

розов. — М.: Медицина, 1987. — 240 с.

4. Васильев Г. А., Паникаровский В. В., Ромачева И. Ф. Заболевания и повреждения слюнных желез: Пособие по хирургической стоматологии / Под ред. А. И. Евдокимова и др. — М.: Медицина, 1972. — С. 226-306.

5. Коваленко А. Ф. Патогенез, клиника и лечение слюнных желез: Дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1982. — 265 с.

6. Колесов В. С. Хронические сиалоадениты, сиалозы, синдромы с поражением слюнных желез: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1987. — 44 с.

7. Львова Л. В. Слюнные железы — сиалоаденит и другие // Стоматолог. — 2002. — № 4. — С. 6-9.

8. Anibarro B., Fontela J. L. Sulfadiazine-induced sialadenitis // Annals of Pharmacotherapy. — 1997. — N 31 (1). — P. 59-60.

УДК 616.316.5-002-085.355.07

В. А. Залевська

БІОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ТРАВМАТИЧНОГО СІАЛОАДЕНІТУ У ЩУРІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

В експериментальних дослідженнях на щурах автором проведений аналіз ферментного складу екскрету слинної залози при травматичних сиалоаденітах. Розроблено експериментальну модель травматичного сиалоаденіту, що часто виявляється в клініці ортопедичної стоматології при знімному протезуванні при певних анатомічних особливостях вивідних проток слинних залоз.

Отримані експериментальні дані свідчать про перевагу запропонованого комплексного методу лікування травматичного сиалоаденіту, спричиненого знімним протезуванням.

Ключові слова: травматичний сиалоаденіт, слинна залоза, знімний протез.

UDC 616.316.5-002-085.355.07

V. A. Zalevska

BIOCHEMICAL INVESTIGATION OF EFFECTIVENESS OF PATHOGENETIC THERAPY OF TRAUMATIC SIALOADENITIS IN THE RATS AT THE EXPERIMENT

At the experimental investigations with rats the author made saliva test of enzymatic mixture in patients with traumatic sialoadenitis. The experimental model of traumatic sialoadenitis was elaborated. This disease is frequently met in prosthodontics with removed dentures and in case of corresponding anatomic structure of the excretory ducts of saliva glands.

The obtained data were evidence of advantage of the suggested complex method of traumatic sialoadenitis treatment, caused by removed dentures.

Key words: traumatic sialoadenitis, saliva glandule, removed denture.

УДК 615.22.1.076.2

К. В. Преподобна

КІНЕТИКА ЕЛІМІНАЦІЇ ГІДАЗЕПАМУ В УМОВАХ ВЗАЄМОДІЇ З ІНДУКТОРАМИ Й ІНГІБІТОРАМИ ЦИТОХРОМУ P-450

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса

Взаємодія лікарських засобів може призвести до посилення або послаблення їх дії, збільшення токсичності одного з них або обох одночасно. Вона відбувається між препаратами, в яких є кореляція між дозою та ефектом, особливо якщо вони відрізняються невеликою шириною терапевтичної дії. Таке раціональне поєднання препаратів є основою ефективної терапії при багатьох захворюваннях.

Взаємодія лікарських засобів може бути двох основних типів: фармакодинамічна та фармакокінетична.

Фармакокінетична — залежить від активності ферментів, які можуть посилювати або гальмувати метаболізм лікар-

ських засобів [1]. Так, при індукції ферментів багато лікарських засобів, які є субстратами для метаболізуючих ферментів, можуть спричинити підвищення біосинтезу останніх. У результаті підвищується швидкість метаболізму як самого препарату, який привів до індукції ферменту, так й інших лікарських речовин, які трансформуються за його участі. Лікарські засоби, що впливають на метаболізм інших хімічних речовин і можуть потенціювати їх дію, є інгібіторами відповідних ферментів.

Гідазепам належить до транквілізаторів 1,4-бенздіазепінового ряду [2]. Він має оригінальний спектр фармакологічної активності з вираженою анксиолітич-

ною дією та не спричинює у високих терапевтичних дозах деяких побічних ефектів — міорелаксації, порушення координації, сонливості. Такі властивості визначають його перевагу порівняно з іншими препаратами цього ряду [3]. Встановлено, що у процесі N¹-деалкілювання утворюється метаболіт гідазепаму, завдяки якому досягається терапевтичний ефект вихідного препарату [4].

На жаль, цим дослідженням бракувало даних про природу ферментних систем, що каталізують процес окиснення гідрозидного фрагмента (N¹-деалкілювання) молекули гідазепаму.

Метою дослідження було визначення ізоформ цитохрому

P-450 (CYP450), що беруть участь у N¹-деалкілюванні гідазепаму за фармакокінетичними показниками.

Матеріали та методи дослідження

У досліджах використовувався ¹⁴C-гідазепам, який має радіоактивну мітку в гідразидному фрагменті молекули, питома радіоактивність такої сполуки становила 0,07 Кі/моль, а радіохімічна чистота — 92 %. Досліджували шурів масою 290–320 г. Тварини були поділені на групи. Першій групі (контроль) перорально вводили мічений гідазепам (5 мг/кг). Тваринам другої групи протягом чотирьох діб вводили індуктор CYP450 — фенобарбітал (80 мг/кг), а на п'яту добу — гідазепам (5 мг/кг). Третій групі тварин вводили протягом чотирьох діб інгібітор CYP450 — омепразол (80 мг/кг), на п'яту — також гідазепам (5 мг/кг). Четвертій групі тварин вводили також інгібітор ферменту — кетоконазол (80 мг/кг), а на п'яту добу — гідазепам (5 мг/кг). Зразки сечі та калу збирали протягом п'яти діб після введення радіоактивного матеріалу. Весь цей час тварини знаходились у метаболічних клітках.

Методами екстрагування ліпофільних метаболітів хлороформом із зразків сечі та калу, а також розчиненням гідрофільних похідних у воді було досягнуто розділення їх на дві групи. Це здійснювалось у роздільній лійці у системі хлороформ—вода (1:1).

Друга частина роботи полягала у дослідженні кінетики ¹⁴C-гідазепаму (14 мг/кг) у плазмі крові шурів. Через певні проміжки часу (0,5; 1; 2; 4; 8 год) з хвостової вени брали кров (0,5 см³) до якої додавали перекис водню (2 см³). Після закінчення експерименту тварин декапітували та збирали загальний об'єм крові, з якого відбирали 0,5 см³ та додавали 2 см³ перекису водню для висвітлення.

Радіометричне визначення вмісту радіоактивного матеріалу виконували на рідинному

сцинтиляційному фотометрі TRI-CARB (Canberra-Packard, США). Усі кінетичні розрахунки проводили за допомогою математичних програм Excel XP персональних ЕОМ (IBM Pentium 4).

Результати дослідження та їх обговорення

Попередні дослідження метаболізму гідазепаму, проведені за допомогою поєднання методів тонкошарової хроматографії та мас-спектрометрії показали [5], що основні його напрямки — це процес N¹-деалкілювання та C³-гідроксилування.

При цьому утворюється гідразид гліоксалової кислоти, деалкілгідазепам і його 3-оксипохідне. Механізм N¹-деалкілювання гідазепаму приводить до утворення проміжного метаболіту — карбіноламіну. Гідразид гліоксалової кислоти та 3-оксипохідне гідазепаму — гідрофільні сполуки.

У роботі було використано інгібітори й індуктори цитохрому P-450, вибір яких ґрунтувався на даних літератури [1]. Відомо, що діазепам і його деалкільний метаболіт — нордіазепам мають структурну аналогію з гідазепамом і деалкілгідазепамом [6]. Процеси їх N¹-деалкілювання та C³-гідроксилування каталізують відповідно ізоформи CYP2C19 і CYP3A4 [7]. Їх індуктором є фенобарбітал, а інгібіторами — кетоконазол та омепразол. Використовуючи даний метод аналізу, можна в експериментах *in vivo* визначити ізоформи CYP450 та їх роль у загальному процесі елімінації гідазепаму.

Кліренс (Cl) та об'єм розподілу (V_d) є головними фармакокінетичними параметрами, що

характеризують концентрацію препарату або його метаболіту у плазмі крові, залежно від часу введення (можливо, різними шляхами). Необхідно наголосити, що Cl і V_d належать до фізіологічних процесів, які не залежать один від одного. Водночас, період напіввиведення (t_{1/2}) поєднує обидва ці показники (рис. 1).

Більше того, Cl пов'язаний з біодоступністю (F), що, у свою чергу, залежить як від швидкості та ступеня всмоктування, так і від зворотного шляху — елімінації. Зазначені параметри дають можливість прогнозувати оптимальну дозу й інтервал (час) при інтермітуючому (повторному) введенні.

Можна припустити, що при одночасному введенні двох лікарських засобів спостерігатиметься індукція або гальмування ферментативних систем, які каталізують їх метаболізм, що призведе до зміни фармакокінетичних показників. Серед останніх нами використано C₀ — передбачена початкова концентрація (мг/кг), k — константа елімінації препарату з сечею або калом, Cl — кліренс (загальний, ренальний та жовчний). Окрім цих показників, нами введено MRT (середній час знаходження препарату в організмі, год).

Серед препаратів — похідних 1,4-бенздіазепіну період напіввиведення має найбільш інформативний характер, тому що до деякою мірою, його пов'язують із тривалістю дії цих психотропних засобів [6]. Час напіввиведення гідазепаму і його метаболітів є тривалим (табл. 1), і цей препарат слід зарахувати до бенздіазепінів із високими значеннями t_{1/2}, таких як флунітразепам, квазепам, клоназепам тощо. Така величина досягається

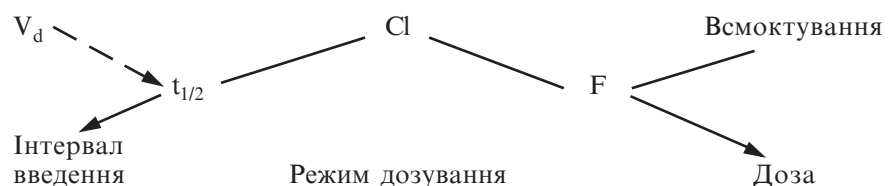


Рис. 1. Взаємозв'язок між фармакокінетичними показниками

Кінетичні параметри процесів елімінації ¹⁴C-гідазепаму та його метаболітів у щурів

Показник	Ліпофільні метаболіти		Гідрофільні метаболіти		Сумарне виділення метаболітів	
	Сеча	Кал	Сеча	Кал	Сеча	Кал
C ₀	0,19	1,2	0,46	2,1	0,65	3,3
k	0,001	0,005	0,01	0,021	0,011	0,026
t _{1/2}	22,1	45,6	26,8	47,2	48,9	92,8
MRT	43	65	36	70	79	135
Cl	0,031	0,071	0,012	0,045	0,043	0,116

за рахунок повільної екскреції сполук жовчним шляхом. Аналогічна закономірність зберігається й в окремих екскреторних органах, що позначається на характерних особливостях виведення гідрофільних і ліпофільних сполук із сечею та калом. Інші показники (C₀, k, Cl і MRT) збігаються, згідно зі своєю нормою, з зазначеними закономірностями.

Для того щоб пересвідчитись у тому, що описані нами процеси відображають процес елімінації, який відбувається в плазмі крові експериментальних тварин, було проведено визначення аналогічних показників у цій тканині.

Після перорального введення гідазепам (14 мг/кг) швидко проникає у плазму крові — вже на перших хвилинах реєструються значні його концентрації (рис. 2). Максимальні концентрації сполуки спостерігалися на першій годині дослідження. Високий рівень радіоактивного матеріалу в плазмі крові спостерігався впродовж 4 год, що свідчить про високий рівень біологічної доступності й інтенсивну елімінацію препарату та його метаболітів.

Значення головних фармакокінетичних показників, отриманих у плазмі крові, статистично не відрізняється від контрольних даних у екскретах піддослідних тварин. Виходячи з цього, можна припустити, що у плазмі та й у сечі проходять аналогічні процеси, але вони не залежать від умов експерименту [2].

Введення індуктора CYP3A4 та CYP2C19 — фенобарбіталу приводить до значного зменшення (на третину) t_{1/2} загального радіоактивного матеріалу в калі та на 8 % — у сечі (табл. 2). Можна припустити, що такі зміни спричинені збільшенням вмісту CYP3A4 у кишечнику щурів і прискоренням процесу окиснення гідрозидного фрагмента молекули гідазепаму. Водночас, аналіз отриманих показників, особливо k і MRT, свідчить про те, що можливим механізмом зміни процесів елімінації, внаслідок введення фено-

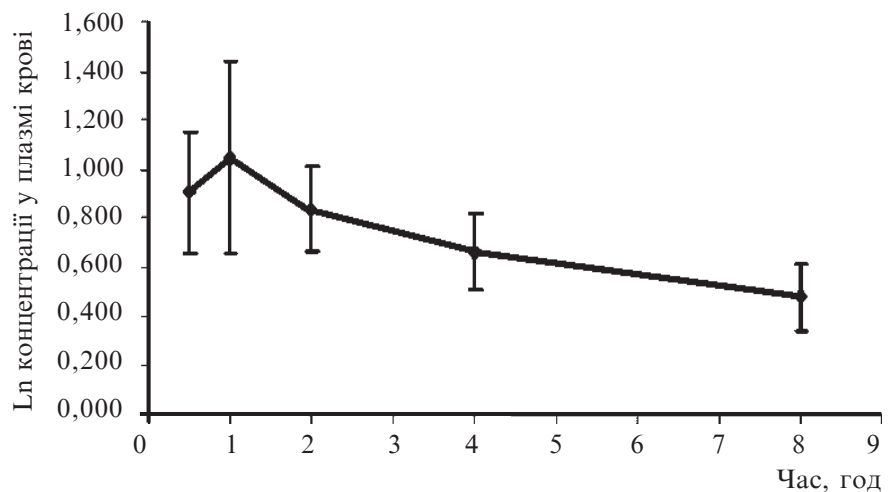


Рис. 2. Зміна вмісту загального радіоактивного матеріалу (імпл./хв) у плазмі крові при однократному пероральному введенні ¹⁴C-гідазепаму (14 мг/кг): C₀ — 4,2 мг/кг, k — 0,29 год⁻¹, t_{1/2} — 96,1 год, MRT — 80,3 год, Cl — 0,24 см³/год

барбіталу, є й те, що останній впливає на проникність деяких екскреторних бар'єрних механізмів [7].

Інгібітор CYP2C19 — омепразол не впливає на фармакокінетичні параметри гідазепаму

(табл. 3), що свідчить про відсутність взаємодії цих двох препаратів при їх пероральному застосуванні.

Кетоконазол — інгібітор CYP3A4 (табл. 4) — дещо зменшує, по відношенню до контро-

Кінетичні параметри процесів елімінації ¹⁴C-гідазепаму та його метаболітів у щурів, яким попередньо вводили фенобарбітал

Показник	Ліпофільні метаболіти		Гідрофільні метаболіти		Сумарне виділення метаболітів	
	Сеча	Кал	Сеча	Кал	Сеча	Кал
C ₀	1,2	2,2	1,61	3,1	2,81	5,3
k	0,007	0,003	0,02	0,03	0,027	0,033
t _{1/2}	21,8	36,2	19,1	24,4	40,9	60,6
MRT	24	38,1	22	36,3	46	74,4
Cl	0,04	0,082	0,06	0,098	0,1	0,18

Таблиця 3

Кінетичні параметри процесів елімінації ¹⁴C-гідазепаму та його метаболітів у щурів, яким попередньо вводили омепразол

Показник	Ліпофільні метаболіти		Гідрофільні метаболіти		Сумарне виділення метаболітів	
	Сеча	Кал	Сеча	Кал	Сеча	Кал
C ₀	0,1	0,97	0,096	1,6	0,196	2,57
k	0,001	0,004	0,0012	0,004	0,0022	0,008
t _{1/2}	24,6	46,6	24	46,6	49	93,2
MRT	45	70,1	45	70,1	90	140,2
Cl	0,029	0,055	0,03	0,057	0,06	0,112

Таблиця 4

Кінетичні параметри процесів елімінації ¹⁴C-гідазепаму та його метаболітів у щурів, яким попередньо вводили кетоконазол

Показник	Ліпофільні метаболіти		Гідрофільні метаболіти		Сумарне виділення метаболітів	
	Сеча	Кал	Сеча	Кал	Сеча	Кал
C ₀	0,065	0,092	0,066	0,01	0,131	0,93
k	0,001	0,002	0,001	0,0021	0,002	0,0041
t _{1/2}	20,2	32,5	22,4	35,2	42,6	68
MRT	41,6	64,2	32,6	60,1	74	124,3
Cl	0,003	0,0049	0,0046	0,0057	0,008	0,0106

лю (див. табл. 1), t_{1/2} загально-го радіоактивного матеріалу в калі за рахунок надходження його гідрофільних і ліпофільних метаболітів. Гальмування N¹-деалкілювання гідазепаму позначається на t_{1/2} гідрофільних метаболітів у сечі тварин.

У всіх спостереженнях (див. табл. 1–4) нами відмічено, що

початкова концентрація (C₀) препарату або його метаболітів у незначній мірі залежить від зміни Cl протягом дослідів. У той же час підвищення значення Cl зменшує показник t_{1/2}.

Виходячи з того, що за допомогою методичних прийомів, використаних нами, з деякою вірогідністю можна оцінити про-

цес N¹-деалкілювання та стверджувати, що він каталізується принаймні CYP3A4 і CYP2C19.

Отримані результати дозволяють прогнозувати взаємодію гідазепаму з іншими лікарськими засобами — субстратами, індукторами й інгібіторами CYP3A4 і CYP2C19, які можуть бути використані при їх сумісному прийомі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Головенко Н. Я. Физико-химическая фармакология: Монография. — Одесса: Астропринт, 2004. — 720 с.
2. Андронаті С. А., Воронина Т. А., Головенко Н. Я. Гидазепам. — К.: Наук. думка, 1992. — 200 с.
3. Головенко Н. Я., Кравченко И. А. Биохимическая фармакология пролекарств. — Одесса: Экология, 2007. — 352 с.
4. Метаболізм гідазепаму в організмі щурів / М. Я. Головенко, К. В. Преподобна, О. В. Мазепа, Н. В. Шнейдер // Клін. фармація. — 2007. — № 6. — С. 67-69.
5. Богатський А. В., Андронаті С. А., Головенко Н. Я. Транквилизаторы (1,4-бенздиазепины и родственные структуры). — К.: Наук. думка, 1980. — 275 с.
6. Головенко М. Я., Борисюк І. Ю., Преподобна К. В. Біофармацевтичні підходи до раціонального використання препаратів бенздіазепінового ряду // Одес. мед. журнал. — 2006. — № 6. — С. 4-7.
7. Curtis D. Klassen. Biliary flow after microsomal enzyme induction // Clinical Pharmacology. — 1996. — Vol. 168. — P. 218-223.

УДК 615.22.1.076.2

К. В. Преподобна

КІНЕТИКА ЕЛІМІНАЦІЇ ГІДАЗЕПАМУ В УМОВАХ ВЗАЄМОДІЇ З ІНДУКТОРАМИ Й ІНГІБІТОРАМИ ЦИТОХРОМУ P-450

Наведені результати експериментального вивчення ізоформ CYP450, що каталізують N¹-деалкілювання та C³-гідроксилювання гідазепаму. За результатами експериментів встановлено, що фармакокінетичні параметри гідазепаму (t_{1/2}, Cl, C₀, k і MRT) змінюються залежно від типу індуктора (фенобарбітал) або інгібітора (омепразол, кетоконазол) CYP450, що вводилися безпосередньо до прийому гідазепаму. Отримані результати дозволяють прогнозувати можливу взаємодію гідазепаму з іншими ліками — субстратами, індукторами й інгібіторами CYP3A4 і CYP2C19.

Ключові слова: фармакокінетика, індуктор, інгібітор, CYP3A4, CYP2C19.

UDC 615.22.1.076.2

K. V. Prepodobna

KINETICS OF ELIMINATION OF HYDAZEPAM IN CASES OF INTERRELATION WITH CYTOCHROME P-450 INDUCTORS AND INHIBITORS

The results of experimental studying isoforms of CYP450, which catalyze N¹-dealkylation and C³-hydroxylation were shown. The results of the experiment revealed that pharmacokinetics parameters of hydazepam (t_{1/2}, Cl, C₀, k and MRT) change in dependance on type of inductor (phenobarbital) or inhibitor (omeprazole, ketokonazole) CYP450, which were introduced before hydazepam. The obtained results can show interaction of hydazepam with other drugs — substances, inductors and inhibitors CYP3A4 and CYP2C19.

Key words: pharmacokinetics, inductor, inhibitor, CYP3A4, CYP2C19.