоктування у системний кровообіг у печінці еналаприл деестерифікується з утворенням активного метаболіту еналаприлату, який, загалом, і виявляє пригнічуючу дію на АПФ. Але після детальних досліджень фармакокінетичних параметрів еналаприлату було встановлено, що всмоктування цієї речовини у кишечнику складає лише 10%, у той час як для еналаприлу цей показник становив 40-60% [2,3]. Цим фактом пояснюється застосування проліків (еналаприлу малеату) в якості діючої речовини у лікарських формах для перорального прийому. Період напіввиведення для еналаприлу складає 11 годин, максимальна концентрація ена-

лаприлату у крові досягається через 3-4 години. [2]

Випускається еналаприл, переважно, у таблетованій формі. Але проводяться розробки складу та застосування суспензії з еналаприлу малеатом для педіатричної практики при лікуванні артеріальної гіпертензії у дітей та трансдермальної системи з еналаприлу малеатом для дорослих. [4,5].

Таким чином спектр лікарських форм з еналаприлом досить вузький та не враховує потреби всіх можливих категорій хворих із серцево-судинними патологіями. Пероральний прийом ліків може бути утрудненим у пацієнтів з обструктивними захворюваннями стравоходу та шлунку та при хронічній серцевій недостатності, що характеризується застійними явищами у шлунку та тонкому кишечнику [6]. Останні призводять до зменшення перистальтики шлунково-кишкового тракту та підвищення експозиції препарату в агресивному кислому середовищі шлунку. При цьому знижується швидкість всмоктування та підвищується можливість передчасного гідролізу еналаприлу з утворенням еналаприлату до потрапляння у системний кровообіг. Таким чином, розробка антигіпертонічних композицій з альтернативним шляхом введення є перспективним напрямком у сучасній фармацевтичній галузі.

Одним з альтернативних пероральному прийому є ректальний шлях введення ліків. При цьому досягається прискорення всмоктування активної речовини та збільшення швидкості настання ефекту, що пов'язано з безпосереднім потраплянням препарату у системний кровообіг. А також спостерігається пролонгування дії еналаприлу завдяки частковому перетворенню в активну речовину (1/3 усієї дози, яка все одно підлягає первинному метаболізму у печінці) та зв'язуванню більшої частини препарату з білками плазми. [7] Завдяки поступовому вивільненню еналаприлу з депо у крові спостерігається пролонгування ефекту, а також з'являється можливість зниження дози препарату в лікарській формі, що, в свою чергу, дозволяє досягти зменшення проявів побічних реакцій та собівартості засобу.

### ВИСНОВКИ

Розробка нових сучасних лікарських форм з еналаприлу малеатом є перспективним напрямком у галузі фармацевтичної науки та практики. Застосування антигіпертензивного засобу ректальним шляхом дозволить знизити дозу та кратність прийомів препарату, зменшити прояви побічних

реакцій та забезпечити доступним препаратом вітчизняних лікарів та серцево-судинних пацієнтів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Желнов В.В., Комарова И.С., Петровская Н.В. Ингибиторы АПФ в клинической практике // РМЖ. – 2007. – №15. – С. 1135-1141.
2. Толыгина С.Н. Эналаприл в лечении артериальной гипертензии // РМЖ. 2008. – №4. – С. 222-226.
3. Patchett A.A. The chemistry of enalapril // Br. J. clin. Pharmacol. – 1984. – №18. – P. 2015-2075.
4. Rippley R.K., Connors J., Boyle J., Bradstreet T.E., Hand E., Man-Wai-lo, Murphy M.G. Pharmacokinetic assessment of an oral enalapril suspension for use in children // Biopharmaceutics & Drug

Disposition. – 2000. – Vol. 21, №9. – P. 339-344.

5. Aquil M., Bharva, Chlowdhary I., Sultana Y., Talegaonkar S., Ahmad F.J., Ali M.M. Transdermal therapeutic system of enalapril maleate using piperidine as penetration enhancer // Current Drug Delivery. – 2008. – №5. – P. 148-152.

6. Лисянська Г.П. Виготовлення супозиторіїв з еналаприлом в умовах аптеки / Лисянська Г.П., Кечин І.Л., Гладышев В.В. // Інформ. лист МОЗ України. – вип. 18 з пробл. «Фармація». – №147– 2007. – 4 с.

7. Візир В.А., Кечин І.Л. Ефективність монотерапії артеріальної гіпертензії еналаприлом у новій лікарській формі // Клінічна фармація. – 2006. – №1. – С. 13-16.

#### Відомості про авторів:

Лисянська Ганна Петрівна, асистент кафедри технології ліків ЗДМУ.

Гладышев Віталій Валентинович, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри технології ліків ЗДМУ.

Кечин Ігор Леонідович, кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішніх захворювань 1 ЗДМУ.

#### Адреса для листування:

69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26, ЗДМУ, кафедра технології ліків. Тел.: 8-061-224-69-23.

УДК 54.02:661.122:579.873.15

Тлиг Мабрук, В.В. Гладышев

### РАЗРАБОТКА ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЙ ТЕХНОЛОГИИ РАСТВОРА НАТРИЯ ГИПОХЛОРИТА ДЛЯ ИНФУЗИЙ И МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ ЕГО КАЧЕСТВА

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключові слова:** натрію гіпохлорит, інфузійний розчин, екстемпоральна технологія, внутріаптечний контроль якості.

**Ключевые слова:** натрия гипохлорит, инфузионный раствор, экстемпоральная технология, внутриаптечный контроль качества.

**Key words:** sodium hypochlorite, an infusional solution, ex-temporal technology, intrachemist's quality assurance.

З урахуванням особливостей виготовлення й застосування інфузійних розчинів, що містять термолабільні діючі речовини розроблено зручну технологію екстемпорального виробництва 0,06%-го інфузійного розчину натрію гіпохлориту по 200 мл, 400 мл у флаконах під умовним найменуванням «Реодез» в умовах аптек. Запропоновано методи внутріаптечного контролю якості 0,06%-го інфузійного розчину натрію гіпохлориту, що відповідають вимогам, пропонованим Міністерством охорони здоров'я України до стандартизації стерильних і асептичних лікарських засобів, виготовлених в умовах аптек. Реалізація виробництва розробленого препарату буде сприяти розширенню можливостей спеціалізованих медичних установ у плані надання ефективної й доступної для основного населення України фармакотерапевтичної допомоги.

С учетом особенностей изготовления и применения инфузионных растворов, содержащих термолабильные действующие вещества разработана удобная технология экстемпорального производства 0,06%-го инфузионного раствора натрия гипохлорита по 200 мл, 400 мл во флаконах под условным наименованием «Реодез» в условиях аптек. Предложены методы внутриаптечного контроля качества 0,06%-го инфузионного раствора натрия гипохлорита, соответствующие требованиям, предъявляемым Министерством здравоохранения Украины к стандартизации стерильных и асептических лекарственных средств, изготовленных в условиях аптек. Реализация производства разработанного препарата будет способствовать расширению возможностей специализированных медицинских учреждений в плане оказания эффективной и доступной для основного населения Украины фармакотерапевтической помощи.

In view of features of manufacturing and application of the infusional solutions containing thermolabile operating substances the convenient technology of ex-temporal manufacture of 0,06 %-s' infusional solutions of sodium hypochlorite on 200 ml, 400 ml in vials under a code name «Reodez» in conditions of drugstores is developed. Methods of intrachemist's quality assurance of 0,06 %-s' infusional solutions of sodium hypochlorite, corresponding are offered to the demands shown by Ministry of Health of Ukraine to standardization of sterile and aseptic products, the drugstores made in conditions. Realization of manufacture of the developed preparation will promote expansion of opportunities of specialized medical institutions by way of rendering Ukraine effective and accessible to the basic population pharmacotherapeutic to the help.

В настоящее время сепсис является одной из наиболее сложных и недостаточно изученных проблем современной медицины. И хотя данное патологическое состояние встречается в клинической практике врачей различных специальностей, оно наиболее актуально для отделений интенсивной терапии и реанимации и является одним из основных разновидностей интоксикаций организма человека. В мире ежегодно диагностируется около 1,5 млн. случаев сепсиса, причем только в одной стране – Соединенных Штатах Америки – у 750 000 пациентов [1].

С позиций доказательной медицины самый высокий уровень в интенсивной терапии сепсиса и септического шока принадлежит адекватной антибактериальной и дезинтоксикационной терапии, ранней респираторной поддержке, нутритивной под-

держке, использованию инфузионных и вазоактивных лекарственных средств [2, 3, 4].

Фармакотерапевтический арсенал практической медицины в данном направлении ограничен буквально несколькими препаратами. Это аналог препарата «Гемодез» - «Неогемодез, его гомолог «Полидез» и растворы, содержащие компоненты цикла трикарбоновых кислот – «Мафусол» и «Реамберин». Применению производных «Гемодеза» препятствуют имеют целый спектр негативных проявлений, присущих их «прародителю» [5], что и привело к запрету производства и применения гемодеза сперва в Украине с 1999 года, а затем с 2005 г. и в Российской Федерации [6]. Мафусол не зарегистрирован в Украине. Главным недостатком реамберина, кроме его импортного