

від магістралі, що дренує, утворені венами завдовжки (1274,0±76,3) мкм і діаметром (100,9±6,7) мкм. Діаметр міжвенозних анастомозів становить (36,7±1,5) мкм, а довжина (3940,2±193,3) мкм.

Основні складові венозного НСР у третій віковій групі в (31,1±3,4) % спостережень впадають у притоки субепікардіальних вен, у (26,3±2,1) % — безпосередньо в субепікардіальні вени, у (22,8±1,9) % — у вени міокарда і в (19,8±2,6) % — у вени епікарда.

Висновки

Загальна конструкція венозного НСР зберігається протягом всього постнатального життя, проте спостерігаються зміни співвідношень його структурних елементів. Динаміка вікових змін більшості морфометричних показників венозного НСР має тенденцію до зро-

стання протягом усього постнатального онтогенезу [5; 6].

Перспектива подальших досліджень у даному напрямку

Отримані результати потребують подальшого вивчення для дослідження особливостей розподілу шляхів відтоку крові від основних структур венозного навколосерцевого русла серця людини до дефінітивного періоду.

ЛІТЕРАТУРА

1. Первушин В. Ю., Коробкеєв А. А., Дубовой Л. М. О возрастных особенностях околососудистого русла сердца человека // Тез. докл. 3-го съезда анатомов, гистологов, эмбриологов и топографоанатомов УССР. — Черновцы, 1990. — С. 236.
2. Куприянов В. В. Биомеханика микрогемососудов // Морфология. — 1996. — Т. 109, № 2. — С. 64-68.
3. Козлов В. И. Структурно-функциональные единицы в системе

микроциркуляции крови // Там же. — С. 59-63.

4. Соколов В. В., Брежнев Ф. Ф., Евтушенко А. В. Вариантная анатомия сосудов сердца человека // Там же. — С. 91.

5. Лопанов А. А. Вены сердца в норме, патологии и эксперименте: Дис. ... д-ра мед. наук. — Пермь, 1995.

6. Микроциркуляторное русло сердца по данным сканирующей электронной микроскопии коррозионных препаратов / Ю. Е. Выренков, В. К. Шишло, В. Д. Мишалов, М. А. Беклемишев // Морфология. — 1993. — № 5. — С. 48-54.

7. Дубовой Л. М. Сосуды и околососудистое русло сердца детей, юношей и людей первого зрелого возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ставрополь, 1993. — 16 с.

8. Harrison D. G. Cellular and molecular mechanism of endothelial cell dysfunction // J. Clin. Invest. — 1997. — Vol. 34. — P. 165-174.

9. Amouel P. The concept of individual cardiovascular risk management // Europ. Heart J. — 2000. — Vol. 2. — P. 2-4.

УДК 615.213.014:615.032.79

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

ДИНАМІКА ПРОТИСУДОМНОЇ ДІЇ ФЕНАЗЕПАМУ І ФЕНОБАРБІТАЛУ ПРИ ТРАНСДЕРМАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,
Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса

Проблема створення пролонгованих лікарських препаратів — одна з найважливіших у сучасній фармацевтичній хімії. Незважаючи на створення різноманітних лікарських форм, ця проблема ще далека від вирішення. Одним із шляхів її розв'язання є розробка трансдермальних терапевтичних систем (ТТС) для введення лікарських препаратів у системний кровообіг [1].

Використання таких систем у повсякденній медичній практиці допоможе вирішити проблему лікування хронічних

захворювань, що потребують тривалого контрольованого введення лікарських засобів.

Трансдермальне введення лікарських речовин дозволяє підтримувати їх стаціонарний рівень у крові, забезпечуючи тим самим оптимальний терапевтичний ефект і зводячи до мінімуму ризик виникнення побічних ефектів [2].

Препарати, що вводяться трансдермально, повинні задовольняти основну вимогу: мати здатність проникати крізь шкіру та бути високоефективними в малих дозах. Цим ви-

могам відповідають феназепам і протисудомний препарат фенобарбітал. Використання композиції феназепаму і фенобарбіталу в складі ТТС є перспективним, тому що ці препарати мають найбільш широке застосування для лікування захворювань, що потребують тривалої терапії, при цьому використання ТТС є найбільш оптимальним.

Метою даної роботи було вивчення протисудомної дії феназепаму і фенобарбіталу при їх спільному трансдермальномu введенні.



Матеріали та методи дослідження

Для аплікації використовували ТТС гідрогелевого типу [3], які містили розраховану кількість феназепаму, фенобарбіталу або їх суміші.

Білим безпорідним мишам-самцям масою 18–22 г, на попередньо виголену ділянку спини, на певні проміжки часу до введення судомного агента — коразолу — аплікували ТТС. Тварин поміщали в умови вільного доступу до їжі та води, які виключають грумінг.

Протисудомну активність трансдермальних форм похідних 1,4-бенздіазепіну оцінювали за збільшенням мінімальних ефективних доз коразолу (вводили внутрішньовенно у хвостову вену, у вигляді 1%-го розчину зі швидкістю 0,01 см³/с), порівняно з контролем (тварини, яким були апліковані ТТС, що не містили активної речовини). Дозу введеного коразолу визначали за формулою:

$$D = \frac{V}{m} 10\,000,$$

де D — доза введеного коразолу, мг/кг, яка спричинює клоніко-тонічні судоми або тонічну екстензію в експериментальних тварин; V — об'єм введеного 1%-го розчину коразолу, см³; m — маса тварини, г [4].

Результати дослідження та їх обговорення

Як видно з наведених даних (рис. 1), вже через 2 год з моменту аплікації ТТС, що містить фенобарбітал у концентрації 0,1; 0,2; 0,4; 0,6 і 0,8 мг/см², дослідним групам мишей вводився 1%-й розчин коразолу в хвостову вену. Отримані дані свідчать про те, що трансдермальне введення фенобарбіталу вже через 2 год спричинює протисудомний ефект, що вірогідно відрізняється від контрольних значень.

Необхідно зазначити, що максимум протисудомної дії спостерігається при аплікації ТТС, яка містить 0,4 мг/см² фенобарбіталу, що перевищує контрольні значення по двох показниках (ДКТС і ДТЕ) приблизно в 1,7 разу. Зі збільшенням дози фенобарбіталу протисудомна активність дещо знижується і залишається на постійному рівні, що, на нашу думку, пов'язано з тим, що швидкість потоку проникнення препарату крізь шкіру у внутрішнє середовище організму досягло свого максимуму. Можна припустити, що збільшення дози фенобарбіталу у складі ТТС приводитиме лише до більш тривалого часу вивільнення препарату у внутрішнє середовище організму.

Для з'ясування цього факту необхідно визначити динаміку протисудомної дії фенобарбіталу залежно від часу аплікації ТТС. Відповідно до рис. 1, оптимальна доза фенобарбіталу в складі ТТС становить 0,4 мг/см², тому досліджувані групи мишей аплікувалися ТТС, що містить 0,4 мг/см² фенобарбіталу, а через певні проміжки часу (0,5; 1; 2; 6; 8; 24; 48 год) у хвостову вену вводився 1%-й розчин коразолу з подальшою реєстрацією клоніко-тонічних судом і тонічної екстензії (рис. 2).

Як бачимо з наведених даних, вже в першу годину аплікації спостерігається протисудомний ефект, який вірогідно відрізняється від контрольних значень. До 2-ї години з моменту аплікації ТТС ефект досягає свого максимуму і протягом 48 год підтримується практично на стаціонарному рівні, що перевищує контрольні значення ~ у 1,5 разу.

У проведених раніше дослідженнях було показано, що феназепам, який вводиться за допомогою ТТС, концентрацією 0,4 мг/см², дає стаціонарний протисудомний ефект протягом 48 год, що у 2–2,5 разу перевищує контрольні значення за двома показниками — ДКТС і ДТЕ [5].

Проведений порівняльний аналіз даних показав, що про-

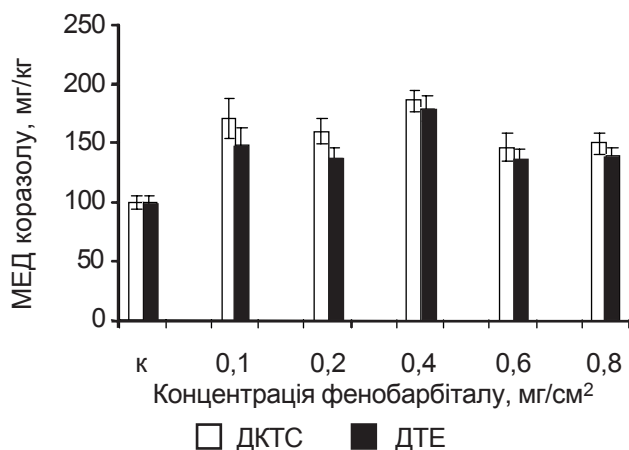


Рис. 1. Протисудомна дія фенобарбіталу при його трансдермальному введенні залежно від концентрації в складі ТТС

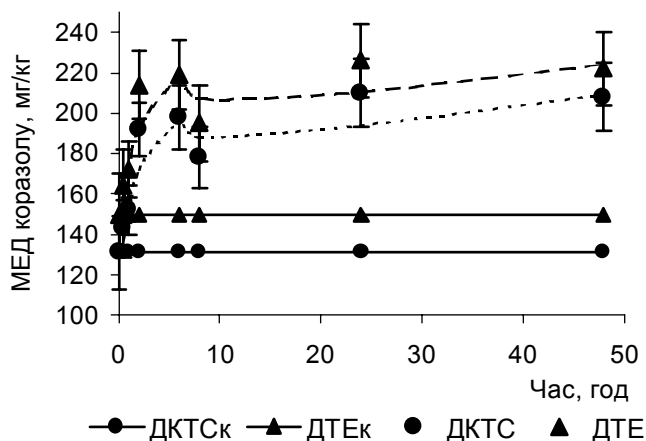


Рис. 2. Протисудомна дія фенобарбіталу (0,4 мг/см²) залежно від часу аплікації ТТС

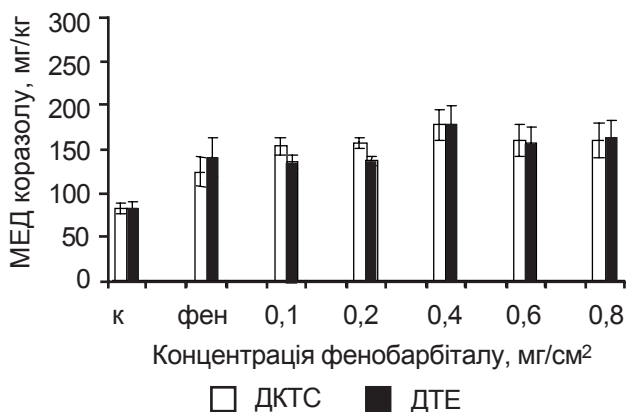


Рис. 3. Протисудомна дія феназепаму та фенобарбіталу при їх спільному трансдермальному введенні (концентрація феназепаму — 0,4 мг/см²)

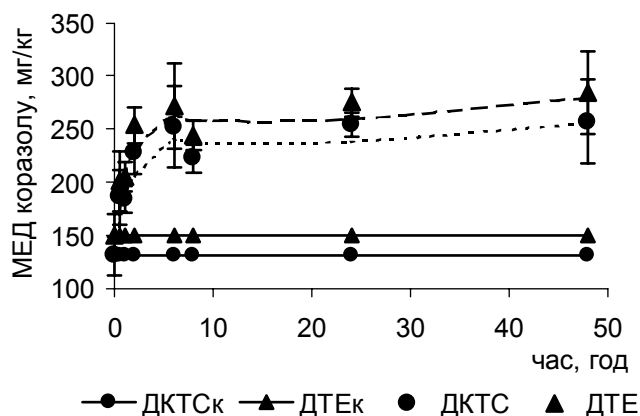


Рис. 4. Протисудомна дія комбінації феназепаму (0,4 мг/см²) та фенобарбіталу (0,4 мг/см²) залежно від часу аплікації ТТС

тисудомний ефект феназепаму в складі ТТС вище ефекту фенобарбіталу ~ у 1,5 разу, що є наслідком розбіжності у властивостях та ефективних дозах цих препаратів. Нами було досліджено протисудомну дію комбінації фенобарбіталу і феназепаму в складі ТТС. Для цього досліджували мишей за 2 год до введення розчину коразолу аплікувалися ТТС, що містять різні дози фенобарбіталу (концентраціями 0,1; 0,2; 0,4; 0,6 і 0,8 мг/см²) та фіксовану кількість феназепаму — 0,4 мг/см².

Як бачимо з наведених даних, зі збільшенням кількості фенобарбіталу протисудомна активність ТТС також збільшується (особливо за показником ДКТС) і досягає свого максимуму при комбінації 0,4 мг/см² феназепаму та 0,4 мг/см² фенобарбіталу в складі ТТС (рис. 3).

Подальше збільшення концентрації фенобарбіталу не призводить до збільшення протисудомного ефекту, що, ймовірно, пов'язано з бар'єрними властивостями шкірного покриву.

Використовуючи встановлене оптимальне співвідношення препаратів у комбінованій ТТС (0,4 мг÷0,4 мг), було вивчено динаміку протисудомного ефекту залежно від часу аплікації ТТС (рис. 4).

Отже, протисудомний ефект комбінованої ТТС виявляється вже в перші години аплікації, а з 8-ї години виходить на стаціонарний рівень, який підтримується протягом усього часу аплікації.

Висновки

Трансдермальні терапевтичні системи забезпечують стаціонарну пролонговану дію фенобарбіталу протягом 48 год аплікації.

Збільшення концентрації фенобарбіталу у складі ТТС приводить до підвищення протисудомної активності ТТС.

Трансдермальні терапевтичні системи, які містять комбінації феназепаму та фенобарбіталу, забезпечують високий стабільний протисудомний ефект протягом 48 год аплікації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кравченко І. А. Трансдермальное введение лекарственных препаратов. — Одесса: Астропринт, 2000. — 174 с.

2. Cleary G. W. Transdermal Delivery System: A Medical Rationale // Topical Drug Bioavailability, Bioequivalence, and Penetration. Plenum Press. — N. Y., 1993. — P. 17-64.

3. Пат. 57743 Україна, МКИ А61 К47/10, 9/70, А61К31/55. Основа для трансдермальної терапевтичної системи та трансдермальна терапев-

тична система: Пат. 57743 України, МКИ А61 К47/10, 9/70, А61К31/55 Кравченко І. А. — № 99010402; Заявл. 26.01.99; Опубл. 15.07.2003, Бюл. № 7. — 3 с.

4. Зиньковский В. Г. Биокинетика и структура новых психотропных препаратов, их предшественников и метаболитов: Дис. ... д-ра биол. наук. — Одесса, 1994. — 528 с.

5. Залежність доза — фармакологічний ефект феназепаму при його трансдермальному введенні / О. І. Александрова, І. А. Кравченко, Н. В. Овчаренко, В. В. Ларіонов // Вісник ОНУ. — 2002. — Т. 6, № 8. — С. 252-256.

