

УДК 615.254.7

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-3-34-40

**Жилякова Е.Т.¹,
Журавлева Е.В.²,
Новикова М.Ю.³**

**ОБОСНОВАНИЕ РАЗРАБОТКИ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ
КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ
БОЛЕЗНИ**

- 1) заведующая кафедрой фармацевтической технологии, доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия, E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru
- 2) студентка 3 курса фармацевтического факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия, E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru
- 3) доцент кафедры фармацевтической технологии, кандидат фармацевтических наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия, E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

Аннотация. Мочекаменная болезнь с давних времен является наиболее распространенным состоянием, характеризующимся образованием конкрементов (камней) в полостях почек и мочевого пузыря. За последние несколько лет количество обращений к врачу по этой причине увеличилось на 25,8% (Аполихин О.И., 2011), что свидетельствует о тенденции увеличения заболеваемости мочекаменной болезнью. Лечение мочекаменной болезни предполагает использование специфических лекарственных препаратов. В этой связи изучение ассортимента лекарственных препаратов зарегистрированных в России, а так же лекарственных препаратов на данный момент не зарегистрированных в России, но имеющих широкое применение при лечении мочекаменной болезни и подагры во всем мире, является актуальным. Целью исследования является обоснование технологии создания комплексного эффективного и безопасного лекарственного препарата для лечения мочекаменной болезни. Методом исследования является контент-анализ, подразумевающий под собой обработку информации с целью выявления или измерения различных фактов и тенденций. В результате исследования установлено, что наиболее востребованные лекарственными препаратами являются Аллопуринол, Аденирик, Дезурик, терапевтический эффект, которых определяется различными механизмами действия, направленный на снижение продукции мочевой кислоты и ее концентрации в крови и моче.

Ключевые слова: гиперурикемия; мочекаменная болезнь; подагра.

**Zhilyakova E.T.¹,
Zhuravleva E.V.²,
Novikova M.Yu.³**

**RATIONALE FOR DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION
AND TECHNOLOGIES OF A COMPOUND PREPARATION
FOR THE TREATMENT OF UROLITHIASIS**

- 1) Doctor of Pharmacy, Professor, Head of Department of Pharmaceutical Technology
 - 2) a Third-year Student, Faculty of Pharmacy
 - 3) Associate Professor of Pharmaceutical Technology, PhD in Pharmacy
- Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia. E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

Abstract. Since ancient times, kidney stone disease has been the most common condition characterized by the formation of calculi (stones) in the cavities of the kidneys and bladder. Over the past few years there was a 25.8% increase in the number of visits of patients with this disease to the doctor (Apolikhin O.I., 2011), indicating that there is a trend of increasing the incidence of urolithiasis. The treatment of urolithiasis involves the use of specific drugs. In this regard, the study of the range of drugs registered in Russia, as well as the drugs which are not currently registered in Russia, but have a broad application in the treatment of kidney stones and gout is important worldwide. The aim of this research is to study a complex technology of creating an effective and safe drug for the treatment of urolithiasis. Content analysis was used as the method of the study, which implies a processing of information in order to detect or measure different facts and trends. The study revealed that the most commonly used drugs are allopurinol, Adenurik, Dezurik, the therapeutic effect of which is determined by different mechanisms of action aimed at reducing the production of uric acid and its concentration in the blood and urine.

Keywords: hyperuricaemia; urolithiasis; gout.

Введение. В последние годы отмечается тенденция увеличения заболеваемости населения болезнями, связанными с нарушением обмена мочевой кислоты [7], в этой связи необходимость разработки комплексного препарата для лечения мочекаменной болезни является актуальной. В большинстве случаев заболевания связаны с увеличением продукции мочевой кислоты (гиперурикемия). Последствие которой способствует развитию мочекаменной болезни и подагры. Мочекаменная болезнь и подагра – заболевания известные человечеству с древнейших времен. Первое упоминание данных нефропатий принадлежит Гиппократу, который описал их симптоматику, выявил взаимосвязь между привычкой «чрезмерно есть» и усилением сезонных приступов, установил влияние наследственности на развитие этого недуга [8]. Однако первое классическое описание клинической картины подагры было сделано спустя несколько тысячелетий. В 1683 году известный врач, получивший прозвище «английский Гиппократ» дал описание клинической картины подагры, испытавший все муки недуга на собственном опыте. Однако в семнадцатом веке – во времена нового времени до сих пор было ничего не известно об истинных причинах заболевания. Всё изменилось в 1776 году, когда шведский химик Карл Вильгельм Шееле открыл мочевую кислоту, а англичанин Уильям Хайд Воластон обнаружил ее содержание в подагрических узлах (тофусах), что в свою очередь доказывало влияние метаболизма мочевой кислоты на развитие заболевания. С этих пор была открыта новая глава в изучении патологии. Мочевая кислота является конечным продуктом катаболизма пуриновых оснований, локализованного в печени. Катаболизм пуриновых оснований основан на гидролитическом расщеплении пуриновых оснований до гипоксантина и ксантина, которые под действием гипоксантиноксидазы и ксантиноксидазы превращаются в мочевую кислоту, выведение которой осуществляется почками. К повышенной продукции мочевой кислоты могут приводить: избыток пищи богатой пуриновыми основаниями (печень, почки, легкие, мозги, мясо, крепкие мясные бульоны, бобовые, шпинат, салат, кофе, шоколад, алкогольные напитки и т.д), а так же снижение выведения мочевой кислоты вследствие нарушения функции почек [11]. История развития подагры неразрывно связана с историей развития мочекаменной болезни (МКБ). Однако первые упоминания об отложении в почках конкрементов были задолго до первого описания такой болезни как подагра.

Еще семь тысяч лет назад фараоны древнего Египта страдали данной патологией. Упоминания о мочекаменной болезни так же были найдены в трудах античных мыслителей (Цельс). Терапия данного заболевания данного времени была жестокой, так как процедура удаления камней проводилась отнюдь не врачами, а камнесеками. За прошедшие столетия накопилось множество методов выведения конкрементов из почек помимо оперативного вмешательства (литокINETическая терапия, антеградный литолиз, рефлексотерапия), и фармакотерапия стоит не на последнем месте [9]. Однако на сегодняшний день патогенез нефропатий не выяснен до конца, в связи с чем затруднена рациональная фармакотерапевтическая помощь пациентам, страдающим этим недугом.

В норме содержание мочевой кислоты в крови для мужчин 200-430 мкмоль/л, для женщин 140-350 мкмоль/л, но за последние 10 лет гиперурикемия была выявлена у 19,3% населения России, 17% населения Франции, 7% населения Италии, 2-5% населения США [10], [4]. Повышенная продукция мочевой кислоты приводит к повышению её концентрации в крови выше референтных значений. Это приводит к увеличению концентрации мочевой кислоты в моче выше 250-750 мкмоль/день и для мужчин и для женщин [4]. Повышенная концентрация мочевой кислоты в крови и в моче может приводить как к мочекаменной болезни, так и к подагре. Мочекаменная болезнь характеризуется образованием и накоплением камней в почках (нефролитиаз) и мочевом пузыре (уролитиаз), затруднением их выведения и повреждением эпителия мочевого пузыря, паренхимы и лоханок почек. Таким образом, мочекаменная болезнь может привести к воспалению мочевого пузыря и почек, уретриту, циститу, олигурии, анурии, нефрогенной артериальной гипертензии, пиелонефриту, острой и хронической почечной недостаточности, гидронефрозу. В свою очередь подагра характеризуется отложением кристаллов моноурата натрия (натриевая соль мочевой кислоты) в соединительных тканях. Отложение и накопление уратов в соединительных тканях в виде тофусов (крупных скоплений кристаллов солей мочевой кислоты в виде гранул) приводит к развитию локального воспалительного процесса. Подагра может приводить к следующим осложнениям: подагрическому артриту, воспалению мочевого пузыря и почек, мочекаменной болезни, пиелонефриту. Таким образом, подагра может возникать на фоне мочекаменной болезни, так и мочекаменная болезнь может быть осложнением подагры. В этой связи

подагра и мочекаменная болезнь тесно связаны общей причиной и требуют аналогичного медикаментозного лечения и профилактики.

Целью исследования является создание комплексного безопасного и эффективного лекарственного препарата, снижающего продукцию мочевой кислоты и способствующего выведению мочевой кислоты для лечения мочекаменной болезни.

Материалы и методы исследования

Методом исследования является контент-анализ, подразумевающий под собой обработку информации с целью выявления или измерения различных фактов и тенденций. В качестве

материалов исследования были использованы статистические данные Росстата.

Результаты исследования и их обсуждение.

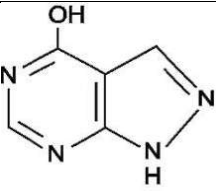
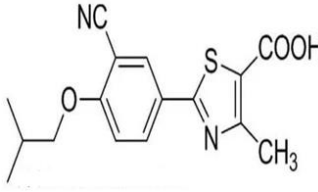
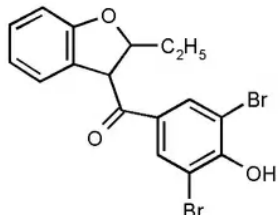
В результате исследования было установлено, что в настоящее время препаратами выбора для снижения продукции и улучшения выведения мочевой кислоты, как при подагре, так и при мочекаменной болезни применяют ингибиторы ксантиноксидазы, ингибиторы реабсорбции мочевой кислоты в проксимальных канальцах нефрона, представленные в таблице 1.

Таблица 1

Действующие вещества препаратов выбора

Table 1

Active ingredients of the drugs of choice

№	Группа препарата	Действующее вещество	Название препарата	Формула	Способ применения, суточная доза
1	Пуриновый, ингибитор ксантиноксидазы	Аллопуринол	Аллопуринол		После еды, 100 – 900 мг/сут
2	Непуриновый ингибитор ксантиноксидазы	Фебуксостат	Аденурик		Независимо от приема пищи, 80 -120 мг/сут
3	Ингибитор реабсорбции мочевой кислоты	Бензбромарон	Дезурик		Независимо от приема пищи, 100 – 200 мг/сут

В таблице 1 представлены действующие вещества препаратов выбора для лечения и профилактики гиперурикемии.

Аллопуринол – пуриновое основание, конкурентно взаимодействующее с гипоксантиноксидазой превращаясь в активный метаболит оксипуринол, который избирательно ингибирует ксантиноксидазу, вследствие чего образования мочевой кислоты не происходит. Концентрация мочевой кислоты в крови и в моче снижается. Рекомендуется принимать аллопуринол после еды, запивая большим

количеством жидкости в дозировке от 100 мг/сут до 900 мг/сут [13]. Несмотря на свою эффективность аллопуринол в редких случаях может вызывать ряд побочных эффектов таких как приступы подагры, аллергические реакции, повышение температуры тела, кожная сыпь, зуд, эозинофилия, васкулит, почечная недостаточность [13]. Поэтому был создан ингибитор ксантиноксидазы непуринной природы – фебуксостат, относящийся к производным арилтиазола. Фебуксостат представляет собой мощный селективный

ингибитор ксантинооксидазы, рекомендуемый к приему пациентам с непереносимостью аллопуринола. Аналогично аллопуринолу фебуксостат непосредственно действует на обмен мочевой кислоты и снижает её продукцию. Фебуксостат применяется независимо от приема пищи в дозировке от 80 мг/сут до 120 мг/сут [12]. Из побочных эффектов может проявляться приступы подагры, аллергические реакции, нарушение функции печени, диспептические расстройства, головная боль, кожная сыпь [12]. Ингибиторы

ксантинооксидазы не влияют на реабсорбцию мочевой кислоты, поэтому их чаще всего применяют вместе с ингибиторами реабсорбции мочевой кислоты, т.е. с бензбромароном. Бензбромарон ингибирует канальцевую реабсорбцию мочевой кислоты и увеличивает её выведение. Принимают независимо от приема пищи в дозировке от 100 мг/сут до 200 мг/сут [3]. Препарат обладает такими побочными эффектами как аллергические реакции, диарея, усиление подагрических приступов [3].

Таблица 2

Состав лекарственного препарата Аллопуринол

Table 2

Composition of the drug Allopurinol

Аллопуринол			
№	Наименование вещества	Доля вещества в мг	
		таб. 100 мг	таб. 300 мг
1.	Аллопуринол (активное вещество)	100,0	300,0
2.	Крахмал картофельный	87,69	
3.	Сахароза	20,0	
4.	Желатин пищевой	1,32	12,0
5.	Магния стеарат	1,0	3,0
6.	Кремния диоксид коллоидный безводный		3,0
7.	Натрия карбоксиметилкрахмал (тип А)		20,0
8.	Целлюлоза микрокристаллическая		52,0

Как видно из таблицы 2 лекарственный препарат Аллопуринол выпускают в двух дозировках действующего вещества 100 мг – Аллопуринол (ОАО ОРГАНИКА, Россия), а так же 300 мг – Аллопуринол-Эгис (PLC EGIS Pharmaceuticals, Венгрия) [2, 3]. Препараты отличаются не только количеством действующего вещества, а так же некоторыми вспомогательными веществами. Вспомогательные вещества препарата производителя ОАО Органика: крахмал картофельный 87,69 мг, сахароза 20,0 мг, желатин пищевой

1,32 мг, магния стеарат 1,0 мг [1]. Вспомогательные вещества Аллопуринол-Эгис: желатин пищевой 12,0 мг, магния стеарат 3,0 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 3,0, натрия карбоксиметилкрахмал (тип А) 20,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 52,0 мг. На рисунке 1 и рисунке 2 предоставлены диаграммы, показывающие соотношение активного и вспомогательных веществ в лекарственных препаратах Аллопуринол и Аллопуринол-Эгис соответственно.

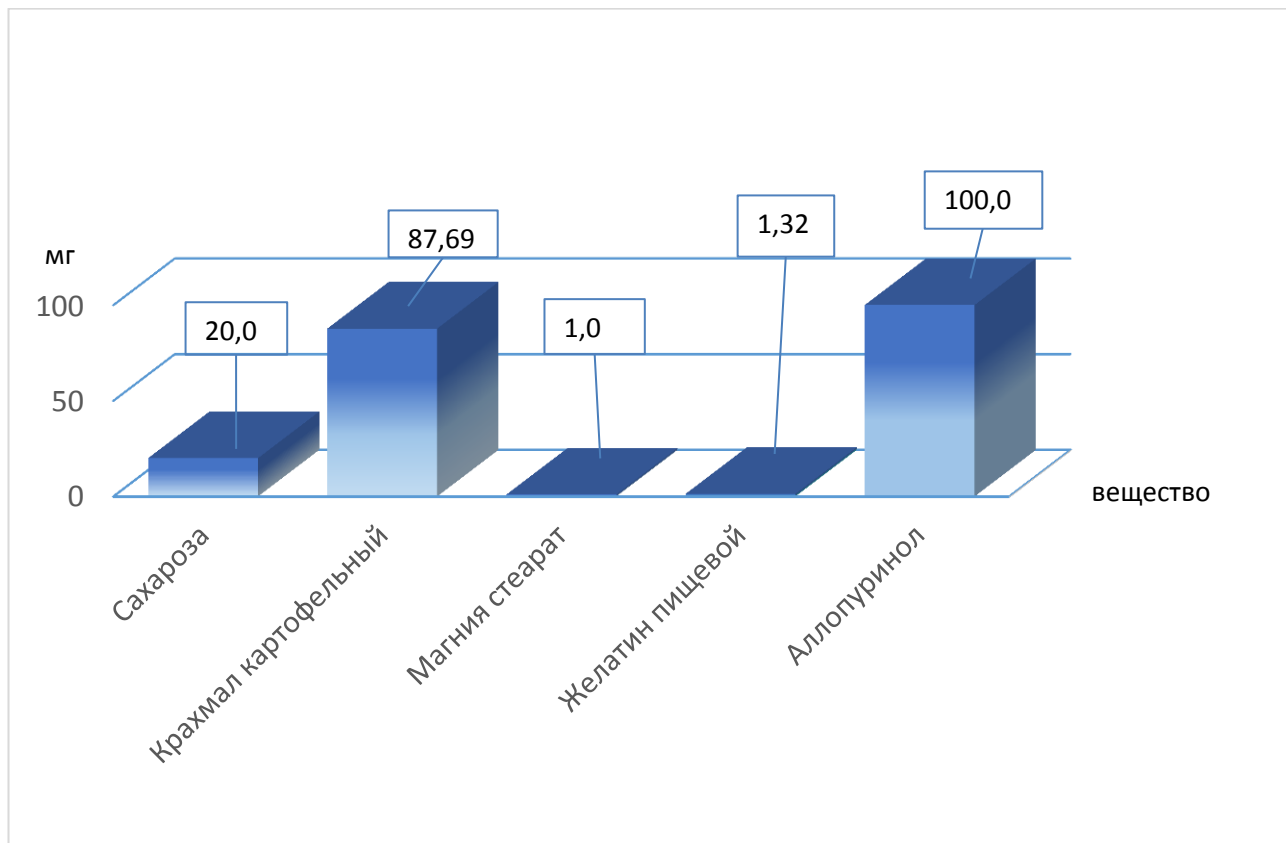


Рис. 1. Диаграмма, показывающая соотношение вспомогательных веществ в препарате Аллопуринол
Fig. 1. Diagram showing the ratio of additive agents in Allopurinol

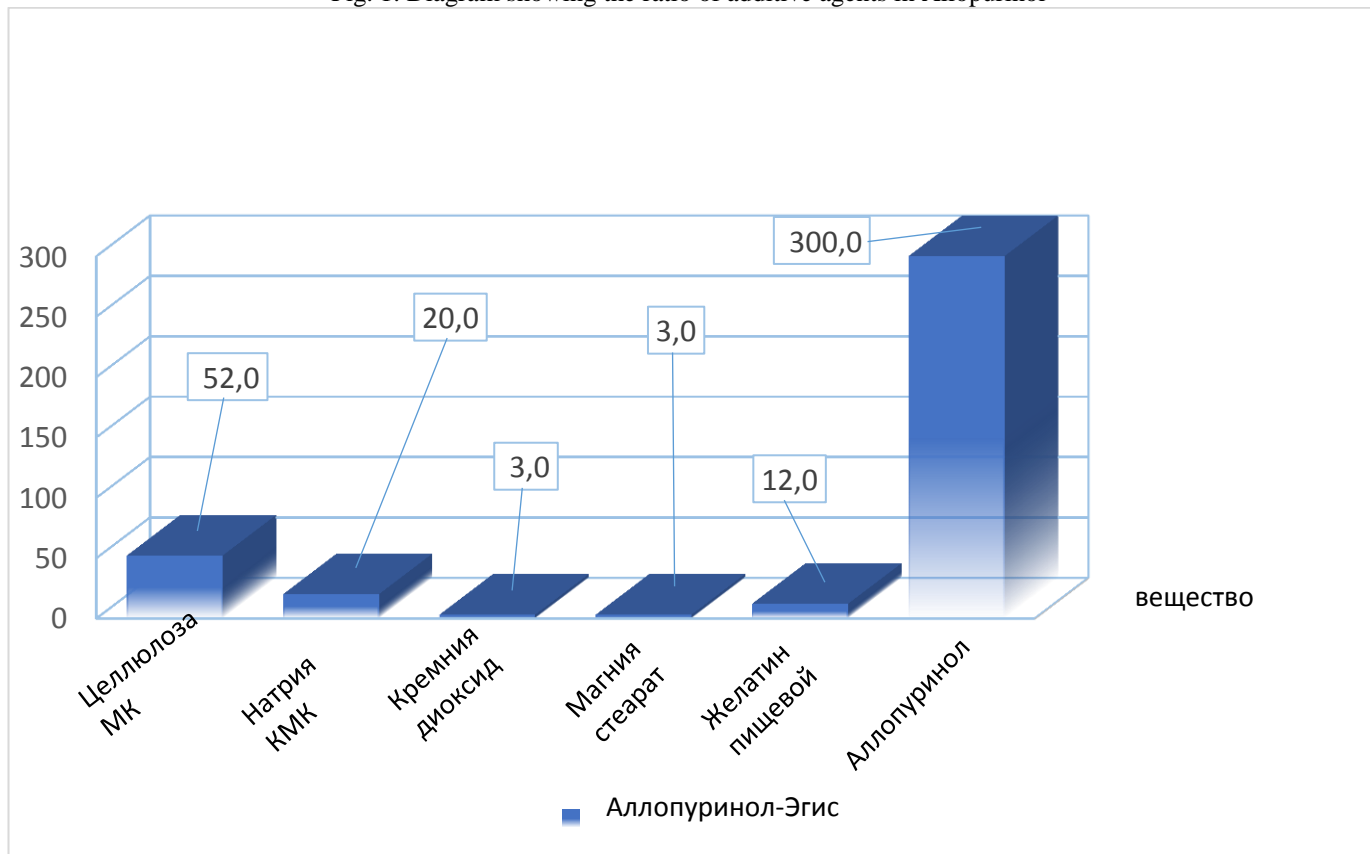


Рис. 2. Диаграмма, показывающая соотношение вспомогательных веществ в препарате Аллопуринол-Эгис
Fig. 1. Diagram showing the ratio of additive agents in Allopurinol-Egis

Таблица 3

Состав лекарственного препарата Аденурик

Table 3

Composition of the drug Adenurik

№	Наименование вещества	Доля вещества в мг
Аденурик		
1.	Фебуксостат (действующее вещество)	80 мг
2.	Лактозы моногидрат	76,5 мг
3.	Гидроксипропилцеллюлоза	
4.	Целлюлоза микрокристаллическая	
5.	Натрия кроскармеллоза	
6.	Магния стеарат	
7.	Кремния диоксид коллоидный гидратированный	
8.	Опадрай II желтый 85F42129 (спирт поливиниловый, титана диоксид, макрогол, тальк, железа оксид желтый)	

В состав лекарственного препарата Аденурик, представленного в таблице 3, входят: активное вещество – фебуксостат в количестве 80 мг и вспомогательные вещества. К сожалению количественное содержание предоставлено только для лактозы моногидрата 76,5 мг [15].

Дезурик – лекарственный препарат не зарегистрирован в реестре лекарственных средств, но занесен в регистр и базу данных лекарственных средств России, где не приведен состав препарата, кроме действующего вещества – бензбромарона [5, 6].

Заключение

Подводя итоги видно, что все препараты являются монокомпонентными и не могут проявлять комплексный терапевтический эффект, направленный на снижение продукции и выведение мочевой кислоты. В этой связи разработка состава и технологии комплексного лекарственного препарата на основе синтетической субстанции и лекарственного растительного сырья для лечения и профилактики мочекаменной болезни и подагры является актуальной и необходимой для пациентов, страдающих данной патологией.

Список литературы

1. Аллопуринол, Энциклопедия лекарств. Регистр лекарственных средств России URL: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_4137.htm (дата обращения 20.05.2016).
2. Аллопуринол, Vidal справочник лекарственных средств URL: http://www.vidal.ru/drugs/allopurinol__18035 (дата обращения 20.05.2016).
3. Аллопуринол-Эгис, Vidal справочник лекарственных средств URL: http://www.vidal.ru/drugs/allopurinol-egis__2345 (дата обращения 20.05.2016).

4. Андрушкевич В. В., Биохимические показатели крови, их референсные значения, причины изменения уровня в сыворотке крови, 2.3. мочевая кислота г. Новосибирск 2006 год URL: http://www.labdiagnostic.ru/docs/specialists/bioxim_pokazat.shtml (дата обращения 20.05.2016).

5. Бензбромарон, База данных лекарственных средств URL: <http://www.regmed.ru/db/InnWork.aspx> (дата обращения 20.05.2016).

6. Дезурик, Энциклопедия лекарств. Регистр лекарственных средств России. URL: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_3781.htm (дата обращения 20.05.2016).

7. Заболеваемость населения по основным классам болезней в 2000-2014 гг. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/# (дата обращения: 20.05.2016).

8. История подагры. URL: <http://rheumo.ru/preodolenie/gout/233-istoriya-podagry.html> (дата обращения 20.05.2016).

9. Мочекаменная болезнь. Вчера, сегодня, завтра. URL: <http://mchs-uro/mkb-segodnja> (дата обращения: 20.05.2016).

10. Подагра: от этиологии и патогенеза к диагностике и рациональной фармакотерапии / Атаханова Л. Э., Цурко В. В., Булеева И. М., Бойко И. Н., Железнов С. П., Иванова Т. Б. // Современная ревматология. 2007. №1. С. 13-18.

11. Селицкая О. В., Борисенко Н. А. Современные представления о подагре // Сибирское медицинское обозрение 2009. № 2 том 50 URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-podagre> (дата обращения 20.05.2016)

12. Сухих, Ж. Л., Штонда М. В., Петров С. А., Воробьева Е. П. Подагра: современные аспекты диагностики и лечения // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2014. №5(11). URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/podagra-sovremennye-aspekty-diagnostiki-i-lecheniya> (дата обращения 20.05.2016)

13. Шуба, Н.М. Подагра – мультиморбидная патология / Український ревматологічний журнал. 2015. № 1 (59). URL: <http://www.rheumatology.kiev.ua/article/7687/podagra-multimorbidnaya-patologiya> (дата обращения 20.05.2016).

14. Эпидемиология мочекаменной болезни в различных регионах российской федерации / Аполихин О. И., Сивков А. В., Солнцева Т. В., Комарова В. А. // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2011. №3(том 1). С. 167-176.

15. Summary of Product Characteristics Adenuric 80 mg film-coated tablets URL: <http://www.medicines.ie/medicine/14607/SPC/Adenuric+80+mg+film-coated+tablets/> (дата обращения 20.05.2016)

References

1. Allopurinol, Encyclopedia of Medicines. The Register of Medicines in Russia URL: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_4137.htm (date of access: May 20, 2016).

2. Allopurinol. Vidal Drug Reference Book. URL: http://www.vidal.ru/drugs/allopurinol__18035 (date of access: May 20, 2016).

3. Allopurinol-Aegis. Vidal Drug Reference Book. URL: http://www.vidal.ru/drugs/allopurinol-egis__2345 (date of access: May 20, 2016).

4. Andrushkevich V.V. Biochemical Parameters of Blood, their Reference Values, and the Causes of Changes in the Level of Serum, 2.3. uric acid. Novosibirsk 2006 URL: http://www.labdiagnostic.ru/docs/specialists/bioxim_pokazat.shtml (date of access: May 20, 2016).

5. Benzbromaron. The Drug Database. URL: <http://www.regmed.ru/db/InnWork.aspx> (date of access: May 20, 2016).

6. Dezurik. Encyclopedia of Medicines. Register of Medicines in Russia. URL: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_3781.htm (date of access: May 20, 2016).

7. Morbidity by Main Disease Classes in 2000-2014. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/# (date of access: May 20, 2016).

8. The History of Gout. URL: <http://rheumo.ru/preodolenie/gout/233-istoriya-podagry.html> (date of access: May 20, 2016).

9. Urolithiasis. Yesterday, Today, Tomorrow. URL: <http://mchs-uro/mkb-segodnja> (date of access: May 20, 2016).

10. Gout: the Etiology and Pathogenesis to Diagnosis and Rational Pharmacotherapy/ Atakhanova L.E., Tsurko V.V., Buleeva I.M., Boiko I.N., Zheleznov S.P., Ivanova T.B. Modern Rheumatology. 2007. №1. Pp. 13-18.

11. Selitskaya O.V., Borisenko N.A. Modern Views of Gout // Siberian Health Review 2009. № 2. Vol. 50. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-podagre> (date of access: May 20, 2016).

12. Sukhikh Zh.L., Shtonda M.V., Petrov S.A., Vorobieva E.P. Gout: Modern Aspects of Diagnosis and Treatment // International Reviews: Clinical Practice and Health. 2014. №5 (11). URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/podagra-sovremennye-aspekty-diagnostiki-i-lecheniya> (date of access: May 20, 2016).

13. Shuba N.M. Gout – a Multimorbid Pathology / Ukrainsky Revmatologichny Zhurnal. – 2015. – № 1 (59). URL: <http://www.rheumatology.kiev.ua/article/7687/podagra-multimorbidnaya-patologiya> (date of access: May 20, 2016).

14. Epidemiology of Urolithiasis in Different regions of the Russian Federation / Apolihin O.I., Sivkov A. V., Solntseva T.V., Komarova V.A. // Bulletin of Medical Internet Conferences. 2011. №3 (Volume 1). Pp. 167-176.

15. Summary of Product Characteristics Adenuric 80 mg film-coated tablets URL: <http://www.medicines.ie/medicine/14607/SPC/Adenuric+80+mg+film-coated+tablets/> (date of access: May 20, 2016)