

І. А. Кравченко, канд. хім. наук,
О. І. Александрова,
Н. В. Овчаренко,
В. Б. Ларіонов

КОРЕКЦІЯ СУБСУДОМНОГО СТАНУ, СПРИЧИНЕНОГО ЕТАНОЛОМ ЗА ДОПОМОГОЮ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ ПОХІДНИХ 1,4-БЕНЗДІАЗЕПІНУ

*Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського,
Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова*

Вступ

Добре відомо, що γ -аміномасляна кислота (ГАМК) являє собою головний нейропереносник, який втягнуто у прояви фармакологічних ефектів, що спричинені етанолом [1; 2]. Деякі фармакологічні ефекти етанолу та прояви абстинентного синдрому можуть бути змінені за допомогою екзогенних лігандів ГАМК-медіаторних систем [3–5]. Як було зазначено раніше, одним із проявів алкогольної детоксикації може служити синдром усунення (абстинентний синдром). В експерименті абстинентний синдром повинен визначатися за збільшенням чутливості (граничних величин при виникненні різних компонентів судомних нападів) у досліджуваних тварин при введенні зворотних агоністів ГАМК-рецепторів — бікукуліну та коразолу.

Для кількісної оцінки проявів впливу етанолу визначали мінімальні ефективні дози [5] конкурентних антагоністів ГАМК-рецепторів, що спричиняють клоніко-тонічні судоми та тонічну екстензію після одноразового введення етанолу. Раніше було встановлено, що мінімальні ефективні дози зумовлені станом організму в конкретний момент дослідження — (0,5–1 хв) та оптимальні для вивчення динаміки протисудомного ефекту агоністів ГАМК [6].

Відомо, що для кількісної оцінки фармакологічної дії етанолу розроблені експрес-моделі гострого алкогольного й абстинентного синдрому, який характеризується двома фазами досліджуваної фармакологічної дії етанолу та яка дає можливість її коректної кількісної оцінки [6].

Метою цього дослідження було вивчення можливості корекції абстинентного синдрому за допомогою трансдермального введення похідних 1,4-бенздіазепіну.

Матеріали та методи дослідження

Трансдермальні терапевтичні системи (ТТС) готувалися з 1,2-пропіленгліколю, полівінілового спирту й активної речовини дозою 0,4 мг/см². За активну речовину використовували феназепам і 3-гідроксифеназепам.

Трансдермальне введення феназепаму та 3-гідроксифеназепаму здійснювалося за допомогою ТТС, що аплікувалися дослідженим групам мишей на виголену ділянку між лопатками за 3 год до введення етанолу. Мишей утримували в умовах вільного доступу до води та їжі, що виключають грумінг, при 12-годинному світловому циклі. Етанол вводили інтрагастрально (2 мл/кг), через певний час (10 хв, 0,5; 1; 2; 4; 6; 8; 14 і 24 год)

вводився 1%-й розчин коразолу в хвостову вену з подальшою реєстрацією мінімальних ефективних доз коразолу, що спричиняють клоніко-тонічні судоми (ДКТС) і тонічну екстензію (ДТЕ).

Протисудомна активність на фоні етанолу реєструвалася через визначені проміжки часу після інтрагастрального введення етанолу дозою 2 мл/кг за аналогічною методикою.

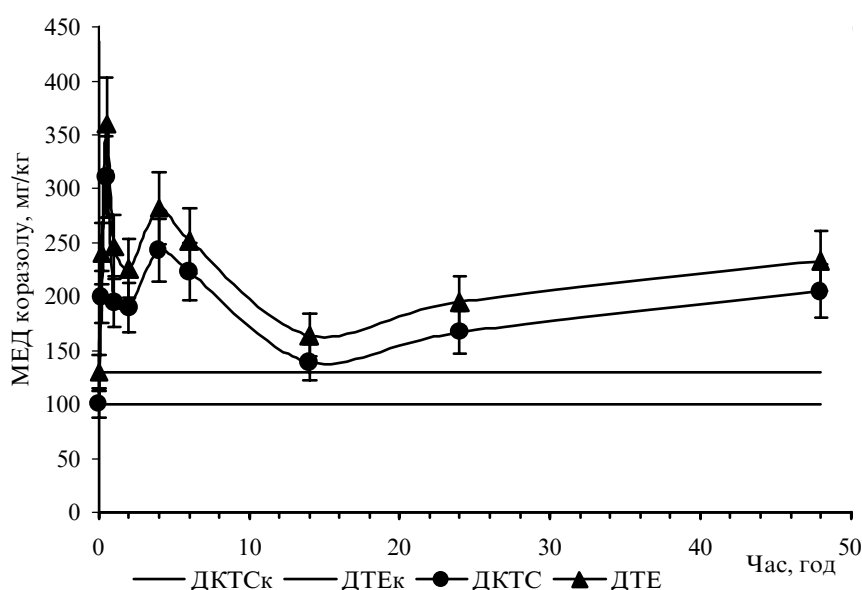
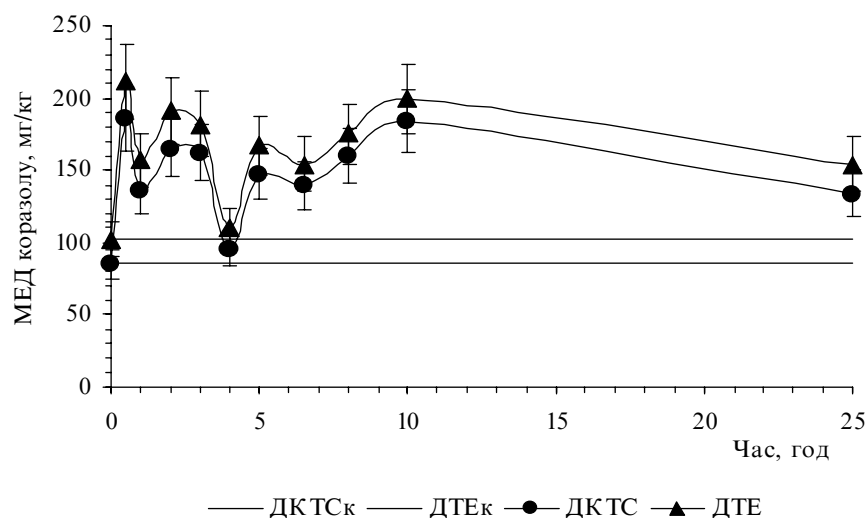
Результати дослідження та їх обговорення

При інтрагастральному введенні етанолу дозою 2 мл/кг з подальшим введенням 1%-го розчину коразолу фіксуються дві фази субсудомного ефекту в інтервалі від 2 до 4 год і від 12 до 14 год (таблиця). Перша субсудомна фаза пов'язана зі збуджувальною дією невеликої кількості алкоголю (гостре алкогольне сп'яніння), а друга — безпосередньо з виникненням синдрому похмілля.

Мінімальні ефективні дози коразолу, що спричиняють судоми за обома показниками (ДКТС і ДТЕ) змінюються з (67,29±7,78) мг/кг (етанол) до (242,56±18,30) мг/кг (етанол+феназепам) для клоніко-тонічних судом та з (98,28±8,37) мг/кг (етанол) до (282,30±21,05) мг/кг (етанол+феназепам) для тонічної екстензії через 4 год після введення етанолу (рис. 1).

Протисудомна активність етанолу щодо антагонізму з коразолом, 2 мл/кг, $M \pm m$

Час, год	МЕД коразолу, мг/кг	
	ДКТС	ДТЕ
Контроль	99,90±1,60	118,60±4,30
0,166	148,10±11,30	188,10±16,80
0,5	145,20±19,10	188,70±16,40
1	142,60±23,20	194,20±29,20
2	69,30±8,70	91,50±9,60
4	67,50±7,70	98,20±8,60
6	162,20±23,10	210,80±20,20
14	100,40±1,60	118,20±4,30
24	156,30±13,40	191,60±14,10

Рис. 1. Корекція субсудомного стану, спричиненого етанолом за допомогою ТТС, що містить 0,4 мг/см² феназепамуРис. 2. Корекція субсудомного стану, спричиненого етанолом за допомогою ТТС, що містить 0,4 мг/см² 3-гідроксифеназепаму

Через 14 год після введення етанолу ці параметри змінювалися з $(99,93 \pm 1,62)$ мг/кг (етанол) до $(138,75 \pm 13,57)$ мг/кг (етанол+феназепам) для клоніко-тонічних судом та з $(118,56 \pm 4,27)$ мг/кг (етанол) до $(164,26 \pm 17,87)$ мг/кг (етанол+феназепам) для тонічної екстензії (див. рис. 1).

Аналогічні результати були отримані при використанні трансдермальної системи, що містить як активну речовину 3-гідроксифеназепам (рис. 2).

Застосування феназепаму і 3-гідроксифеназепаму в складі ТТС сприяє корекції субсудомних фаз. Раніше було виявлено, що процес надходження 3-гідроксифеназепаму до організму відбувається вже в перші 15 хв з моменту аплікації, а феназепаму — у перші години, що пов'язано з різною величиною ліпофільності цих препаратів. Активні речовини при трансдермальному введенні надходять до організму у невеликих кількостях і їх концентрації підтримуються на необхідному стаціонарному рівні протягом усього часу аплікації. Завдяки такому способу введення феназепам у складі ТТС цілком усуває першу субсудомну фазу в інтервалі від 2 до 4 год з моменту введення етанолу (див. рис. 1). На нашу думку, цей факт пов'язаний з тим, що феназепам утворює більш стійкий комплекс із ГАМК-рецепторами, тимчасом як друга субсудомна фаза зменшується, досягаючи рівня контрольних значень. Трансдермальне введення 3-гідроксифеназепаму забезпечує усунення до контрольних значень проявів першої субсудомної фази і збільшення показників щодо ДКТС і ДТЕ в інтервалі прояву другої субсудомної фази практично вдвічі (див. рис. 2).

Висновки

Встановлено можливість корекції абстинентного стану за допомогою трансдермаль-

ного введення похідних 1,4-бенздіазепіну за 3 год до введення етанолу.

Доведено, що застосування 3-гідроксифеназепаму сприяє більш ефективному зменшенню синдрому похмілля (що реєструється приблизно через 12–14 год після введення етанолу), тимчасом як при використанні феназепаму зменшується вираженість першої субсудомної фази (близько 2 год після введення етанолу).

ЛІТЕРАТУРА

1. Буров Ю. В., Ведерников Н. Н. Нейрохимия и фармакология алкоголизма. — М.: Медицина, 1985. — 180 с.
2. Mihic S. J. Acute effect of ethanol on GABA_A and glycine receptor function // *Neurochemistry*. — 1999. — Vol. 35. — P. 115-133.
3. Aguayo L. G., Pancetti F. C. Ethanol modulation of gamma-aminobutyric acid A- and glycine-activated Cl⁻ current in cultured mouse neurons // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1994. — Vol. 270, N 1. — P. 61-69.
4. Burk K. J., Harris R. A. Benzodiazepine agonist and inverse agonist ac-

tion on GABA_A receptor — operated chloride channels: 1. Acute effect of ethanol // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1990. — Vol. 253. — P. 706-719.

5. Nutt D. L., Littli H. I., Taylor S. C. Investigating benzodiazepine receptor function in vivo using an intravenous infusion of DMCM // *Eur. J. Pharmacol.* — 1984. — Vol. 103. — P. 359-362.

6. Golovenko N., Ya. Zinkovsky V. G., Fedorova E. A. Optimizing GABA-RC inverse agonists infusion method in analysis of rapidly reversed effects of tranquilizers and ethanol // *Bull Exp. Biol. Med.* — 1997. — Vol. 123, N 5. — P. 551-554.

УДК 615.1.015.154

І. А. Кравченко, О. І. Александрова, Н. В. Овчаренко, В. Б. Ларіонов

КОРЕКЦІЯ СУБСУДОМНОГО СТАНУ, СПРИЧИНЕНОГО ЕТАНОЛОМ ЗА ДОПОМОГОЮ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ ПОХІДНИХ 1,4-БЕНЗДІАЗЕПІНУ

Робота присвячена вивченню можливості корекції субсудомного стану, спричиненого етанолом за допомогою трансдермального введення похідних 1,4-бенздіазепіну.

Встановлено, що перша субсудомна фаза найбільш ефективно усувається при трансдермальному введенні феназепаму, а друга — при трансдермальному введенні 3-гідроксифеназепаму. Виявлено, що феназепам і 3-гідроксифеназепам збільшують значення мінімальних ефективних доз коразолу до контрольних значень у другій і першій субсудомних фазах відповідно.

Ключові слова: субсудомний етап, трансдермальне введення, феназепам, 3-гідроксифеназепам.

UDC 615.1.015.54

І. А. Kravchenko, O. I. Aleksandrova, N. V. Ovcharenko, V. B. Larionov

ABSTINENT SYNDROM CORRECTION USING TRANSDERMAL DELIVERY OF 1,4-BENZDIAZEPINE DERIVATIVES

This work is dedicated to the possibility of the 1,4-benzodiazepine derivatives transdermal delivery for abstinent syndrom correction studying.

It was found that first subconvulsive phase is effectively eliminated after transdermal phenazepam administration, though the second phase is obviated after 3-hydroxyphenazepam administration. Phenazepam and 3-hydroxyphenazepam increase the pentylentetrazol doses to the control values in both subconvulsive phases.

Key words: abstinent syndrom, transdermal delivery, phenazepam, 3-hydroxyphenazepam.

УДК 615.835.3.

М. Л. Арясьв, чл.-кор. АМН України, д-р мед наук,
Ю. В. Десятська, канд. мед. наук,
Н. Ю. Горностаєва, канд. мед. наук

ГІПЕРБАРИЧНА ОКСИГЕНАЦІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГЕМОЛІТИЧНОЇ ХВОРОБИ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Одеський державний медичний університет

Клінічне використання методу лікування гіпербаричним киснем у неонатології було вперше запропоновано при асфіксії новонароджених [1]. У численних роботах, присвячених вивченню лікувальної дії методу гіпербаричної оксигенації (ГБО), не враховувалася можлива токсична дія гіпербаричного кисню [2; 3; 5; 8]. Метою наших досліджень було оцінити клінічну ефективність методу

ГБО при гемолітичній хворобі новонароджених (ГХН) і усунути вірогідні побічні дії кисню.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 106 новонароджених із різними варіантами ГХН. Основну групу становили 33 дитини (23 із АВ0-ГХН та 10 з Rh-ГХН) із середнім ступенем перебігу, 23 (10 із АВ0-ГХН та 13 з Rh-ГХН) із тяжким сту-

пенем перебігу ГХН. Контрольну групу становили 40 новонароджених: 20 (10 із АВ0-ГХН та 10 з Rh-ГХН) із середнім ступенем перебігу та 23 (10 із АВ0-ГХН та 13 з Rh-ГХН) із тяжким ступенем перебігу ГХН. В основній групі проводилася запропонована терапія гіпербаричним киснем, у контрольній групі лікування проводилося без включення методу ГБО. Сеанси ГБО прово-