



І.Л. Кечин<sup>1</sup>, В.В. Гладишев<sup>1</sup>, Г.П. Лисянська<sup>1</sup>, Н.О. Горчакова<sup>2</sup>, S. Kechyn<sup>3</sup>

## Нові можливості фармакологічної корекції ренін-ангіотензинової системи при цереброваскулярній патології за рахунок інтраназального транспорту діючої субстанції еналаприлу малеату

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет, Україна,

<sup>2</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна,

<sup>3</sup>Imperial College London, Англія

**Ключові слова:** гель-еналаприл, інтраназальний шлях введення, хронічна гіпертензивна ангиопатія мозку, неускладнені гіпертензивні кризи.

Проаналізовано результати вивчення клінічної ефективності та переносимості інтраназальної лікарської форми еналаприлу малеату у 18 пацієнтів з неускладненими гіпертензивними кризами порівняно з традиційним введенням 30 хворим еналаприлу у вигляді таблеток в еквівалентних дозах. Виявлена висока ефективність і безпека запропонованої лікарської форми є підставою для широкого використання інтраназального гель-еналаприлу при неускладнених церебральних гіпертензивних кризах у хворих з артеріальною гіпертензією високої категорії ризику цереброваскулярних ускладнень.

### Новые возможности фармакологической коррекции ренин-ангиотензиновой системы при цереброваскулярной патологии за счет интраназального транспорта действующей субстанции эналаприла малеата

И.Л. Кечин, В.В. Гладышев, А.П. Лисянская, Н.А. Горчакова, S. Kechyn

Проанализированы результаты изучения клинической эффективности и переносимости интраназальной лекарственной формы эналаприла малеата у 18 пациентов с неосложненными гипертензивными кризами по сравнению с 30 больными, принимавшими эналаприл в виде таблеток в эквивалентных дозах. Высокая эффективность и безопасность новой лекарственной формы является основанием для широкого использования интраназального гель-эналаприла при неосложненных церебральных гипертензивных кризах у больных с артериальной гипертензией высокой категории риска развития цереброваскулярных осложнений.

**Ключевые слова:** гель-эналаприл, интраназальный путь введения, хроническая гипертензивная ангиопатия мозга, неосложненные гипертензивные кризы.

### New possibilities of pharmacological correction of renin-angiotensin system in cerebrovascular disease by intranasal transport active substance - enalapril maleate

I.L. Kechyn, V.V. Gladyshev, G.P. Lysyansky, N.A. Gorchakova, S. Kechyn

In this article we have studied the clinical effectiveness of the intranasal form of Enalapril Maleate among 18 patients with uncomplicated hypertensive crises and compared the results to 30 patients with identical pathology taking Enalapril in tablet form. The results have shown high effectiveness and safety of the new drug form. This suggests that intranasal form of Enalapril Maleate can be widely used as a treatment during uncomplicated hypertensive crises among patients suffering from arterial hypertension with high risk of the development of cerebrovascular complications.

**Keywords:** gel enalapril intranasal route of administration, chronic hypertensive cerebral angiopathy, uncomplicated hypertensive crises.

Ренін-ангіотензинова система (РАС) належить до найважливіших регуляторних систем організму. Вона відповідальна за забезпечення водно-солевого гомеостазу і регуляції артеріального тиску (АТ), відповідає за адаптивні реакції на центральному рівні, в тому числі при її гострих порушеннях [2]. Результати експериментальних і клінічних досліджень останніх років дають підставу вважати, що активація РАС головного мозку відіграє суттєву роль у розвитку цереброваскулярної патології і, перш за все, за рахунок індукції ангіотензином-II нейрональної мітохондріальної дисфункції [3].

Відомо, що перевагою інтраназального застосування лікарських препаратів є можливість прямої дії на центральну нервову систему. При інтраназальному шляху введення діюча речовина з оболонки нервів, минаючи гематоенцефалічний бар'єр, потрапляє в структури головного мозку [4]. Інтраназально шлях введення біологічно активних сполук застосовують при дослідженні впливу препаратів на центральну нервову

систему. Важливою перевагою інтраназального шляху введення препаратів для системного розподілу є підвищення біодоступності субстанцій у зв'язку з відсутністю ефекту першого проходження через печінку, зручність і легкість застосування, що призводить до поліпшення комплаєнтності пацієнтів, а головне, розвитку швидкого системного ефекту [6]. Швидкість розвитку системного терапевтичного ефекту при інтраназальному введенні порівнянна з ін'єкційним шляхом введення. Системний ефект розвивається вже через 5–10 хвилин після аплікації препарату [5]. Нині немає жодного інгібітора АПФ, здатного проникати через гематоенцефалічний бар'єр і ефективно блокувати надмірну активацію РАС головного мозку [8]. Для збільшення інтраназальної абсорбції препаратів компанія Natestch запропонувала використовувати нетоксичні субстанції, що зв'язуються з білками слизової оболонки за принципом рецепторної взаємодії і відкривають транспортні канали. При цьому біодоступність препаратів підвищується на 30–50%, що

в 3–6 разів перевищує ефективність застосування традиційних «підсилювачів абсорбції» [7]. Другим шляхом до вирішення проблеми низької біодоступності діючих субстанцій є розробка нових рецептур допоміжних речовин і технічних засобів для інтраназального введення. Розроблено і впроваджено у практику рецептуру виготовлення інтраназального гелю з еналаприлом за рахунок модифікації складу допоміжних речовин для покращення біодоступності діючої субстанції [1].

#### Мета роботи

Вивчити ефективність інтраназального шляху введення еналаприлу малеату на динаміку АТ у хворих на артеріальну гіпертензію з неускладненими церебральними кризами на фоні ремодульованих сонних артерій.

#### Матеріали і методи дослідження

У відкритому порівняльному контрольованому дослідженні взяли участь 48 амбулаторних хворих на есенціальну АГ з неускладненими церебральними кризами на фоні ремодульованих сонних артерій, вік пацієнтів – від 41 до 65 років ( $56,1 \pm 6,7$  років). Серед хворих 18 осіб з неускладненими церебральними гіпертензивними кризами (домінування загальноомозкової симптоматики за відсутності осередкової) на фоні АГ II ст. і хронічної гіпертензивної ангіопатії головного мозку (співвідношення інтима/медіа =  $1,21 \pm 0,08$ ) [8]. У дослідженні взяли участь по 24 чоловіка і жінки, асиметрія ЛШК – понад 71%. Групу порівняння склали 30 хворих з аналогічною патологією, які отримували еналаприлу малеат у таблетках в еквівалентній дозі.

Дослідження проведено на висоті клінічних проявів кризи, через добу після початку лікування, а також через

10 днів мототерапії. Хворі обстежені згідно з протоколом МОЗ України. У всіх обстежуваних виявлено ознаки гіпертензивної ангіопатії сітківки, що разом з ремодульованими брахіоцефальними артеріями є маркером хронічної гіпертензивної ангіопатії мозку. Оцінювали динаміку АТ, клінічних симптомів і необов'язкових подій, що виникли в процесі лікування. Аналізували динаміку систолічного і діастолічного АТ (САТ і ДАТ), ЧСС.

Критерії виключення з дослідження: хворі з систолічною дисфункцією, судинними ускладненнями в анамнезі, цукровим діабетом, системними захворюваннями сполучної тканини, документованою ІХС, ХОЗЛ, клапанними вадами серця, симптоматичними АГ, порушеннями ритму і провідності.

Брахіоцефальний кровоплин аналізували з допомогою дуплексної доплерографії на апараті Vivid-3 Expert General Electric, США за стандартною методикою. Враховували співвідношення інтима/медіа, що дає підставу оцінити ступінь ремодуляції брахіоцефальних артерій. Досліджуваний препарат призначали у вигляді 2% інтраназального гелю по 0,5 мл в обидва носових ходи двічі на добу. Добова доза еналаприлу малеату не перевищувала 20 мг у дослідній і контрольних групах.

#### Результати та їх обговорення

Встановлено, що через добу від початку лікування гелю еналаприл ефективно знижує САТ і ДАТ на фоні значного покращення загального стану (табл. 1), тоді як еналаприл у таблетках продемонстрував лише тенденцію до редукції САТ і ДАТ у хворих з церебральними ГК (табл. 2). Істотних відмінностей у динаміці ЧСС під впливом лікування не зафіксовано. При двотижневій

Таблиця 1

**Динаміка офісного артеріального тиску під впливом гелю еналаприлу у хворих на АГ з неускладненими церебральними кризами**

Динаміка показників		Артеріальний тиск			
		САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	АТ сер., мм рт. ст.	ЧСС, уд/хв
Криз	1	178,35±2,30	100,30±2,1	127,14±2,80	72,00±8,5
24 години	2	155,3±3,80 16,9% <sub>1,2</sub> p <sub>1-2</sub> <0,05	88,05±3,0 12,2% <sub>1,2</sub> p <sub>1-2</sub> <0,05	109,50±3,70 13,9% <sub>1,2</sub> p <sub>1-2</sub> <0,05	72,90±7,0
2 тижні	3	142,20±3,9 -20,3% <sub>1-3</sub> -8,4% <sub>2-3</sub> p <sub>1-3</sub> <0,05 p <sub>2-3</sub> >0,05	84,4±2,5 -15,9% <sub>1-3</sub> -4,2% <sub>2-3</sub> p <sub>1-3</sub> <0,05 p <sub>2-3</sub> >0,05	104,20±1,8 -18,1% <sub>1-3</sub> -4,9% <sub>2-3</sub> p <sub>1-3</sub> <0,03 p <sub>2-3</sub> >0,05	61,20±5,3 -16% <sub>1-3</sub> p <sub>1-3</sub> <0,05

Таблиця 2

**Динаміка офісного артеріального тиску під впливом таблеток еналаприлу малеату у хворих на АГ з неускладненими церебральними кризами**

Показники		САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	АТсер., мм рт. ст.	ЧСС, уд/хв
Криз	1	169,0±10,1	106,2±9,8	132,96±1,26	82,2±8,0
Через 24 години	2	153,1±9,5 -9,4%	93,1±6,9 -12,3%	124,95±2,06 -6,01%	74,1±6,1
2 тижні	3	141,3±9,5* -16,4%	89,4±6,3* -15,8%	112,4±2,70 -11,9% <sub>1-3</sub> -5,7% <sub>2-3</sub> p <sub>1-3</sub> <0,01 p <sub>2-3</sub> >0,05	72,5±5,6

терапії гелю еналаприл суттєвіше впливав на рівень АТ: через 2 тижні лікування цільовий рівень АТ зафіксовано у 13 хворих (72,3%), у 5 хворих САТ знизився на 10 мм рт. ст., ДАТ – на 5 мм рт. ст.

При двотижневій терапії таблетками еналаприлу редукцію АТ нижче рівня 140/90 мм рт. ст. зафіксовано у 20 пацієнтів (66,6%), у 6 (20%) хворих САТ знизився на 10 мм рт. ст., ДАТ – на 5 мм рт. ст. У 4 (13,3%) хворих з церебральними кризами монотерапія таблетованим препаратом незадовільна. Темп зниження систолічного та діастолічного АТ був швидшим у хворих дослідної групи через добу лікування.

Практично у всіх хворих, які позитивно реагували на монотерапію гелем еналаприлом, нормалізація АТ досягнута на першому тижні лікування. До кінця 2 тижня лікування у 80% хворих дослідної групи спостережено покращення якості життя: поліпшилось самопочуття,

припинився головний біль, запаморочення, підвищилась працездатність, нормалізувався сон.

Протягом перших двох тижнів у 3 хворих, які отримували таблетки, та у 1 пацієнта, який лікувався гелем, виник помірний сухий кашель, що потребувало відміни препаратів. Дані хворих, які вибули з дослідження, в аналіз не включали.

#### Висновки

Порівняльне дослідження клінічного стану та динаміки офісного АТ при монотерапії гелем еналаприлом та еналаприлом у таблетках дає підстави вважати, що гелю еналаприл є ефективним антигіпертензивним засобом для лікування неускладнених гіпертензивних кризів у хворих на АГ високої категорії ризику з хронічною гіпертензивною ангіопатією головного мозку. Частота побічної дії при інтраназальному застосуванні еналаприлу не перевищує таку при пероральному застосуванні.

#### Список літератури

1. Виготовлення гелю ендазального з еналаприлом в умовах аптеки / В.В. Гладішев, Г.П. Лисянська, І.Л. Кечин, Н.О. Горчакова // Інформаційний лист. Укрмедпатентінформ. МОЗ України. – К., 2012. – №186.
2. Danilczyk U. Angiotensin-converting enzyme II in the brain. Review / U. Danilczyk, J.M. Penninger // *Circ. Res.* – 2007. – Vol. 98, №4. – P. 463–471.
3. Enalapril and losartan attenuate mitochondrial dysfunction in aged rats / E.M. De Cavanagh, B. Piotrowski, N. Basso [et al.] // *FASEB. J.* – 2003. – Vol. 17, №9. – P. 1096–1098.
4. Hanson L.R. Intranasal delivery bypasses the blood-brain barrier to target therapeutic agents to the central nervous system and treat neurodegenerative disease / L.R. Hanson, W.H. Frey // *B.M.C. Neurosci.* – 2008 – Vol. 9, Suppl 3. –S. 5.
5. Intranasal administration of mouse [D-Leu-4]OB3, a synthetic peptide amide with leptin-like activity, enhances total uptake and bioavailability in Swiss Webster mice when compared to intraperitoneal, subcutaneous, and intramuscular delivery systems / Z.M. Novakovic, M.C. Leinung, D.W. Lee, P. Grasso // *Regul Pept.* – 2009. – Vol. 10, №154 (1–3) – P. 107–111.
6. *Katzung B. Basic & Clinical Pharmacology* / Katzung B. – N.Y.: Mc Graw-Hill, 2007. – P. 345–356.
7. *Salvey A. Medical biochemistry* / A. Salvey – N.Y.: Blackwell Publ., 2006. – 144 p.
8. Transanal delivery of angiotensin converting enzyme inhibitor prevents colonic fibrosis in a mouse colitis model: development of a unique mode of treatment / H. Koga, H. Yang, J. Adler, E.M. Zimmermann [et al.] // *Surgery.* – 2008. – Vol. 144, №2. – P. 259–268.
9. *Varon J. The diagnosis and treatment of hypertensive crises* / J. Varon // *Postgrad. Med.* – 2009. – Vol. 121, №1. – P. 5–13.

#### Відомості про авторів:

Кечин І.Л., д. мед. н., доцент каф. внутрішніх хвороб-1 ЗДМУ.

Гладішев В.В., д. фарм. н., професор, зав. каф. технології ліків ЗДМУ.

Лисянська Г.П., асистент каф. технології ліків ЗДМУ.

Горчакова Н.О., д. мед. н., професор каф. фармакології та клінічної фармакології НМУ ім. О.О. Богомольця.

Kechyn S., науковий співробітник відділу нових медичних технологій Imperial College London.

Надійшла в редакцію 11.10.2012 р.