



Порівняльна фармакодинаміка каптоприлу при інтраназальному й ентеральному шляхах уведення при неускладнених гіпертензивних кризах на амбулаторному етапі лікування

І. Л. Кечин^{ID A,B,C}, В. В. Гладішев^{ID *D,F}, І. О. Пухальська^{ID E}

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Неускладнені гіпертензивні кризи (ГК) без гострого або прогресивного ураження органів-мішеней становлять потенційну загрозу життю хворого, потребують швидкого зниження артеріального тиску (АТ) протягом кількох годин або доби в амбулаторних умовах. Чинний протокол терапії цієї патології недосконалий, оскільки не пропонує лікарю первинної ланки чіткої та зрозумілої інформації щодо призначення ефективних і комплаєнтних лікарських засобів. Використання в таких випадках назального транспорту антигіпертензивних активних фармацевтичних інгредієнтів у відповідних лікарських формах дає можливість забезпечення їхнього швидкого доставлення у кров'яне русло та периваскулярні структури головного мозку. На підставі попереднього досвіду, враховуючи результати біофармацевтичних досліджень фармакодинаміки та фармакокінетики каптоприлу, в Запорізькому державному медичному університеті розробили та впровадили у практику інноваційну лікарську форму каптоприлу для трансмукозного застосування – 2,5 % інтраназальний гель із контрольованим вивільненням субстанції каптоприлу.

Мета роботи – дослідження фармакодинаміки гелю-каптоприлу у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) із неускладненими гіпертензивними кризами.

Матеріали та методи. Обстежили 58 амбулаторних хворих на АГ II стадії з неускладненими кардіальними ГК. Група дослідження – 30 хворих віком від 38 до 69 років (середній вік – $52,60 \pm 5,03$ року) з середньою тривалістю захворювання $11,50 \pm 2,72$ року, які отримували інтраназально в обидва носові ходи аплікації по 0,5 мл гелю з каптоприлом 2,5 % за допомогою шприца з дозатором. Група порівняння – 28 хворих на АГ II стадії з неускладненими кардіальними ГК віком від 37 до 65 років, тривалість АГ – $10,80 \pm 2,63$ року, які отримували каптоприл в еквівалентній дозі перорально. Референтний препарат – каптоприл у таблетках із вмістом 0,025 г активної фармацевтичної субстанції. У динаміці лікування визначали показники офісного АТ і частоти серцевих скорочень (ЧСС) у кризовому стані через 60, 120, 240 хв після застосування каптоприлу. У зв'язку з асиметричністю розподілу варіант застосували метод непараметричної статистики – парний критерій Вілкоксона.

Результати. Встановили суттєву редукцію систолічного та діастолічного АТ через годину після інтраназальної аплікації гелю на 19,9 % і 23,8 % відповідно, а після застосування каптоприлу в таблетках систолічний (САТ) і діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск мали тільки тенденцію до зменшення – на 8,8 % і 11,6 % відповідно. Через 2 години після застосування гелю САТ і ДАТ додатково знизилися на 23,5 % та 23,5 % відповідно, досягнувши рівня, що рекомендований провідними кардіологами України. Після перорального застосування таблеток каптоприлу САТ знизився на 13 %, ДАТ і ЧСС показали тільки тенденцію до редукції. Через 4 години після застосування гелю з каптоприлом спостерігали поступове підвищення САТ, рівень ДАТ зберігався майже на тому самому рівні. Після аплікації гелю-каптоприлу ЧСС у динаміці лікування залишалася без змін за наявності тенденції до прискорення в перший час і знизилася на 4 годину на 12,4 %.

Висновки. Здійснили рандомізоване відкрите контрольоване дослідження фармакодинаміки назальної форми каптоприлу у формі 2,5 % гелю на гідрофільній основі порівняно з його таблетованою лікарською формою у хворих на АГ із неускладненими гіпертензивними кризами. Встановили, що назальна лікарська форма каптоприлу забезпечує зниження АТ до рівня, рекомендованого при неускладнених ГК, протягом 4 годин ефективніше, ніж його пероральна форма. Назальний гель каптоприлу має хорошу стерпність, побічні ефекти від його застосування майже відсутні.

Ключові слова: гіпертензивний криз, гель-каптоприл, інтраназальне застосування.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 103–108

Comparative pharmacodynamics of intranasal and enteral administration of captopril for uncomplicated hypertensive crises

I. L. Kechyn, V. V. Hladyshev, I. O. Pukhalska

Uncomplicated hypertensive crises without acute or progressive damage to the target organs pose a potential threat to the patient's life and require rapid reduction of arterial pressure within hours or days in an outpatient setting. The existing protocol for the treatment of this pathology

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/226857>

UDC 616.12-008.331-039.31-085:(615.225.2+615.032.21)

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.1.226857](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226857)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 103–108

Key words: hypertensive crises, captopril gel, intranasal administration.

*E-mail: gladishev@gmail.com

Received: 03.11.2020 // Revised: 19.11.2020 // Accepted: 30.11.2020

is not entirely perfect, as it does not offer the primary physician a clear and unambiguous description of the use of effective and complementary drugs. The use in these cases of nasal transport of antihypertensive active pharmaceutical ingredients in appropriate dosage forms makes it possible to ensure their rapid delivery to the bloodstream and perivascular structures of the brain. Based on previous experience, and taking into account biopharmaceutical research on pharmacodynamics and pharmacokinetics of captopril innovative captopril dosage form has been developed and put into practice for transmucosal administration as 2.5 % intranasal gel with controlled releasing of captopril substance in Zaporizhzhia State Medical University.

The aim of the research was to study the pharmacodynamics of captopril gel in patients with arterial hypertension with uncomplicated hypertensive crises.

Materials and methods. 58 outpatients with stage 2 arterial hypertension with uncomplicated cardiac crises were surveyed, an experienced group had 30 patients aged from 38 to 69 years (average age 52.60 ± 5.03 years) with average duration of disease 11.50 ± 2.72 years, obtained the intranasal application into two nasal routes 0.5 ml 2.5 % captopril gel with a dose syringe. Comparison group had 28 patients with stage 2 arterial hypertension with uncomplicated cardiac crises aged from 37 to 65 years with duration of arterial hypertension 10.8 ± 2.63 years, obtained peroral captopril in equivalent dose. Captopril tablets 0.025 g were used as a reference drug. In the course of treatment, the indicators of office blood pressure and heart rate in the crisis state were determined after 60, 120 and 240 minutes after the use of captopril. Because of asymmetric distribution, the non-parametric method – the Wilcoxon signed-rank test – was used.

Results. There has been a significant reduction in systolic and diastolic arterial pressure one hour after the gel's intranasal application by 19.9 % and 23.8 % respectively, whereas, after the use of captopril in tablets, there is only a tendency to decrease systolic and diastolic pressures by 8.8 % and 11.6 % respectively. Two hours after the use of the gel, systolic and diastolic blood pressure decreased by 23.5 % and 23.5 % respectively, reaching the level recommended by the leading cardiologists of Ukraine. After oral administration of the captopril tablets, systolic arterial pressure decreased by 13 %, diastolic arterial pressure, and heart rate showed only a downward trend. Four hours after the use of the captopril gel, there was a gradual increase in systolic arterial pressure, and the level of diastolic arterial pressure remained almost the same. After application of captopril gel, the heart rate in the treatment dynamics remained unchanged, with a trend of acceleration in the first time of treatment, and decreased by 4 hours by 12.4 %.

Conclusions. A randomized, controlled study of nasal captopril pharmacodynamics in the form of 2.5 % hydrophilic gel compared to its tableted dosage form in patients with arterial hypertension with uncomplicated hypertensive crises was carried out. It has been established that the nasal dosage form of captopril provides for the reduction of the arterial pressure to the level recommended in the case of uncomplicated hypertensive crises for 4 hours more efficiently than the oral agent. Captopril nasal gel has been shown to have good tolerance and there are practically no side effects from its use.

Key words: hypertensive crises, captopril gel, intranasal administration.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 103–108

Сравнительная фармакодинамика каптоприла при интраназальном и энтеральном путях введения при неосложнённых гипертензивных кризах

И. Л. Кечин, В. В. Гладышев, И. А. Пухальская

Неосложненные гипертензивные кризы (ГК) без острого или прогрессирующего поражения органов-мишеней представляют потенциальную угрозу жизни больного, требуют быстрого снижения артериального давления (АД) в течение нескольких часов или суток в амбулаторных условиях. Действующий протокол терапии этой патологии несовершенен, поскольку не предлагает врачу первичного звена четкой и ясной информации о назначении эффективных и комплаентных лекарственных средств. Использование в данных случаях назального транспорта антигипертензивных активных фармацевтических ингредиентов в соответствующих лекарственных формах дает возможность обеспечения их быстрой доставки в кровяное русло и периваскулярные структуры головного мозга.

На основании предыдущего опыта, учитывая биофармацевтические исследования фармакодинамики и фармакокинетики каптоприла, в Запорожском государственном медицинском университете разработана и внедрена в практику инновационная лекарственная форма каптоприла для трансмукозного применения – 2,5 % интраназальный гель с контролируемым высвобождением субстанции каптоприла.

Цель работы – исследование фармакодинамики геля-каптоприла у больных артериальной гипертензией (АГ) с неосложненными гипертензивными кризами.

Материалы и методы. Обследовали 58 амбулаторных больных АГ II стадии с неосложненными кардиальными ГК. Группа исследования – 30 больных в возрасте от 38 до 69 лет (средний возраст – $52,60 \pm 5,03$ года) со средней длительностью заболевания $11,50 \pm 2,72$ года, которые получали интраназально в оба носовых хода аппликации по 0,5 мл 2,5 % геля с каптоприлом с помощью шприца с дозатором. Группа сравнения – 28 больных АГ II стадии с неосложненными кардиальными ГК в возрасте от 37 до 65 лет, длительность АГ – $10,80 \pm 2,63$ года, которые принимали каптоприл в эквивалентной дозе перорально. Референтный препарат – каптоприл в таблетках с содержанием 0,025 г активной фармацевтической субстанции. В динамике лечения определяли показатели офисного АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в кризисном состоянии через 60, 120, 240 мин после применения каптоприла. В связи с асимметричностью распределения вариант применен метод непараметрической статистики – парный критерий Вилкоксона.

Результаты. Установлена существенная редукция систолического и диастолического АД через час после интраназальной аппликации геля на 19,9 % и 23,8 % соответственно, а после применения каптоприла в таблетках отмечена лишь тенденция к уменьшению систолического (САД) и диастолического (ДАД) давления на 8,8 % и 11,6 % соответственно. Через 2 часа после применения геля САД и ДАД дополнительно снизились на 23,5 % и 23,5 % соответственно, достигнув уровня, рекомендованного ведущими кардиологами Украины. После перорального применения таблеток каптоприла САД снизилось на 13 %, ДАД и ЧСС показали лишь тенденцию к редукции. Через 4 часа после применения геля с каптоприлом отмечено постепенное повышение САД, уровень ДАД сохранялся

практически на том же уровне. После аппликации гель-каптоприла ЧСС в динамике лечения оставалась без изменений при наличии тенденции к ускорению в первое время лечения и снизилась на 4 час на 12,4 %.

Выводы. Проведено рандомизированное открытое контролируемое исследование фармакодинамики назальной формы каптоприла в виде 2,5 % геля на гидрофильной основе по сравнению с его таблетированной лекарственной формой у больных АГ с неосложненными ГК. Отмечено, что назальная лекарственная форма каптоприла обеспечивает снижение АД до уровня, рекомендованного при неосложненных ГК, в течение 4 часов более эффективно, чем его пероральная форма. Установлено, что назальный гель каптоприла имеет хорошую переносимость, побочные эффекты от его применения практически отсутствуют.

Ключевые слова: гипертензивный криз, гель-каптоприл, интраназальное введение.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 103–108

Гіпертензивні кризи (ГК) становлять потенційну загрозу для життя хворого і потребують швидкого (протягом кількох годин) зниження артеріального тиску (АТ) [1]. Для визначення тактики лікування ГК використовують терміни невідкладний, неускладнений (hypertensive emergency) та екстрений, ускладнений (hypertensive urgency) стани при АГ. Такий підхід дає змогу стратифікувати ризик судинних ускладнень, а також визначає стратегію лікування: ускладнені гіпертензивні кризи (з гострим або прогресивним ураженням органів-мішеней) становлять пряму загрозу життю хворого й потребують негайного зниження АТ – протягом першої години лікування у стаціонарі; неускладнені гіпертензивні кризи (без гострого або прогресивного ураження органів-мішеней) є потенційною загрозою життю хворого, потребують швидкого зниження АТ (протягом кількох годин або доби в амбулаторних умовах) [2,3].

Що ж пропонує уніфікований клінічний протокол лікарям для терапії ГК? При ускладнених ГК усе зрозуміло: хворі з такими кризами потребують негайної госпіталізації у відділення інтенсивної терапії та швидкого (протягом першої години) зниження АТ, часто з призначенням внутрішньовенної інфузійної терапії. У разі розвитку неускладнених ГК у протоколі зазначено: зниження АТ при неускладненому ГК проводиться протягом годин/доби. АТ потрібно знизити до відносно безпечного рівня, швидкість зниження середнього АТ повинна становити не більше ніж 25 % упродовж першої години. Для того, щоб уникнути надмірного зниження АТ, рекомендується починати лікування з низьких доз (? – авторське запитання) антигіпертензивних препаратів, при необхідності – повторити приймання через 1–2 години. Особливо обережно потрібно підходити до зниження АТ у пацієнтів з ознаками вираженого атеросклерозу, зокрема пацієнтів старечого віку. У цієї категорії пацієнтів призначення АК (ББК) короткої дії (ніфедипіну) може призвести до розвитку нападу стенокардії внаслідок швидкої та вираженої гіпотензивної дії препарату та розвитку синдрому обкрадання. Якщо необхідний ніфедипін, його доцільно призначати у $\frac{1}{2}$ – $\frac{1}{3}$ стандартної дози в комбінації з пропранололом (коли немає протипоказань) [4].

У протоколі, що наведений, є застереження щодо призначення ніфедипіну: його доцільно призначати в $\frac{1}{2}$ – $\frac{1}{3}$ стандартної дози в комбінації з пропранололом, що може додатково збільшити гіпотензивну відповідь. Відомо, що фармадипін – це ніфедипін у розчиненій лікарській

формі, розроблений у ДЗ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», що широко призначається лікарями при ГК у формі крапель [5]. Як лікар первинної ланки може точно розрахувати необхідну дозу крапель фармадипіну, що не перевищує рекомендований рівень – не більше ніж 25 % від вихідного рівня, беручи до уваги « $\frac{1}{2}$ – $\frac{1}{3}$ стандартної дози ніфедипіну, тобто 10 мг»? 1 мл фармадипіну 20 мг субстанції – це 30 крапель спиртового розчину. Рекомендована доза 10 мг = 15 крапель, $\frac{1}{2}$ дози від 10 мг = 5 мг або 7,5 краплі, $\frac{1}{3}$ = 3,33 краплі.

Отже, лікар залишається з проблемою лікування неускладненого ГК сам на сам й ухвалює рішення щодо тактики ведення хворого з ГК на підставі особистого досвіду та рекомендацій експертів, бо не здійснювали доказові клінічні дослідження в цьому напрямі.

Вихід із цієї ситуації за умов недостатнього фінансування фармакологічної науки бачимо в модифікації відомих антигіпертензивних препаратів, яка допомогла б оминати «метаболізм першого проходження через печінку», а також розробленні нових лікарських форм для трансмукозного аплікаційного застосування з поліпшеними фармакокінетичними властивостями. Обрали інтраназальний трансмукозний шлях у зв'язку з необхідністю швидко доставити діючу антигіпертензивну субстанцію у кров'яне річище та периваскулярні структури головного мозку [6,7]. Переваги інтраназального шляху доставлення субстанцій:

- судинні сплетіння в порожнині носа забезпечують прямий шлях у потік крові для субстанцій, що легко перетинають слизові оболонки;

- пряма абсорбція у кров'яне русло дає змогу уникнути ураження шлунково-кишкового тракту і печінки при метаболізмі першого проходження (руйнування ліків ферментами печінки), а отже можна швидше, економніше та передбачуванише застосовувати лікарські субстанції, ніж при ентеральному шляху;

- для багатьох лікарських засобів показники абсорбції та концентрації у плазмі крові зіставні з такими в разі внутрішньовенного введення і, як правило, мають перевагу над підшкірним чи внутрішньом'язовим шляхами введення;

- простота, зручність і безпека застосування препарату, майже повна безболісність; не потребує стерилізації, застосування внутрішньовенних катетерів чи інших пристроїв для інфузійної терапії;

- у зв'язку з незначною відстанню слизової оболонки носа від головного мозку та цереброспінальної рідини

концентрація лікарських речовин у структурах мозку може перевищувати концентрацію у плазмі [8–10].

Ці переваги сприяють поліпшенню комплаєнтності пацієнтів, а головне – прискорюється швидкість розвитку системної дії. У разі інтраназальної аплікації діючої субстанції системний ефект настає вже через 5–7 хвилин [11,12].

Інтраназальний транспорт ксенобіотиків здійснюється двома шляхами – внутрішньоклітинним і позаклітинним. Внутрішньоклітинний шлях починається з ендцитозу нюховими сенсорними клітинами, за яким слідує аксональний транспорт до їхніх синаптичних щілин у нюховій цибуліні, де субстанція зазнає екзоцитозу. Цей трансинаптичний процес повторюється нюховими нейронами, тим самим розподіляючи препарат в інші ділянки мозку. У разі позаклітинного механізму лікарські засоби транспортуються безпосередньо у спинномозкову рідину, спочатку проходячи через параклітинний простір епітелію носа, далі периневрально в субарахноїдальний простір мозку [13,14].

На підставі попереднього досвіду, враховуючи результати біофармацевтичних досліджень фармакодинаміки та фармакокінетики каптоприлу, в Запорізькому державному медичному університеті розробили та впровадили у практику інноваційну лікарську форму каптоприлу для трансмукозного застосування – 2,5 % інтраназальний гель із контрольованим вивільненням субстанції каптоприлу [15,16].

Мета роботи

Дослідження фармакодинаміки гель-каптоприлу у хворих на АГ із неускладненими гіпертензивними кризами.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 58 амбулаторних хворих на АГ II стадії з неускладненими кардіальними ГК. Група дослідження – 30 хворих віком від 38 до 69 років (середній вік – $52,60 \pm 5,03$ року) з середньою тривалістю захворювання $11,50 \pm 2,72$ року, які отримували інтраназально в обидва носові ходи аплікації гель-каптоприлу в дозі 25 мг субстанції каптоприлу (по 0,5 мл 2,5 % гелю) за допомогою шприца з дозатором. Група порівняння – 28 хворих на АГ II стадії з неускладненими кардіальними ГК віком від 37 до 65 років, тривалість АГ – $10,80 \pm 2,63$ року, які отримували каптоприл в еквівалентній дозі перорально. Референтний препарат – каптоприл у таблетках із вмістом 0,025 г активної фармацевтичної субстанції.

Критерії виключення з дослідження: гіпертрофічна кардіоміопатія, обструкція вихідного тракту лівого шлуночка, симптоматична АГ, ХОЗЛ, документована ІХС, хронічна хвороба нирок, порушення ритму та блокади, ендокринна патологія, вади серця, системні захворювання сполучної тканини, приймання нестероїдних протизапальних препаратів протягом не менше ніж 2 тижні до початку дослідження.

Таблиця 1. Динаміка офісного артеріального тиску та ЧСС під впливом гель-каптоприлу

Показники	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	ЧСС, уд./хв
Кризовий рівень, мм рт. ст.	187,5 ± 8,22	109,30 ± 4,22	79,2 ± 7,5
1 година	150,2 ± 7,1* -19,9 %	84,30 ± 7,84* -23,8 %	85,90 ± 3,32 +8,46 %
2 година	143,5 ± 9,2* -23,5 %	80,5 ± 6,11* -26,35 %	77,2 ± 5,3 -2,6 %
4 година	156,3 ± 10,3* -16,6 %	82,7 ± 7,7* -24,3 %	69,4 ± 6,6* -12,4 %

*: $p < 0,05$ щодо до кризового рівня.

Таблиця 2. Динаміка офісного артеріального тиску та ЧСС під впливом таблеток каптоприлу

Показники	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	ЧСС, уд./хв
Кризовий рівень, мм рт. ст.	185,60 ± 9,41	104,30 ± 10,5	78,1 ± 8,5
1 година	169,20 ± 8,84 -8,8 %	92,2 ± 8,07 -11,6 %	72,4 ± 5,2 -8,3 %
2 години	161,4 ± 9,7* -13,0 %	84,8 ± 7,3 -8,7 %	74,6 ± 6,8 -4,5 %
4 година	168,5 ± 10,3 -9,2 %	82,4 ± 7,5* -21,0 %	77,3 ± 7,3 -1,1 %

*: $p < 0,05$ щодо кризового рівня.

Усі пацієнти дали згоду на участь у дослідженні. Протокол дослідження узгоджено етичною комісією ЗДМУ. Дослідження виконали на догоспітальному етапі в поліклініці Запорізького обласного центру серцево-судинних захворювань.

Для вивчення впливу гель-каптоприлу для аплікаційного застосування на перебіг неускладнених церебральних ГК виконали порівняльне дослідження з каптоприлом у таблетках при пероральному застосуванні в еквімолярних дозах і 25 мг. У динаміці лікування визначали показники офісного АТ і ЧСС у кризовому стані через 60, 120 і 240 хв після застосування каптоприлу. У зв'язку з асиметричністю розподілу варіант застосували метод непараметричної статистики – парний критерій Вілкоксона.

Результати

Після разової аплікації гелю більшість хворих (85,4 %) визначили суттєве поліпшення самопочуття. У всіх пацієнтів частота скарг на головний біль знизилася через добу лікування з $83,8 \pm 6,3$ % до $11,4 \pm 2,3$ %; частота скарг на запаморочення – з $74,5 \pm 6,6$ % до $4,8 \pm 1,0$ % ($p < 0,0001$). Значно рідше визначали скарги на болі в прекардіальній ділянці серця: до лікування – $54,5 \pm 6,8$ %, після – $7,6 \pm 0,6$ % ($p < 0,01$). Зменшилася частота скарг на підвищену стомлюваність і слабкість. Порушення ритму та провідності на ЕКГ не зареєстрували.

Результати впливу гель-каптоприлу та каптоприлу в таблетках на показники офісного АТ і ЧСС у динаміці лікування наведені в *таблицях 1, 2*.

Обговорення

Встановили, що у хворих, які отримували гель-каптоприл інтраназально в дозі 25 мг, через годину після аплікації САТ знижувався на 19,9 % ($p < 0,05$), ДАТ – на 23,8 % ($p < 0,05$), а після перорального застосування 25 мг каптоприлу в таблетках САТ і ДАТ мали тільки тенденцію до зниження: на 8,8 % і 11,6 % відповідно. Після аплікації гелю-каптоприлу ЧСС у динаміці лікування майже не змінювалась за наявності слабкої тенденції до прискорення в першу годину лікування, на 4 годину знизилася на 12,4 % ($p < 0,05$).

Через 2 години після аплікації гелю САТ і ДАТ суттєво знизились, досягнувши рівня, рекомендованого провідними кардіологами України [1].

За даними, що наведені в таблиці 2, через 2 години після перорального приймання таблеток каптоприлу САТ знизився на 13 % ($p < 0,05$). ДАТ і ЧСС мали тільки тенденцію до редукції.

Під час вимірювання артеріального тиску через 4 години після аплікації гелю з каптоприлом визначили поступове підвищення САТ, яке переважило рівень редукції через 1 годину. Зниження ДАТ було майже на тому самому рівні, що і через 1 годину. Запас часу в 4 години дає змогу лікарю розв'язати питання щодо визначення адекватної післякризової антигіпертензивної терапії.

У 3 хворих групи порівняння та у 2 пацієнтів групи дослідження визначили побічну дію – появу сухого кашлю, майже відсутній через добу від початку лікування. Інші побічні та небажані ефекти не зафіксували.

Висновки

1. Здійснили рандомізоване відкрите контрольоване дослідження фармакодинаміки назальної форми каптоприлу у формі 2,5 % гелю на гідрофільній основі порівняно з його таблетованою лікарською формою у хворих на АГ із неускладненими гіпертензивними кризами.

2. Встановили, що назальна лікарська форма каптоприлу забезпечує зниження АТ до рівня, рекомендованого при неускладнених ГК, протягом 4 годин ефективніше, ніж його пероральна форма.

3. Назальний гель каптоприлу має хорошу переносність, побічні ефекти від його застосування майже відсутні.

Перспективи подальших досліджень полягають у створенні інноваційних вітчизняних аплікаційних лікарських засобів для терапії серцево-судинних захворювань.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Кечин І. Л., д-р мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб і симуляційної медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1446-8179](https://orcid.org/0000-0002-1446-8179)

Гладишев В. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5935-4856](https://orcid.org/0000-0001-5935-4856)

Пухальська І. О., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4370-6604](https://orcid.org/0000-0003-4370-6604)

Information about authors:

Kechyn I. L., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Internal Diseases and Simulation Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Hladyshch V. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pukhalska I. O., PhD, Associate Professor of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Кечин И. Л., д-р мед. наук, доцент каф. внутренних болезней и симуляционной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Гладишев В. В., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Пухальская И. А., канд. фарм. наук, доцент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Островская Ю. И., Мелехов А. В. Гипертонический криз – тактика ведения и предотвращения. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2017. № 3. С. 47-52.
- [2] Гипертонический криз: современный взгляд на проблему и оптимизация лечебно-диагностических подходов / Е. В. Крюков, Н. П. Потехин, А. Н. Фурсов и др. *Клиническая медицина*. 2016. Т. 94, № 1. С. 52-56. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-1-52-56>
- [3] Амбросова Т. Н., Ащеулова Т. В. Менеджмент неосложненного гипертонического криза в практике семейного врача. *Міжнародний медичний журнал*. 2018. Т. 24, № 1. С. 16-19.
- [4] Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Артеріальна гіпертензія. Первинна медична допомога (догоспітальний етап). Вторинна (спеціалізована) медична допомога (2012 рік). *Артеріальна гіпертензія*. 2012. № 1. С. 67-95.
- [5] Неотложная помощь у больных с гипертоническими кризами на догоспитальном этапе / Б. Г. Соттиев, Ф. Г. Абдуллажанов, К. А. Махмудов, Ф. Э. Кучкарова. *Евразийский кардиологический журнал*. 2019. № 2. С. 67-68.
- [6] Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain / T. P. Crowe, M. Greenlee, A. G. Kanthasamy, W. H. Hsu. *Life sciences*. 2018. Vol. 195. P. 44-52. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.12.025>
- [7] Review of Intranasally Administered Medications for Use in the Emergency Department / A. M. Bailey, R. A. Baum, K. Horn et al. *The Journal of emergency medicine*. 2017. Vol. 53, Iss. 1. P. 38-48. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.01.020>
- [8] Alshweiat A., Ambrus R., Csoka I. Intranasal Nanoparticulate Systems as Alternative Route of Drug Delivery. *Current medicinal chemistry*. 2019. Vol. 26, Iss. 35. P. 6459-6492. <https://doi.org/10.2174/0929867326666190827151741>
- [9] Rapid transport within cerebral perivascular spaces underlies widespread tracer distribution in the brain after intranasal administration / J. J. Lochhead, D. J. Wolak, M. E. Pizzo, R. G. Thorne. *Journal of cerebral blood flow and metabolism*. 2015. Vol. 35, Iss. 3. P. 371-381. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.215>
- [10] Lokhande S. S. A Review on Intranasal Drug Delivery System with Recent Advancement. *Research Journal of Topical and Cosmetic Sciences*. 2018. Vol. 9, Iss. 1. P. 12-18. <https://doi.org/10.5958/2321-5844.2018.00004.3>
- [11] Xu Y., Wei L., Wang H. Progress and perspectives on nanoplateforms for drug delivery to the brain. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020. Vol. 57. P. 101636. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101636>
- [12] Patel A. A., Patel R. J., Patel S. R. Nanomedicine for Intranasal Delivery to Improve Brain Uptake. *Current drug delivery*. 2018. Vol. 15, Iss. 4. P. 461-469. <https://doi.org/10.2174/1567201814666171013150534>
- [13] Intranasal Drug Delivery: A Non-Invasive Approach for the Better Delivery of Neurotherapeutics / H. Kumar, G. Mishra, A. K. Sharma et al. *Pharmaceutical nanotechnology*. 2017. Vol. 5, Iss. 3. P. 203-214. <https://doi.org/10.2174/2211738505666170515113936>

- [14] Биофармацевтические аспекты дизайна интраназальных лекарственных форм / Н. Б. Демина, Е. О. Бахрушина, А. И. Бардаков, И. И. Краснюк. *Фармация*. 2019. № 3. С. 12-17. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-03-02>
- [15] Алмохамад Жумаа Абдуллах. Розробка складу та технології м'яких лікарських засобів з каптоприлом для терапії артеріальної гіпертензії: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01 / Запорізький державний медичний університет. Запоріжжя, 2014. 230 с.
- [16] Изучение влияния основ-носителей на интенсивность высвобождения каптоприла из назальных мягких лекарственных форм / В. В. Гладышев, Алмохамад Жумаа Абдуллах, А. П. Лисянская и др. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013. № 5. С. 69-73.
- [15] Abdullakh, A. Zh. (2014). *Rozrobka skladu ta tekhnologii miakykh likarskykh zasobiv z kaptoprylom dlia terapii arterialnoi hipertenzii* [Development of composition and technology of semisolid medications with captopril for therapy of arterial hypertension (Doctoral PhD dissertation)]. Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [16] Gladyshev, V. V., Abdullah, A. Zh., Lisyanskaya, A. P., Kechin, I. L., & Biryk, I. A. (2013). *Izuchenie vliianiia osnov-nositelei na intensivnost vysvobozhdeniia kaptopriila iz nasalnykh miagkikh lekarstvennykh form* [Study of ointment base influence over intensity of captopril release from nasal semisolid dosage forms]. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*, (5), 69-73. [in Russian].
- ### References
- [1] Ostrovskaya, Yu. I., & Melekhov, A. V. (2017). Gipertonicheski kriz – taktika vedeniya i predotvrashcheniya [A hypertension stroke is tactics of conduct and prevention]. *Atmosfera. Novosti kardiologii*, (3), 47-52. [in Russian].
- [2] Kryukov, E. V., Potekhin, N. P., Fursov, A. N., Chernetsov, V. A., Chernov, S. A., & Zakharova, E. G. (2016). Gipertonicheski kriz: sovremenyi vzglyad na problemu i optimizatsiya lechebno-diagnosticheskikh podkhodov [Hypertensive crisis: modern view of the problem and optimization of diagnostic and therapeutic modalities]. *Klinicheskaya Meditsina*, 94(1), 52-56. [in Russian]. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-1-52-56>
- [3] Ambrosova, T. M., & Ashcheulova, T. V. (2018). Menedzhment neoslozhnennogo gipertenzivnogo kriza v praktike semeenogo vracha [Uncomplicated hypertensive crisis management in family practice]. *Mizhnarodnyi medychnyi zhurnal*, (1), 16-19. [in Russian].
- [4] (2012). Unifikovanyi klinichniy protokol medychnoi dopomohy. Arterialna hipertenzia, pervynna medychna dopomoha (dohospitalnyi etap), vtorynna (spetsialisovana) pervynna medychna dopomoha (2012 rik) [Compatible clinical protocol of medicare. hyperpiesis, primary medicare (before the hospital stage) secondary (specialized) medicare]. *Arterialnaya gipertenziya*, (1), 67-95. [in Ukrainian].
- [5] Sottiev, B. G., Abdullazhanov, F. G., Makhmudov, K. A. & Kuchkarova, F. E. (2019). Neotlozhnaya pomoshch u bolnykh s gipertonicheskimi krizami na dogospitalnom etape [First aid for patients with hypertension strokes on the before the hospital stage]. *Evraziiskii kardiologicheskii zhurnal*, (2), 67-68. [in Russian].
- [6] Crowe, T. P., Greenlee, M., Kanthasamy, A. G., & Hsu, W. H. (2018). Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain. *Life sciences*, 195, 44-52. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.12.025>
- [7] Bailey, A. M., Baum, R. A., Horn, K., Lewis, T., Morizio, K., Schultz, A., Weant, K., & Justice, S. N. (2017). Review of Intranasally Administered Medications for Use in the Emergency Department. *The Journal of emergency medicine*, 53(1), 38-48. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.01.020>
- [8] Alshweiat, A., Ambrus, R., & Csoka, I. (2019). Intranasal Nanoparticulate Systems as Alternative Route of Drug Delivery. *Current medicinal chemistry*, 26(35), 6459-6492. <https://doi.org/10.2174/092986732666190827151741>
- [9] Lochhead, J. J., Wolak, D. J., Pizzo, M. E., & Thorne, R. G. (2015). Rapid transport within cerebral perivascular spaces underlies widespread tracer distribution in the brain after intranasal administration. *Journal of cerebral blood flow and metabolism*, 35(3), 371-381. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.215>
- [10] Lokhande S. S. (2018). A Review on Intranasal Drug Delivery System with Recent Advancement. *Research Journal of Topical and Cosmetic Sciences*, 9(1), 12-18. <https://doi.org/10.5958/2321-5844.2018.00004.3>
- [11] Xu, Y., Wei, L., & Wang, H. (2020). Progress and perspectives on nano-platforms for drug delivery to the brain. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 57. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101636>
- [12] Patel, A. A., Patel, R. J., & Patel, S. R. (2018). Nanomedicine for Intranasal Delivery to Improve Brain Uptake. *Current drug delivery*, 15(4), 461-469. <https://doi.org/10.2174/1567201814666171013150534>
- [13] Kumar, H., Mishra, G., Sharma, A. K., Gothwal, A., Kesharwani, P., & Gupta, U. (2017). Intranasal Drug Delivery: A Non-Invasive Approach for the Better Delivery of Neurotherapeutics. *Pharmaceutical nanotechnology*, 5(3), 203-214. <https://doi.org/10.2174/2211738505666170515113936>
- [14] Demina, N. B., Bakhrushina, E. O., Bardakov, A. I. & Krasnyuk, I. I. (2019). Biofarmatsevticheskie aspekty dizaina intranazal'nykh lekarstvennykh form [Design of intranasal dosage forms: biopharmaceutical aspects]. *Farmatsiya*, (3), 12-17. [in Russian]. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-03-02>