



УДК 615.032-36653:672.65-43

**PERSPECTIVES OF NASAL ADMINISTRATION OF DRUGS IN
PHARMACOTHERAPY OF ANXIETY DISORDERS
ПЕРСПЕКТИВИ НАЗАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В
ФАРМАКОТЕРАПІЇ ТРИВОЖНИХ РОЗЛАДІВ**

Borysiuk I.Yu. / Борисюк І.Ю.*d.ph.s., associate professor /д.фарм.н., доц*

ORCID: 0000-0003-2824-9118 (+38 067 559 51 02)

Fizor N.S. / Фізор Н.С.*k.ph.s., associate professor /к.фармац.н., доц.*

ORCID: 0000-0003-2204-9879 (+38 095 086 3908)

Hryhoriev M.V. / Григор'єв М.В.*student /студент*

ORCID: 0000-0001-5460-1803 (+38 097 383 55 52)

Odesa National Medical University, Odesa, Valikhovsky lane 2, 65000

Одеський національний медичний університет,

Одеса, Валіховський провулок, 2, 65000

Анотація. В роботі розглянута широко поширена група психологічних розладів, яка протягом багатьох років зберігає тенденцію до подальшого розповсюдження серед населення, а саме тривожні розлади (ТР). Тому поліпшення методів фармакотерапії ТР не втрачає своєї актуальності. Одним із можливих методів збільшення ефективності фармакотерапії ТР може стати зміна шляху введення лікарського засобу (ЛЗ). Альтернативою поширеним зараз методам введення може стати назальне введення, яке здатне забезпечити пряме надходження ЛЗ до головного мозку, де знаходяться відділи ЦНС (мигдалевидне тіло, гіпокамп та таламус), що грають значну роль в патогенезі ТР. Незважаючи на додаткові вимоги до ЛЗ, викликані даним методом введення (ліпофільність, молекулярна маса діючої речовини та ін.), назальне введення може збільшити біодоступність та прискорити терапевтичну дію використаних препаратів.

Ключові слова: тривожні розлади, фармакотерапія, антидепресанти, анксиолітики, назальне введення лікарських засобів

Вступ

Психологічні захворювання, серед яких однією з найбільш розповсюджених груп є ТР, це невід'ємна частина сучасного світу, повного стресових обставин, таких як економічні та політичні кризи, військові конфлікти, пандемії тощо. За даними ВООЗ за період з 2005 по 2015 рік поширеність даної групи захворювань серед населення світу збільшилась на 14,9% [1]. Кількість підтверджених випадків ТР тоді становила 264 мільйони [1,2]. Розповсюдженість ТР в різних країнах світу дуже неоднорідна. Так, поширеність ТР протягом життя коливається від 4,8% у Китаї до 31% в США [3]. Свій внесок в поширення ТР зробила пандемія Covid-19. Протягом 2020 року кількість нових випадків збільшилася на 76,2 мільйона, тобто відбулося поширення захворювання на 25,6% [4]. За одинадцятою редакцією Міжнародної Класифікації Хвороб МКХ-11, ТР належать до шостого розділу «Розлади психіки, поведінки або розвитку нервової системи». Існує велике різноманіття захворювань, що належать до даної групи. За МКХ-11 до даної групи розладів належить велике різноманіття захворювань, таких як



генералізований тривожний розлад (ГТР), панічний розлад (ПР), агорафобія, специфічні фобії, соціальний тривожний розлад (СТР) та ін. [5].

За тяжкістю розрізняють субпорогові та клінічні форми ТР. Субпорогові форми захворювань даної групи розповсюджені в три рази більше ніж клінічні форми (11,4% та 4,2% відповідно) [6].

Таким чином, за останні роки спостерігається тенденція до розповсюдження даної групи захворювань серед населення, що робить питання удосконалення фармакотерапії ТР все більш актуальним. Цієї мети можна досягти впровадженням в клінічну практику альтернативних шляхів введення лікарських засобів.

Фармакотерапія тривожних розладів

Складовою частиною лікування ТР, окрім психологічної терапії, є фармакотерапія. В арсеналі лікарів наявний широкий спектр засобів різної хімічної природи та фармакологічної дії. Більшість засобів, що активно використовуються в терапії ТР, впливають на важливіші патогенетичні ланки, такі як серотонергетичні, дофамінергічні та ГАМК-ергічні системи ЦНС.

В схемі фармакотерапії ТР значну роль грають антидепресанти. При лікуванні даної групи розладів найширше використання отримали селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну (СІЗЗС) та селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну та норепінефрину (СІЗЗСіН). Засоби цих фармакологічних груп інгібують дію серотонінового транспортера, що призводить до збільшення синаптичної концентрації серотоніну. У випадку СІЗЗСіН має місце також інгібування зворотного захвату норепінефрину [7].

Рекомендована тривалість фармакотерапії антидепресантами коливається від 3 місяців до 2 років, а іноді й довше [7]. В значному ступені такий довгий курс лікування пояснюється тим, що терапевтична дія більшості антидепресантів розпочинається через 2-4 тижні з початку вживання препарату [8,9].

Однак, для більшості препаратів, які використовуються в рамках такої фармакотерапії, існує ряд недоліків, які призводять до зниження ефективності лікування. Так, тривалий прийом селективних інгібіторів зворотного захвату серотоніну та селективних інгібіторів зворотного захвату серотоніну та норепінефрину призводить до розвитку побічної дії, таких як сухість у роті, шлунково-кишкові розлади (діарея або запор), седація, безсоння, сексуальна дисфункція [8,9,10]. Приймаючи до уваги хронічний характер більшості тривожних розладів та тривалість використання ЛЗ, ймовірність проявів побічної дії істотна.

Значне клінічне значення при терапії ТР, окрім антидепресантів, отримали анксиолітики - похідні бензодіазепіну (діазепам, феназепам, нітразепам та ін.). Зазвичай, препарати даної групи використовуються для короткотривалої терапії. Не рекомендовано безперервне використання бензодіазепінів більш, ніж 4 тижні [8,10]. Хоча, ряд бензодіазепінів пролонгованої дії (діазепам, клоназепам та лоразепам) активно використовуватися в фармакотерапії ГТР. На відміну від більшості антидепресантів, терапевтична дія бензодіазепінів починається набагато швидше, хоча зберігається протягом меншого часу [8].



При лікуванні бензодіазепінами також виявлено ряд побічних ефектів, таких як надмірна седация, когнітивні порушення та психомоторний розлад координації рухів. Ця група препаратів вимагає особливої обережності при використанні пацієнтами похилого віку через можливу надмірну седацию та порушення когнітивних функцій. Крім того, тривале використання бензодіазепінів пов'язано з розвитком деменції, толерантності до засобу або навіть залежності [11].

Отже, в фармакотерапії ТР наявний ряд недоліків, пов'язаних з побічною дією препаратів при тривалому використанні. Істотним недоліком також можна вважати поступовий розвиток фармакологічного ефекту антидепресантів, що може сприйматися пацієнтом як відсутність результатів лікування і призвести до зниження комплаєнсу хворого.

Особливості назального введення лікарських засобів

На ефективність ЛЗ в значному ступені впливає шлях введення препарату. Під час лікування захворювань нервової системи, необхідно переконатися, що шлях введення ЛЗ забезпечує максимально високу біодоступність діючої речовини в відділі ЦНС (головному мозку), що грає ключову роль в патогенезі захворювання. Таким чином, шлях введення при лікуванні ТР має забезпечити максимально повне надходження діючої речовини до залучених в патогенезі відділів головного мозку, таких як мигдалевидне тіло (*corpus amygdaloideum*), гіпокамп (*hippocampus*) та таламус (*thalamus*) [12,13].

Отже, виходячи з цих міркувань, перспективним шляхом введення лікарських засобів є назальне введення (через носову порожнину за допомогою різноманітних розпилюючих пристроїв, тобто аерозолі, краплі та спреї або без них, наприклад, гелі, мазі), яке здатне забезпечити пряме надходження активної речовини в головний мозок. Введення ЛЗ через носову порожнину забезпечує надходження активної речовини до ЦНС двома шляхами - прямим та непрямим [12]. В першому випадку, під час прямого надходження до ЦНС, ЛЗ після введення в носову порожнину та розчинення в секреті, минає епітелій та потрапляє до нюхального (*nervus olfactorius*) та трійчастого (*nervus trigeminus*) нервів. Далі активна речовина транспортується через крибриформну плиту (*lamina cribrosa*) нюхальним та трійчастим нервом до нюхальної цибулини (*bulbus olfactorius*). Потрапивши до нюхальної цибулини, діюча речовина вивільняється в цереброспінальну речовину, якою транспортується до головного мозку, минаючи гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) [12,13]. При непрямому шляху діюча речовина минаючи епітелій, замість нюхального та трійчастого нервів потрапляє в щільну систему капілярів носової порожнини. Далі діюча речовина циркулює з системним кровотоком, проникає через ГЕБ і потрапляє в головний мозок. В даному випадку біодоступність лікарського засобу в значному ступені залежить від здатності активної речовини минати ГЕБ [14].

Досвід використання назальних лікарських форм в клінічній практиці

Назальне введення ЛЗ активно використовується в терапії різноманітних захворювань для досягнення як місцевого, так системного ефекту. Назальне введення виявилось ефективним для усунення симптомів різноманітних



невротичних захворювань, таких як епілепсія [12,13], соціальний тривожний розлад [15], депресії [16]. У препаратів, введених даним шляхом, спостерігалось прискорення початку терапевтичної дії. Для назального спрею клоназепаму також спостерігається збільшена концентрація засобу у тканинах головного мозку, пролонгація дії ЛЗ у випадку багаторазового використання [17]. Водний назальний спрей мідазоламу за фармакокінетичними властивостями виявився подібним до внутрішньовенного введення розчину [18].

Аналогічні результати досягнуті щодо засобів інших фармакологічних груп. Так, досліджена ефективність назальної форми кеторолаку трометаману, використання якої призвело до скорочення часу знеболювальної терапії та швидшим в 4 рази наростанням анальгетичного ефекту в порівнянні з внутрішньом'язовим введенням [19].

Клінічну ефективність довела назальна форма інтерферону при лікуванні ГРВІ. Під час терапії Covid-19 спостерігається скорочення часу госпіталізації та зменшення числа пацієнтів, що потребують штучної вентиляції легень [20].

Слід зазначити, що назальне введення є неінвазивним шляхом введення ЛЗ, не потребує допомоги підготовленого медичного персоналу та не вимагає наявності стерильних допоміжних засобів (наприклад, шприців). Всі вищезазначені переваги можуть спростити прийом ЛЗ.

Однак, нами було встановлено, що ефективність назального введення лікарських засобів неоднакова для окремих препаратів. На ефективність даного методу введення впливає ряд факторів до яких належать:

1. Ліпофільність/гідрофільність діючої речовини. Так, гідрофільні речовини всмоктуються в носовій порожнині парацелюлярним шляхом, тобто речовина проникає через епітелій крізь тісні з'єднання між епітеліальними клітинами. У свою чергу, ліпофільні речовини минають назальний епітелій завдяки пасивній дифузії [12]. Однак, пасивна дифузія ЛЗ крізь епітелій відбувається швидше, ніж проникнення за парацелюлярним механізмом, тому всмоктування ліпофільних речовин відбувається швидше [12, 13].

2. Наявність в секреті носової порожнини ензимів. Чутливість ЛЗ до дії ензимів секрету носової порожнини (глутатіонтрансфераза, епоксидгідроксилаза та ін.) може призвести до руйнування діючої речовини та зниження фармакологічної дії препарату [13, 14].

3. Фізіологічна pH секрету носової порожнини. Для запобігання виникнення подразнення носової порожнини, ЛЗ має мати аналогічне фізіологічному значення pH , яке складає 4,5-6,8 [13,14].

4. Молекулярна маса діючої речовини. Діючі речовини з молекулярною масою менше ніж 300 в.а.о.м. вне залежності від ліпофільних/гідрофільних властивостей минали назальний епітелій [12, 13].

Отже, діюча речовина в складі назальної лікарської форми має володіти ліпофільними властивостями, мати невелику молекулярну масу та pH в межах 5,6-6,8. Така речовина буде здатна відносно швидко проникати крізь епітелій носової порожнини та запобігати подразненню в місці введення.



Висновки

Тривожні розлади поведінки належать до розповсюдженої групи захворювань серед населення більшості країн світу. Підвищення ефективності терапії даної групи захворювань є достатньо актуальною проблемою. Під час дослідження цього питання ми встановили, що зміна шляху введення ЛЗ на назальне введення може значно збільшити біодоступність та прискорити початок фармакологічної дії препаратів. Окрім того, назальне введення забезпечує пряме надходження діючої речовини до головного мозку через нюхальний та трійчастий нерви, що забезпечує пролонгацію фармакологічної дії та зменшує кількість прийомів засобу під час довгострокового курсу лікування [12,13]. Таким чином, назальне введення може стати альтернативним шляхом прийому ЛЗ під час фармакотерапії ТР.

Література:

1. World Health Organization et al. Depression and other common mental disorders: global health estimates. – World Health Organization, 2017. – №. WHO/MSD/MER/2017.2.
2. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022 Feb;9(2):137-150. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00395-3. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35026139; PMCID: PMC8776563.
3. Craske MG, Stein MB, Eley TC, Milad MR, Holmes A, Rapee RM, Wittchen HU. Anxiety disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 May 4;3:17024. doi: 10.1038/nrdp.2017.24. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Dec 14;3:17100. PMID: 28470168.
4. COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021 Nov 6;398(10312):1700-1712. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34634250; PMCID: PMC8500697.
5. World Health Organization. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics
6. Bosman RC, Ten Have M, de Graaf R, Muntingh AD, van Balkom AJ, Batelaan NM. Prevalence and course of subthreshold anxiety disorder in the general population: A three-year follow-up study. *J Affect Disord*. 2019 Mar 15;247:105-113. doi: 10.1016/j.jad.2019.01.018. Epub 2019 Jan 15. PMID: 30660019.
7. Strawn J. R. et al. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: an evidence-based treatment review //Expert opinion on pharmacotherapy. – 2018. – Т. 19. – №. 10. – С. 1057-1070.
8. Strawn J. R. et al. The impact of antidepressant dose and class on treatment response in pediatric anxiety disorders: a meta-analysis //Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. – 2018. – Т. 57. – №. 4. – С. 235-244. e2.
9. Jakubovski E. et al. Systematic review and meta-analysis: Dose–response curve of SSRIs and SNRIs in anxiety disorders //Depression and anxiety. – 2019. – Т.



36. – №. 3. – С. 198-212.

10. Gomez A. F., Barthel A. L., Hofmann S. G. Comparing the efficacy of benzodiazepines and serotonergic anti-depressants for adults with generalized anxiety disorder: a meta-analytic review //Expert opinion on pharmacotherapy. – 2018. – Т. 19. – №. 8. – С. 883-894.

11. Tafet G. E., Nemeroff C. B. Pharmacological treatment of anxiety disorders: the role of the HPA axis //Frontiers in psychiatry. – 2020. – Т. 11. – С. 443.

12. Costa C. et al. Nose-to-brain delivery of lipid-based nanosystems for epileptic seizures and anxiety crisis //Journal of Controlled Release. – 2019. – Т. 295. – С. 187-200.

13. Ramreddy S., Janapareddi K. Brain targeting of chitosan-based diazepam mucoadhesive microemulsions via nasal route: formulation optimization, characterization, pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation //Drug Development and Industrial Pharmacy. – 2019. – Т. 45. – №. 1. – С. 147-158.

14. Хохлов М.Б., Рубан О.А., Рубан Е.А. Сучасні аспекти інтраназального введення лікарських речовин у вигляді спреїв. – 2021.

15. Voncken M. J. et al. The effect of intranasally administered oxytocin on observed social behavior in social anxiety disorder //European Neuropsychopharmacology. – 2021. – Т. 53. – С. 25-33.

16. Mathé A. A. et al. A randomized controlled trial of intranasal neuropeptide y in patients with major depressive disorder //International Journal of Neuropsychopharmacology. – 2020. – Т. 23. – №. 12. – С. 783-790.

17. Musumeci T., Bonaccorso A., Puglisi G. Epilepsy disease and nose-to-brain delivery of polymeric nanoparticles: an overview //Pharmaceutics. – 2019. – Т. 11. – №. 3. – С. 118.

18. Schrier L. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new highly concentrated intranasal midazolam formulation for conscious sedation //British journal of clinical pharmacology. – 2017. – Т. 83. – №. 4. – С. 721-731.

19. Черній В. І. и др. Порівняння ефективності аналгетичної дії назальної форми кеторолаку трометаміну «Asprix» та ін'єкційної форми кеторолаку трометаміну у післяопераційному періоді //Pain, anaesthesia & intensive care. – 2017. – №. 1 (78). – С. 44-53.

20. Хайтович М. В. Застосування назального інтерферону для профілактики та лікування гострої респіраторної вірусної інфекції. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Abstract. *The work examines a widespread group of psychological disorders, which for many years has maintained a tendency to further spread among the population, namely, anxiety disorders (TR). Therefore, improving the methods of pharmacotherapy of TR does not lose its relevance. One of the possible methods of increasing the effectiveness of TR pharmacotherapy can be a change in the route of drug administration. An alternative to the currently common methods of administration can be nasal administration, which can ensure direct delivery of drugs to the brain, where the central nervous system departments (amygdala, hippocampus and thalamus) are located, which play a significant role in the pathogenesis of TR. Despite the additional requirements for drugs caused by this method of administration (lipophilicity, molecular weight of the active substance, etc.), nasal administration may increase the bioavailability and accelerate the therapeutic effect of the drugs used.*



Key words: *anxiety disorders, pharmacotherapy, antidepressants, anxiolytics, nasal administration of drugs*

Науковий керівник: доц. Фізор Н.С.

Стаття відправлена: 17.09.22

© Григор'єв М.В.