

ЗАВИСИМОСТЬ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СУППОЗИТОРИЕВ С АСПИРИНОМ КАРДИО И КУРАНТИЛОМ ОТ ВЫБОРА ОСНОВЫ

Степанова Э.Ф., Глижова Т.Н.

ГОУ ВПО Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Пятигорск

Подробная информация об авторах размещена на сайте «Учёные России» - <http://www.famous-scientists.ru>

Проведенные биофармацевтические исследования *in vitro* в отношении выбора оптимальной суппозиторной основы для композиции состава: ацетилсалициловой кислоты 325 мг, дипиридамола 25 мг свидетельствуют о целесообразности использования для этих целей предложенных основ.

Лидирующее положение в общей структуре заболеваемости и смертности во всём мире уже несколько десятилетий занимают сердечно-сосудистые заболевания. По данным ВОЗ, продолжительность жизни людей в развитых странах на 50% определяется наличием заболеваний органов кровообращения, поэтому вопрос их профилактики является одним из важнейших в современной медицине. Ацетилсалициловая кислота уже на протяжении многих лет продолжает оставаться золотым стандартом профилактики осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у больных групп повышенного риска. Ключевую роль в их развитии играет тромбоз. Антитромботическая терапия оказала серьёзное воздействие на здоровье миллионов людей во всём мире, которые принимают средство этой группы для снижения риска развития или вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Применение таких препаратов для большинства пациентов становится пожизненным, поэтому к их эффективности и безопасности необходимо предъявлять самые высокие требования, ведь от этого зависят жизни пациентов.

Ацетилсалициловая кислота (АСК) является на протяжении многих лет общеизвестным антиагрегантом. Механизм её действия в этом направлении достаточно изучен, её антиагрегантный эффект не является дозозависимым и наблюдается в диапазоне 30-1500 мг. После приёма внутрь ацетилсалициловая кислота мета-

болизируется с образованием основного активного метаболита – салициловой кислоты. Всасывание ацетилсалициловой и салициловой кислот из ЖКТ происходит быстро и полностью после приёма внутрь и зависит от лекарственной формы. Благодаря кислотоустойчивой кишечнорастворимой оболочке Аспирина Кардио, активная субстанция высвобождается не в желудке, а в щелочной среде тонкого кишечника. Поэтому всасывание ацетилсалициловой кислоты в кишечнорастворимой оболочке происходит на 3-6 часов позже по сравнению с приёмом обычной формы ацетилсалициловой кислоты. Степень связывания с белками плазмы крови зависит от концентрации и составляет в среднем для ацетилсалициловой кислоты 49-70 %, для салициловой – 66-98%. Ацетилсалициловая кислота на 50% метаболизируется при первом прохождении через печень. Антиагрегантный эффект сохраняется в течение 7 суток после однократного приёма (больше выражен у мужчин, чем у женщин). Снижает летальность и риск развития инфаркта миокарда при нестабильной стенокардии. Эффективен при первичной профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы, особенно инфаркта миокарда у мужчин старше 40 лет, и при вторичной профилактике инфаркта миокарда. В суточной дозе 6 г и более подавляется синтез протромбина в печени и увеличивает протромбиновое время. Повышает фибринолитическую активность плазмы и снижает

концентрацию витамин К-зависимых факторов свёртывания (II, VII, IX, X). Таким образом, эффективность и диапазон действия АСК в этом качестве очевиден. [1,2]

Однако длительное применение этого лекарственного средства вызывает ряд серьёзных побочных явлений – в частности и, прежде всего, ulcerогенный эффект.

Поэтому, при проведении терапии АСК следует исключить группу пациентов с язвой желудка и двенадцатиперстной кишки, а также уделять пристальное внимание больным с жалобами на болезненность в области желудка, а также с нарушением функции печени или почек. Во время продолжительного приёма препарата необходим регулярный гематологический контроль.

Такие ощутимые ограничения для лекарственного средства столь значимой направленности действия, и такого распространённого и востребованного, конечно, не могли не вызвать необходимости в поисках возможности по совершенствованию данного препарата. Эти поиски касались комбинации АСК с другими лекарственными средствами разнонаправленного действия, которые будут способствовать уменьшению нежелательных побочных реакций и потенцировать действие друг друга.

В этом направлении успешно работала кафедра фармакологии и фармдела ФУВ ВГМА им.Н.Н.Бурденко.

Им удалось предложить и обосновать композицию АСК с дипиридамом (курантилом), которая по мнению авторов способна потенцировать эффект, хотя всех перечисленных явлений не снимает. [5]

Курантил – торговое название препарата, содержащего дипиридамом (производное пиридина). Препарат улучшает микроциркуляцию за счёт угнетения адгезии и агрегации тромбоцитов, улучшает коронарный кровоток за счёт понижения сопротивления коронарных артерий на уровне мелких ветвей, артериол; понижает АД, улучшает мозговой кровоток, является индуктором интерферона, повышает неспецифическую противовирусную резистентность к вирусным инфекциям. Так

что это весьма разносторонний и эффективный лекарственный препарат. [3,4]

В настоящее время оба этих лекарственных препарата существуют в достаточно оправдавших себя лекарственных формах – таблетках, покрытых оболочкой, в т.ч. аспирин-кардио – энтеросоглиблиная форма оболочки, курантил в виде драже и также таблеток, покрытых оболочкой. Настоящие лекарственные формы достаточно стабильны, имеют отработанную технологию, но с точки зрения многочисленных побочных эффектов далеки от совершенства. Предложенное сочетание, исследованное на уровне комбинации субстанций фармакологами, оказалось эффективным и перспективным при длительном использовании композиции для профилактической терапии тромбозов, эмболий, наблюдаемых при ИБС и инсультах. Сохраняющиеся при этом побочные эффекты, связанные с ухудшением состояния ЖКТ, могут быть снижены за счёт выбора оптимальной лекарственной формы, которая в «биографии» любого лекарственного средства и различных композиций лекарственных средств, играет ведущую роль. [5,6]

Одной из перспективных лекарственных форм сегодняшнего дня являются ректальные суппозитории, преимущество которых перед другими современными лекарственными формами очевидно. [8,9,10]

Для рассматриваемой нами композиции – это возможность всасывания, в толстом кишечнике минуя печень, возможность снижения одноразовой дозы, отсутствие воздействия ферментов и благоприятное состояние ЖКТ, характерное для ректального пути введения лекарственных веществ. Возможность назначения в виде суппозитория различных лекарственных средств, в том числе сильнодействующих, т.к. суппозитории – лекарственная форма дозированная.

В настоящее время ассортимент суппозитория достаточно широк: они используются для лечения урогенитальных инфекций, при грибковых заболеваниях, поскольку и в том и в другом случаях, обеспечиваются минимальные побочные эффекты как используемых для этих целей

антибиотиков и пробиотиков, так и антимикотических средств.

В настоящее время отлично зарекомендовали себя такие известные лекарственные препараты, как «Осарцид», «Осарбон», «Антикан», «Гемапрост», «Прополис», «Тамбукан» и др. [7,12,13] Популярны отдельные иммуномодулирующие средства, представленные в виде суппозиториев, например «Кипферон», однако, суппозиториев, обеспечивающих кардиотоническое действие не так много: существуют свечи с дигоксином. В отношении кардио-аспирина попытки введения его в суппозитории уже были известны, в т.ч. они касались лекарственных форм аптечного изготовления.

Достаточно много исследований в настоящее время посвящено роли фармацевтических факторов в создании данной лекарственной формы: одним из фармацевтических факторов, определяющих терапевтическую эффективность суппозиториев, являются вспомогательные вещества. Среди основ большое распространение получают гидрогенизаты жирных масел, которые в сочетании с поверхностно-активными веществами обеспечивают не только необходимые для суппозиториев структурно-механические свойства, но и достаточно высокую скорость, и степень высвобождения лекарственных веществ. В качестве основ для суппозиториев используют масло какао, гидрогенизированные жиры и их сплавы, желатиноглицериновые гели, сплавы полиэтиленоксидов с различными молекулярными массами и другие основы, разрешённые к медицинскому применению. Учитывая значимость этого фактора, для эффективности лекарственной формы нами были проведены предварительные биофармацевтические исследования по выбору оптимальной основы для суппозиториев комбинированного состава: ацетилсалициловой кислоты 325 мг, дипиридамола 25 мг.

Экспериментально доказана существенная зависимость скорости всасывания лекарственных веществ от вида осно-

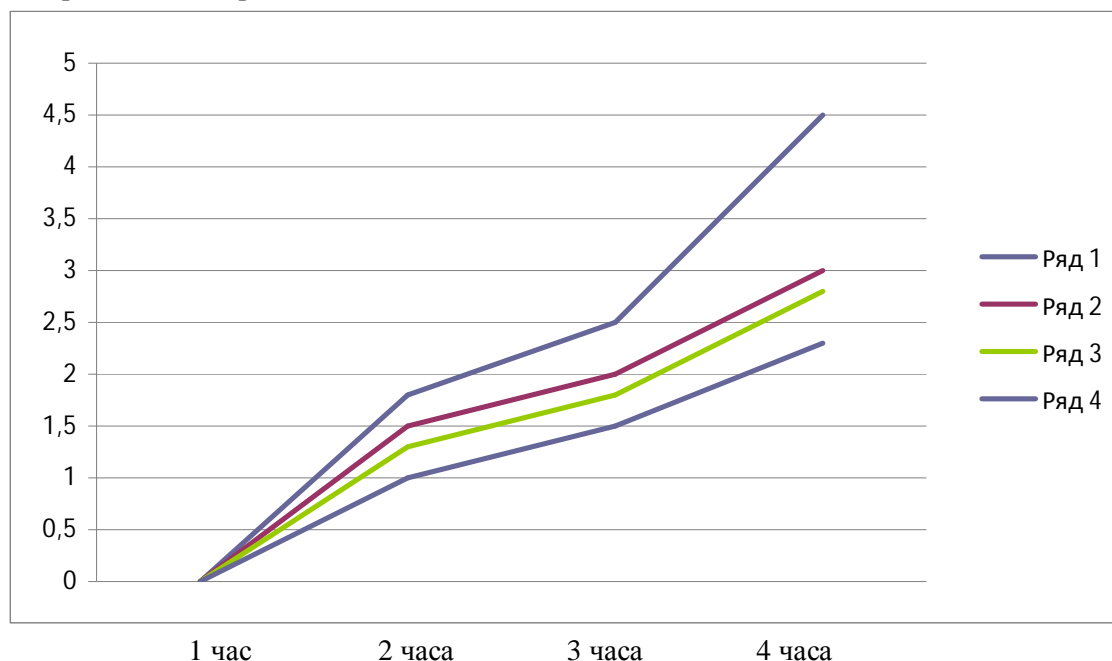
вы. С этой целью нами были использованы основы ПЭГ 1500 и ПЭГ 400, сплав масла какао, пальмовое масло, твёрдый жир и аэросил; масло какао, пальмовое масло, парафин, аэросил; основа SUPPOCIRE: CS2X и аэросил. При этом нами была доказана зависимость скорости высвобождения лекарственных веществ от вида основы.

Эксперимент проводили традиционно: в качестве среды использовали желатиновый гель с реактивом-индикатором: раствором хлорида железа 1 %. После взаимного контакта действующих веществ желатиновой массы наблюдали окрашенные зоны диаметр которых представлен на рисунке (ряд 1 - ПЭГ 1500 – 80% и ПЭГ 400 – 20 %; ряд 2 – сплав: масла какао 50%, пальмовое масло 39%, твёрдый жир 10% и аэросил 1%; ряд 3 - масло какао 50%, пальмовое масло 39%, парафин 10%, аэросил 1%; ряд 4 - SUPPOCIRE CS2X 97%, аэросил 1%, Т2 2%).

Скорость высвобождения ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола из предложенных основ.

Анализируя полученные результаты можно заключить, что оптимальные результаты в плане высвобождения обеспечивает основа ПЭГ 1500 и ПЭГ 400, и в то же время основы сплав масла какао, пальмовое масло, твёрдый жир и аэросил; масло какао, пальмовое масло, парафин, аэросил; основа SUPPOCIRE: CS2X и аэросил также проявили хорошие потенциальные возможности, особенно в случае положительных реологических показателей, т.е. проведенные биофармацевтические исследования *in vitro* в отношении выбора оптимальной суппозиторной основы для композиции состава: ацетилсалициловой кислоты 325 мг, дипиридамола 25 мг свидетельствуют о целесообразности использования для этих целей основы ПЭГ 1500 и ПЭГ 400, а также основы сплав масла какао, пальмовое масло, твёрдый жир и аэросил; масло какао, пальмовое масло, парафин, аэросил; основа SUPPOCIRE: CS2X и аэросил.

Рис. 1. Зависимость терапевтической эффективности суппозитории с аспирином кардио и курантилом от выбора основы. Скорость высвобождения ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола из предложенных основ.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Регистр лекарственных средств. М., 1994. С. 246-247.
2. Vidal. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. 2001. М. 1236с.
3. Гуревич К.Г. Клиническое применение дипиридамола. // Вопросы биологической медицины и фармации. 2003., № 3. С. 3-4.
4. Туребаев М.Н. Влияние курантила на гемостаз и реологические свойства крови при хронической ИБС. // Современная медицина. 1981, № 11. С.94-96.
5. Ивасенко И.Н. Влияние совместного ведение аспирина и дипиридамола в сыворотке крови мышей. // Бюл. экспериментальной биологии и медицины, 2005, № 7. С. 28-30.
6. Головин В.А. Лекарственные средства для ректального введения / В.А. Головин, Л.Л. Пешехонтова, Е.Н. Лукаш // Врачебное дело. 1984. № 11. С.7-11.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2 т. – 14-е изд. перераб. и доп./ М.Д. Машковский – М: Новая волна, 2000., т.2. С.366-386.
8. Ортофен (суппозитории) – новая отечественная лекарственная форма препарата в лечении заболеваний сосудов. // Л.С. Киценко, Е.Я. Парпес, Т.Б. Иванова и др. // Человек и лекарство: Тез. докл. 4 Росс. нац. конгр. 8-12 апр. 1997 г. – М. 1997. С.61.
9. Коваленко Т.А. Изучение биологической доступности лизазида из суппозиторииев. // Человек и лекарство: Тез. докл. 3 Росс. нац. конгр. М., 1996, С.26-27.
10. Козлова Н.Г. Некоторые особенности создания лекарственных средств в форме суппозиторииев/ Н.Г. Козлова, Е.Е. Замараева, Л.И. Драник // Фармация. 1992 – т. 41., № 6. С.80-83.
11. Анкирская А.С. Микроэкология влагалища и профилактика акушерской патологии/ А.С. Анкирская // Гинекология. 1999 – т.1., № 3. С.80-82.
12. Барене И.А. Разработка ректальной формы производного 1,4 дигидронитидина сердечно-сосудистого действия/ И.А. Барене, И.Н. Константинова, В.Т. Микожан // Актуальн. вопросы фармацевтической жизни и практики: Тез. докл. в 2 ч. – Ч.1., Курск, 1991. С.136-137.
13. Биофармацевтическая характеристика сульфадимизина и сульфомоно-

моксина в суппозиториях/ Д.Р.Халифаев, А.И. Тенцова, М.Л. Езерский, В.М. Печеников// Фармация. 1985 - № 4. С.13-16.

/К.С.Гузев, В.М. Грецкий, И.Я. Конь, Л.М. Якушкина// Фармация – 1992, № 4. С.25-29.

14. Выбор носителей для суппозитория с 13 цис-ретиноевой кислотой

DEPENDENCY OF CARDIO ASPIRIN AND CURANTYL SUPPOSITORIES' THERAPEUTIC EFFECTIVENESS ON BASE CHOICE

Stepanova E.F., Glizhova T.N.

Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Pyatigorsk

The conducted biopharmaceutical researches in vitro concerning a choice optimum suppositorii bases for a structure composition: acetylsalicylic acids of 325 mg, dipyridamole 25 mg testify to expediency of use for these purposes of the offered bases.