

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-3-28-33

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ КЕТОПРОФЕНА В ГЕЛЕ НА МОДЕЛИ АДЪЮВАНТНОГО АРТРИТА У КРЫС

М. В. Корокин¹, М. В. Покровский¹, А. А. Поромов², О. С. Гудырев¹,
Л. В. Корокина¹, В. С. Слюсаренко¹, М. А. Затолокина³

Изучена сравнительная эффективность комбинированного лекарственного средства “Пенталгин экстра-гель” (Лекко, Россия) в сравнении с препаратом “Кетопрофен гель” (ЗАО Вертекс, Россия) при местном применении на модели хронического иммунного воспаления (адъювантный артрит, вызванный введением полного адъюванта Фрейнда) у крыс. Нанесение исследуемых препаратов начинали с 1 дня после моделирования артрита и проводили ежедневно в течение следующих 26 дней. Исследуемые препараты наносили на кожу обеих задних лап в дозе 50 мг/кг в пересчете на кетопрофен, осторожно втирая в течение 30 с. Выраженность эффекта в отношении первичной воспалительной реакции “Пенталгина экстра-гель” на 3, 7, 21 и 26 сут после моделирования артрита была выше на 7,7, 10,3, 13,1 и 9,1 %, соответственно ($p \leq 0,05$), чем препарата “Кетопрофен гель” в обозначенные временные промежутки. Снижение проявлений вторичной воспалительной реакции в сравнении с контролем на 17, 21 и 26 сут составляло 8,8, 16,5 и 15 % соответственно ($p \leq 0,05$) обнаружено в группе животных, получавших “Пенталгин экстра-гель”. “Кетопрофен гель” не оказывал значимого влияния на выраженность вторичной воспалительной реакции. Оба исследуемых препарата на фоне сформировавшегося хронического иммунного воспаления вызывают снижение концентрации простагландина (ПГ) E_2 в воспалительном экссудате. При применении препарата “Пенталгин экстра-гель” степень снижения концентрации ПГ E_2 в воспалительном экссудате была более выражена, чем при применении препарата “Кетопрофен гель” ($p \leq 0,05$). При исследовании анальгетической активности установлено, что препарат “Пенталгин экстра-гель” и “Кетопрофен гель” оказывают выраженное анальгетическое действие. При применении “Пенталгин экстра-гель” среднее количество вокализаций в ответ на сгибание голеностопного сустава на 26 день после моделирования адъювантного артрита было на 35,7 % ниже, чем в группе животных, получавших “Кетопрофен гель” ($p \geq 0,05$).

Ключевые слова: НПВС; кетопрофен; гель; противовоспалительная активность; Пенталгин экстра-гель; кетопрофен гель; адъювантный артрит; крысы.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) проявляют свои свойства, главным образом, за счет специфического ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ), что приводит к снижению выработки простагландинов (ПГ), в том числе ПГ E_2 , основного стимулятора воспаления, боли и лихорадки [7].

Эффективность пероральных НПВС хорошо известна, а также известно, что их применение может приводить к возникновению нарушений деятельности органов желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей. В то же время местное применение НПВС связано с более низким риском неблагоприятных эффектов, в том числе со стороны желудочно-кишечного тракта [8].

НПВС в лекарственных формах для местного применения широко используют в практическом здравоохранении. Они применяются при поражениях опорно-двигательного аппарата различного происхождения, спортивной травме, тромбозах и т.д. Главным доказательством в пользу выбора лекарственной формы для местного применения является очевидное преобладание преимуществ над риском возникнове-

¹ НИИ Фармакологии живых систем, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, д. 85.

² ФГБНУ “Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова”, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а.

³ Курский государственный медицинский университет, Россия, Курск, ул. К. Маркса 3.

ния нежелательных явлений: эффект “местных” НПВС во многих исследованиях превосходит плацебо, а вот побочные реакции редки и ограничиваются раздражением кожи. Этот факт особенно важен для ревматологов, так как больным с хроническими артритами необходимо постоянно принимать НПВС.

Исследования, выполненные в 1998 г., показали, что “местные” НПВС обладают значительной эффективностью при использовании как при острых состояниях (травма, растяжение связок и т.д.), так и при хронических артропатиях. Кроме того, некоторые сравнительные исследования не выявили значительных отличий при анализе эффективности “местных” и “системных” НПВС. Однако до сих пор встречается некоторое скептическое отношение к локальной терапии НПВС. Обычно такой скепсис развивается тогда, когда при назначении не учитываются показания к ее применению [1].

Результаты 16 рандомизированных контролируемых исследований показали, что “местные” НПВС в сравнении с “системными” вызывают меньшее количество побочных эффектов [5]. Выявлено, что топическое применение НПВС при хронических заболеваниях опорно-двигательного аппарата (в основном у пациентов с остеоартрозом коленного сустава) было значительно более эффективно, чем плацебо. Продемонстрировано также, что при применении диклофенака натрия местные нежелательные явления обнаружены в основном в виде легких кожных реакций, а проявления других нежелательных реакций при применении кетопрофена не зафиксированы [2].

Известно, что механизм действия НПВС связан с ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ) — фермента, который обеспечивает синтез ПГ и тромбосана. ПГ опосредуют различные физиологические функции и играют важную роль в воспалительных и ноцицептивных процессах [3]. Ингибирование ЦОГ приводит к уменьшению проявлений боли, лихорадки, уменьшению агрегации тромбоцитов и воспалительного ответа [4]. НПВС при местном применении действуют по тому же механизму действия, что и “системные” НПВС. “Местные” НПВС создают условия для сохранения эффективных концентраций препарата в месте боли/воспаления, избегая системного распределения [6].

В проведенных исследованиях показано, что при лечении острой мышечно-скелетной боли (например, растяжений, деформаций) у взрослых “местные” НПВС обеспечивают значительно более высокие показатели эффективности (количество пациентов с уменьшением ощущения боли $\geq 50\%$), чем при местном применении плацебо, с эффективностью, сравнимой с эффективностью “системных” НПВС [2]. Наибольшая эффективность показана при применении гелей, содержащих диклофенак и кетопрофен.

В Государственном Реестре лекарственных средств представлены разные лекарственные формы НПВС для местного применения. Особый интерес вызывает сравнительное изучение эффективности однокомпо-

нентных гелей в сравнении с разработанными в настоящее время комбинированными препаратами. В качестве объекта настоящего исследования выбрана композиция “Пенталгин экстра-гель” (Лекко, Россия), содержащая в своем составе кетопрофен — 50 мг (на 1 г геля), и дополнительно диметилсульфоксид — 30 мг, камфору — 30 мг, перца стручкового плодов настойку — 40 мг, масло листьев мяты перечной — 9 мг. Предлагаемый к исследованию препарат охватывает широкий круг показаний к применению, в первую очередь, в качестве противовоспалительного и анальгетического средства: острые и хронические воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата, мышечные боли ревматического и неревматического происхождения, посттравматическое воспаление мягких тканей и др.

Кетопрофен — основной действующий компонент комбинированного лекарственного средства, обуславливающий его противовоспалительное и анальгетическое действие. Диметилсульфоксид — оказывает противовоспалительное, местноанестезирующее, обезболивающее и противомикробное действие. Улучшает микроциркуляцию в тканях и угнетает воспалительную инфильтрацию тканей. Проникает через кожу и слизистые оболочки, способствует более глубокому проникновению в ткани других компонентов препарата. Камфора при местном применении оказывает местнораздражающее, обезболивающее, противовоспалительное и антисептическое действие; возбуждая чувствительные нервные окончания кожи и подкожных тканей, расширяет кровеносные сосуды и улучшает кровообращение в органах и тканях. Перца стручкового плодов настойка и масло листьев мяты при местном применении обладают местно-раздражающим, отвлекающим, обезболивающим, противовоспалительным и разогревающим действием, вызывает усиление местного кровообращения в коже, воздействуя на патологические процессы, локализованные также и в глубине тканей.

Таким образом, состав изучаемой композиции позволяет прогнозировать её более выраженное противовоспалительное и анальгетическое действие.

В рамках настоящего исследования проведено сравнительное изучение эффективности противовоспалительного и анальгетического действия лекарственного средства “Пенталгин экстра-гель”, гель для наружного применения 5 % (Лекко, Россия) в сравнении с препаратом “Кетопрофен гель”, гель для наружного применения 5 % (ЗАО “Вертекс”, Россия) при местном применении на модели адьювантного артрита (АА) у крыс.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом настоящего исследования явился комбинированный нестероидный противовоспалительный препарат “Пенталгин экстра-гель”, гель для наружного применения, содержащий 5 % кетопрофена (Лекко, Россия).

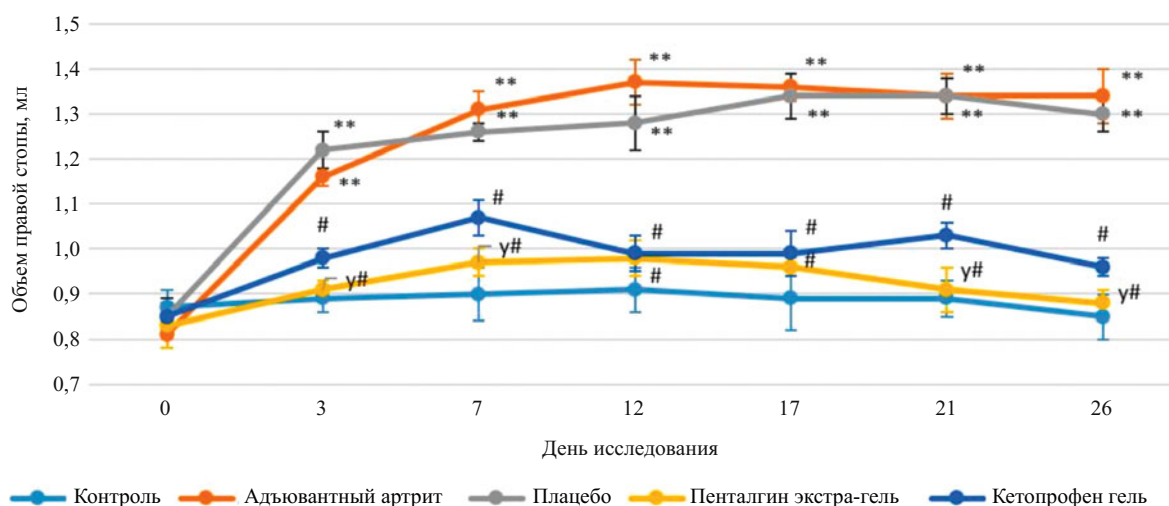


Рис. 1. Динамика первичной воспалительной реакции крыс (отек правой задней лапы) в ответ на введение ПАФ и аппликацию гелей на кожу задних конечностей.

[#] $p \leq 0,05$ в сравнении с группой “Адьювантный артрит”;

^y $p \leq 0,05$ в сравнении с группой “Кетопрофен-гель”;

^{**} $p \leq 0,05$ в сравнении с группой “Контроль”.

В состав препарата “Пенталгин экстра-гель” в качестве действующих веществ входит (на 100 г геля) кетопрофен — 5,0, дополнительно композиция содержит: диметилсульфоксид — 3,0; камфора — 3,0; перца стручкового плодов настойка — 4,0; мяты перечной листьев масло — 0,9 г.

В качестве препарата сравнения использовали препарат “Кетопрофен, гель” для наружного применения (ЗАО “Вертекс”, Россия), содержащий в своем составе в качестве основного действующего вещества 5 % кетопрофена.

В состав обоих препаратов включена субстанция кетопрофена производства Жеджианг Джижуо Фармасьютикал Ко. Лтд. (Китай).

В качестве контроля использовали данные, полученные при применении 35 %-ного раствора этилового спирта (96 %) в 1 %-ном крахмальном клейстере. В качестве плацебо использовали гелевую основу, не содержащую активных действующих компонентов.

Опыты проведены на 50 самках крыс Вистар массой (200 ± 10) г (Филиал “Столбовая” ФГБУН “НЦБМТ ФМБА России”, пос. Столбовая, Московский район).

Хроническое иммунное воспаление моделировали у крыс субплантарным введением в правую заднюю лапу 0,1 мл полного адьюванта Фрейнда (ПАФ, Sigma-Aldrich) [10].

Нанесение исследуемых препаратов начинали с 1-го дня после применения ПАФ и проводили ежедневно в течение следующих 26 дней. Исследуемый препарат, препарат сравнения и плацебо наносили на обе задние лапы в количестве 0,1 г на каждую лапу, осторожно втирая в течение 30 с. Таким образом, для кожной аппликации использовали 0,2 г исследуемого препарата и препарата сравнения, что в перерасчете на

основное действующее вещество кетопрофен составляет дозу 50 мг/кг.

Животные были разделены на 5 экспериментальных групп (по 10 животных в группе): 1 группа — контроль — группа животных после субплантарного введения воды для инъекций в объеме 0,1 мл в правую заднюю лапу; 2 группа — модель АА — группа животных, которым субплантарно вводили в правую заднюю лапу 0,1 мл ПАФ; 3 группа — АА + плацебо (гелевая основа без активных компонентов); 4 группа — АА + “Пенталгин экстра-гель”; 5 группа — АА + “Кетопрофен, гель”.

Выраженность воспалительной реакции оценивали на 0, 3, 7, 12, 17, 21 и 26 дни после введения ПАФ. Объем стопы измеряли онкометрическим методом, основанном на вытеснении столба жидкости из капилляра при погружении стопы в воду комнатной температуры. Противовоспалительное действие оценивали по уменьшению прироста объема стопы в динамике проведения эксперимента. Проводили оценку первичной иммунологической реакции — отек правой задней лапы (лапа, в которую вводили ПАФ) и вторичной иммунологической реакции — отек левой задней интактной лапы.

Измерение болевого порога проводили на 7, 12 и 26 дни после возникновения воспаления. Болевой порог измеряли подсчетом количества вокализаций, вызванных 5 последовательными легкими сгибаниями голеностопного сустава правой задней лапы крысы [8].

В качестве биохимического маркера воспаления на 26 сут после моделирования АА использовали концентрацию ПГЕ₂ в экссудате из области голеностопного сустава правой задней лапы крыс, предварительно наркотизированных хлоралгидратом (300 мг/кг). Образцы воспалительного экссудата центрифугировали

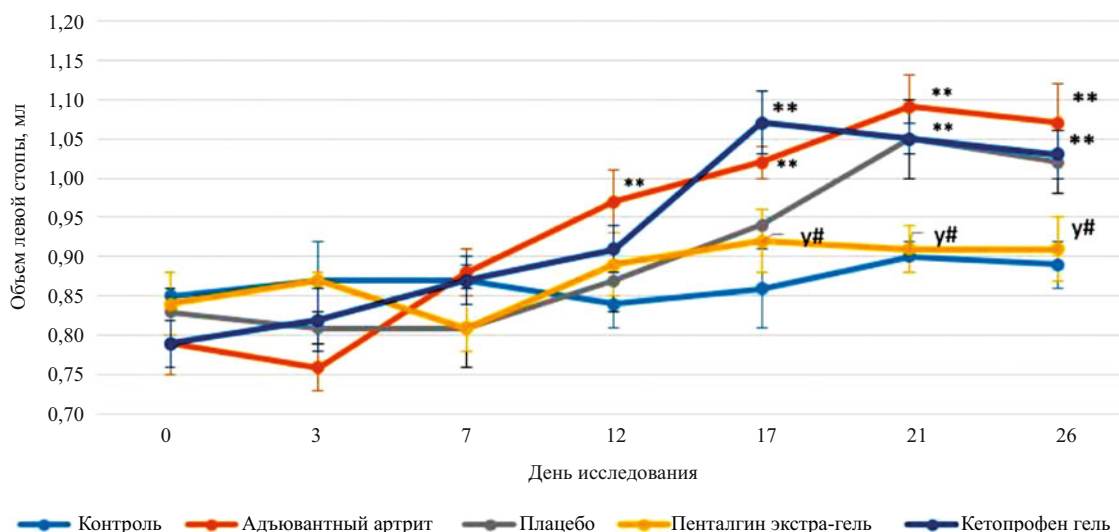


Рис. 2. Динамика вторичной воспалительной реакции (отек левой задней лапы) в ответ на введение ПАФ и аппликацию гелей на кожу задних конечностей.

[#] $p \leq 0,05$ в сравнении с группой “Адьювантный артрит”;

^y $p \leq 0,05$ в сравнении с группой “Кетопрофен-гель”;

^{**} $p \leq 0,05$ в сравнении с группой “Контроль”.

(700 g, 1 мин, 4 °C). Концентрацию ПГЕ₂ определяли методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов (Fine Biotech, ELISA kit).

Статистическую обработку результатов исследования проводили по общепринятым методам, рассчитывая средние значения показателей (M) и ошибку средней арифметической (m). Достоверность различий между средними определяли по t -критерию Стьюдента. Вероятность полученных результатов оценивали на уровне значимости не менее 95 % ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При онкометрической оценке воспалительной реакции в ответ на субплантарное введение ПАФ установлено, что отек правой задней лапы (первичная воспалительная реакция) формировался на 3 день после введения адьюванта. К 17, а затем 26 сут отек незначительно уменьшался, но сохранялся до выведения животных из эксперимента (рис. 1).

Применение препаратов “Пенталгин экстра-гель” и “Кетопрофен гель” сопровождается выраженным противовоспалительным действием и приводит к уменьшению объема правых задних лап крыс начиная с 3 сут после введения ПАФ. При этом эффективность препарата “Пенталгин экстра-гель” на 3, 7, 21 и 26 сут статистически значимо превосходила таковую для препарата сравнения “Кетопрофен гель” в обозначенные временные промежутки на 7,7, 10,3, 13,1 и 9,1 % ($p \leq 0,05$), соответственно (рис. 1).

Вторичная воспалительная реакция в виде отека левой задней лапы статистически значимо начинала обнаруживаться через 12 дней после введения ПАФ и достигала максимума к моменту выведения животных

из эксперимента на 26 день после моделирования хронического иммунного воспаления (рис. 2). Так, через 12 дней после моделирования воспаления объем левой задней стопы крыс в группе животных с АА был на 15,5 % больше, чем в контрольной группе животных ($p \leq 0,05$), а через 26 дней — на 20,2 % больше чем в контроле ($p \leq 0,05$).

Снижение выраженности вторичной воспалительной реакции в сравнении с контролем на 17, 21 и 26 сут составляло 8,8, 16,5 и 15 %, соответственно, ($p \leq 0,05$), и было обнаружено при применении препарата “Пенталгин экстра-гель”. Нанесение препарата “Кетопрофен гель” не оказывало значимого влияния на объем левой задней стопы крыс во время всего периода наблюдения (рис. 2).

Таким образом, исследуемый комбинированный препарат “Пенталгин экстра-гель” обладал более выраженной противовоспалительной эффективностью в сравнении с однокомпонентным препаратом “Кетопрофен гель”. Необходимо отметить, что объем правой и левой задних лап, являющийся выражением первичной и вторичной воспалительной реакции в группе животных, получавших “Пенталгин экстра-гель”, на 21 и 26 сут эксперимента соответствовал объему правой и левой задних лап животных контрольной группы, что свидетельствует о максимально эффективной коррекции патологических нарушений, возникающих на фоне моделирования АА.

Как показано на рис. 3, местное применение исследуемых препаратов на фоне сформировавшегося хронического иммунного воспаления приводит к статистически значимому в сравнении с группой животных с АА ($p \leq 0,05$) снижению концентрации ПГЕ₂ в воспа-

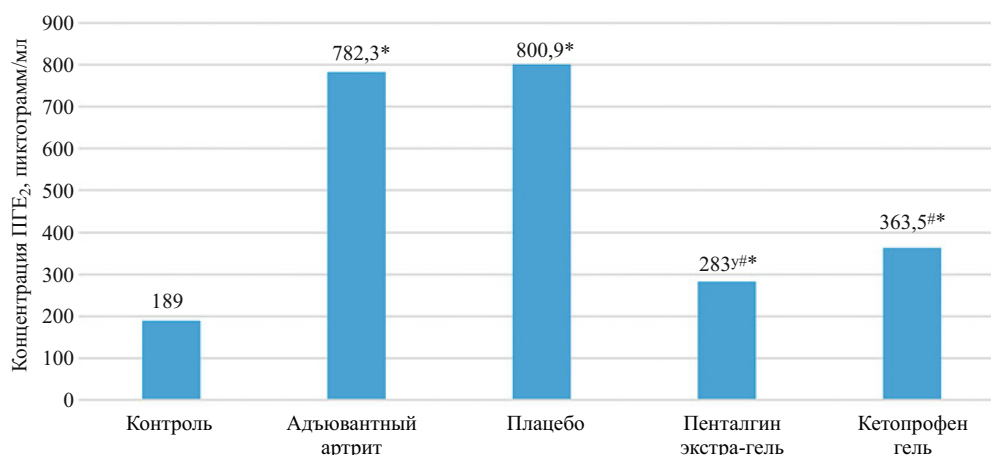


Рис. 3. Влияние препаратов “Пенталгин экстра-гель” и “Кетопрофен гель” на концентрацию ПГЕ₂ в воспалительном экссудате у крыс на фоне моделирования адьювантного артрита.

* $p \leq 0,05$ в сравнении с контрольной группой животных;

$p \leq 0,05$ в сравнении с группой “Адьювантный артрит”;

y $p \leq 0,05$ в сравнении с группой “Кетопрофен гель”.

лительном экссудате. При применении комбинированного препарата “Пенталгин экстра-гель” степень снижения концентрации ПГЕ₂ в воспалительном экссудате была статистически значимо более выражена, чем при применении препарата “Кетопрофен гель” ($p \leq 0,05$) (рис. 3).

Можно предположить, что обнаруженное положительное фармакодинамическое взаимодействие компонентов препарата “Пенталгин экстра-гель” является результатом повышения концентрации кетопрофена в области моделируемой воспалительной реакции за счет усиления микроциркуляции и собственного противовоспалительного действия таких компонентов препарата “Пенталгин экстра-гель”, как диметилсульфоксид и камфора.

Вокализации в ответ на сгибание сустава при моделировании АА у крыс является значимым фактом для оценки влияния НПВС на хроническую воспалительную боль, поскольку анальгетическая эффективность НПВС в рамках модели АА коррелирует с клиническими случаями возникновения болевого синдрома у больных ревматоидным артритом. В клинических условиях топическое применение НПВС показано для облегчения хронической воспалительной боли, свя-

занной с нарушениями опорно-двигательного аппарата, включая остеоартроз и ревматоидный артрит, что свидетельствует о том, что оценка анальгетических эффектов местного применения НПВС у животных может послужить основой для прогнозирования их клинической эффективности [9].

В настоящем исследовании болевой порог измеряли на 7, 12 и 26 дни после индукции воспаления подсчетом количества вокализаций, вызванных 5 последовательными легкими сгибаниями голеностопного сустава правой задней лапы крысы. Установлено, что исследуемые препарат “Пенталгин экстра-гель” и препарат сравнения “Кетопрофен гель” оказывают выраженное анальгетическое действие. Количество вокализаций при проведении пробы в группе животных, получающих “Пенталгин экстра-гель”, оказалось ниже количества вокализаций в группе животных, получавших “Кетопрофен гель”, однако указанные различия не носили статистически значимого характера (таблица). Так при применении “Пенталгин экстра-гель” среднее количество вокализаций на 26 день после моделирования АА было на 35,7 % ниже, чем в группе животных, получавших “Кетопрофен гель” ($p \geq 0,05$, таблица).

Анальгетический эффект препаратов “Пенталгин экстра-гель” и “Кетопрофен гель”. Среднее количество вокализаций в отчет на 5-кратное легкое сгибание правого голеностопного сустава крысы ($M \pm m$)

Группа животных	7 день	12 день	26 день
Контроль	0,6 ± 0,221	0,5 ± 0,167	0,6 ± 0,221
АА	3,5 ± 0,269*	3,4 ± 0,267*	3,1 ± 0,379*
Плацебо	3,2 ± 0,249*	3,3 ± 0,367*	3,4 ± 0,371*
Пенталгин экстра-гель	1,6 ± 0,221**	1,5 ± 0,269**	1,4 ± 0,306**
Кетопрофен гель	2,0 ± 0,211**	1,9 ± 0,233**	1,9 ± 0,260**

* $p \leq 0,05$ в сравнении с группой “Контроль”.

** $p \leq 0,05$ в сравнении с группой АА.

ВЫВОДЫ

1. Препарат “Пенталгин экстра-гель” превосходит “Кетопрофен гель” по противовоспалительному действию на модели АА у крыс. Препарат “Кетопрофен гель”, в отличие от препарата “Пенталгин экстра-гель”, не оказывал значимого влияния на выраженность вторичной воспалительной реакции.

2. Местное применение исследуемых препаратов на фоне сформировавшегося хронического иммунного воспаления приводит к снижению концентрации ПГЕ₂ в воспалительном экссудате ($p \leq 0,05$).

3. Препарат “Пенталгин экстра-гель” превосходит препарат сравнения “Кетопрофен гель” по выраженности анальгетического действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Г. Барскова, *Справ. поликлин. врача*, **11**, 62 – 65 (2008).

2. S. Derry, P. Conaghan, JA. Da Silva, et al., *Cochrane Database Syst. Rev.*, **4**, CD007400 (2016); doi: 10.1002/14651858.CD007400.pub3.
3. S. Derry, R. A. Moore, H. Gaskell, et al., *Cochrane Database Syst. Rev.*, **6**, CD007402 (2015); doi: 10.3810/pgm.2011.09.2482.
4. L. L. Jorge, C. Feres, *J. Pain Res.*, **4**, 11 – 24 (2011); doi: 10.2147/JPR.S9492.
5. U. E. Makris, M. J. Kohler, L. Fraenkel, *J. Rheumatol.*, **37**(6), 1236 – 1243 (2010); doi: 10.3899/jrheum.090935.
6. M. L. McPherson, N. M. Cimino, *Pain Med.*, **14**(1), 35 – 39 (2013).
7. S. Narumiya, Y. Sugimoto, F. Ushikubi, *Physiol. Rev.*, **79**, 1193 – 1226 (1999); doi: 10.1152/physrev.1999.79.4.1193.
8. M. Sugimoto, Y. Toda, M. Hori, et al., *Drug Dev Res.*, **77**(4), 206 – 211 (2016); doi: 10.1002/ddr.21314.
9. K. Takayama, A. Hirose, I. Suda, et al., *Int. J. Biomed. Sci.*, **7**(3), 222 – 229 (2011).
10. X. Zhang, Y. Dong, H. Dong, et al., *Exp. Ther. Med.*, **13**(2), 710 – 716 (2017); doi: 10.3892/etm.2016.3995.

Поступила 13.03.20

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF THE LOCAL APPLICATION OF GELS BASED ON KETOPROFEN STUDIED ON THE MODEL OF ADJUVANT ARTHRITIS IN RATS

M. V. Korokin¹, M. V. Pokrovskii¹, A. A. Poromov², O. S. Gudyrev¹, L. V. Korokina¹, V. S. Slisarenko¹, and M. A. Zatolokina³

¹ Research Institute of Pharmacology of Living Systems, Belgorod State University, ul. Pobedy 85. Belgorod, 308015 Russia

² I. I. Mechnikov Institute of Vaccines and Sera, Malyy Kazennyi per. 5a, Moscow, 105064 Russia

³ Kursk State Medical University, ul. K. Marksa 3, Kursk, 305041 Russia

A comparative study of effectiveness of the combined anti-inflammatory and analgesic medicine Pentalgin Extra-Gel in the form of external gel containing 5% ketoprofen (Lecco Co., Russia) in comparison to preparation Ketoprofen Gel 5% (Verteks Co., Russia) was performed with both gels applied locally on a model of chronic immune inflammation (adjuvant arthritis caused by the introduction of Freund's complete adjuvant) in rats. The application of both drugs began on the 1st day after injection of the adjuvant and was repeated daily for the next 26 days. The test drug, reference drug, and placebo were applied onto both hind legs in an amount of 0.1 g for each paw, with gently rubbing for 30 sec. Thus, 0.2 g of the test drug and the reference drug were used for cutaneous application, which was equivalent in terms of the main active substance (ketoprofen) to a dose of 50 mg/kg. It is established that both Pentalgin Extra-Gel and Ketoprofen Gel preparations have a pronounced anti-inflammatory effect on the adjuvant arthritis model caused by the introduction of Freund's complete adjuvant. In respect of reducing severity of the primary inflammatory reaction, the effectiveness of Pentalgin Extra-Gel on days 3, 7, 21, and 26 after modeling the pathology statistically significantly (by 7.7, 10.3, 13.1, and 9.1%, respectively, $p \leq 0.05$) exceeded that for the comparison drug Ketoprofen Gel in the indicated time intervals. A decrease in severity of the secondary inflammatory reaction in comparison to the control on days 17, 21, and 26 by 8.8, 16.5, and 15%, respectively ($p \leq 0.05$) was found in the group of animals treated with Pentalgin Extra-Gel, whereas the application of Ketoprofen Gel did not show such a significant effect. Local use of the studied drugs against the background of the model chronic immune inflammation leads to a statistically significant decrease in the concentration of PGE₂ in comparison with the group of animals with the adjuvant arthritis model ($p \leq 0.05$) inflammatory exudate. When using the combined drug Pentalgin Extra-Gel, the degree of decrease in the concentration of PGE₂ in inflammatory exudate was statistically significantly more pronounced than that for Ketoprofen Gel ($p \leq 0.05$). In examining the analgesic activity, it was found that both Pentalgin Extra-Gel and the comparison preparation Ketoprofen Gel have a pronounced analgesic effect. On using Pentalgin Extra-Gel, the average number of vocalizations in response to flexion of the ankle joint group of animals on day 26 after adjuvant arthritis simulation was 35.7% lower than in the group of animals treated with Ketoprofen Gel ($p \geq 0.05$).

Keywords: NSAIDs; ketoprofen; gel; anti-inflammatory activity; Pentalgin Extra-Gel; Ketoprofen Gel; adjuvant arthritis; rats.