

Данным способом в нашем отделении выполнены 142 операции подслизистой резекции перегородки носа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокштейн Ф. С. // Внутриносовая хирургия.— М., Медгиз, 1956.

2. Золтан Я. // Оперативная техника и условия оптимального заживления раны.— Из-во акад. наук Венгрии.— Изд-во Медицина, Будапешт, 1983.

3. Сурков В. К. // В кн.: Вопросы патогенеза и клиники некоторых ЛОР-заболеваний.— Саратов, 1967.

Поступила 29.11.89.

ОБЗОРЫ

УДК 615.454.1

НАКОЖНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ — НОВЫЙ ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМ

А. У. Зиганшин, Л. Е. Зиганшина

*Кафедра фармакологии (зав.— доц. Р. С. Гараев), ЦНИЛ (зав.— с. н. с. Р. Х. Ахмедзянов)
Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова*

Удобным и распространенным путем введения лекарственных веществ в организм больного является применение таблеток, порошков, растворов через рот в желудок. Однако хорошо известно, что этот путь имеет ряд существенных недостатков: длительный латентный период, местное раздражающее действие на слизистую, отрицательное влияние на моторную функцию желудочно-кишечного тракта, первичное прохождение через печень, которое существенно снижает эффективность лекарственных средств. Кроме того, ряд лекарств просто нельзя вводить таким путем вследствие их разрушения в желудочно-кишечном тракте или невозможности прохождения в неизменном виде через желудочно-кишечный тракт в кровь. Важным является еще и то, что всасывание введенного в желудок лекарственного средства трудно прекратить без применения каких-либо чрезвычайных мер — промывания желудка, назначения слабительных препаратов.

В связи с этим в последнее время внимание исследователей концентрируется на разработке альтернативных неинвазивных методов введения лекарственных средств в организм, которые бы не обладали указанными недостатками. Одним из таких методов является использование трансдермальных транспортных систем доставки лекарственных веществ, иначе называемых кожными терапевтическими системами.

Накожные терапевтические системы (НТС) — это такая новая лекарственная форма, которая обеспечивает подачу входящего в ее состав лекарственного вещества по заданной программе в системный кровоток через неповрежденную кожу. НТС разрабатываются и исследуются в настоящее время многими зарубежными фармацевтическими фирмами. Их можно рассматривать как аналоги непрерывно действующего внутривенного диффузного насоса для раствора лекарственных веществ. Однако использование последнего возможно только в условиях стационара, в то время как НТС могут применяться самими больными по рекомендации врача в амбулаторных условиях. При этом скорость поступления лекарственных веществ в кровоток через кожу можно регулировать площадью наклеиваемой кожной терапевтической системы, которую подбирают индивидуально для каждого больного.

Накожные терапевтические системы имеют

следующие достоинства: 1) отсутствие элиминации лекарственных веществ при первичном прохождении через печень; 2) возможность длительного поддержания стабильной концентрации лекарственного вещества в плазме крови; 3) уменьшение частоты введения лекарственного вещества, повышающее удобство применения его больными; 4) абсолютное устранение побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта; 5) возможность использования активных лекарственных веществ с коротким периодом полужизни в плазме крови; 6) точность дозирования, то есть меньшая вероятность, чем при других способах введения, передозировки или недостаточной дозировки лекарственных веществ; 7) возможность быстрого прекращения поступления лекарственного вещества в кровоток путем снятия НТС с кожи [10].

Большинство существующих НТС по конструкции можно разделить на три группы: 1) в резервуарах НТС выход лекарственного вещества контролируется специальной мембраной; 2) в матричных НТС диффузия лекарственного вещества в кожу контролируется матрицей; 3) в НТС, сочетающей оба описанных принципа, в матрице имеется множество микрорезервуаров с лекарственным веществом [23].

Наиболее распространенной конструкцией кожных терапевтических систем в настоящее время является резервуарная. Основными составными элементами этой НТС [19] считаются барьерное покрытие, защищающее НТС от внешней среды; резервуар с лекарственным веществом в растворе; мембрана, обеспечивающая стабильную диффузию лекарственного вещества из резервуара; адгезивный слой, с помощью которого НТС закрепляют на коже; защитный слой (пленка), который удаляют перед закреплением НТС на коже. В качестве растворителя лекарственного вещества используют обычно воду или спирт. Однако более эффективным растворителем является этилацетат, который во много раз повышает всасываемость лекарственного вещества через кожу при отсутствии местного раздражающего действия, низкой токсичности и хорошей совместимости с полимерами и адгезивами, используемыми в составе НТС [13]. В качестве материала для мембран могут быть взяты полимерные мембраны из этилвинилацетата или этиленвинилацетата [17].

Недавно описана новая разновидность резер-

варных НТС. Особенность ее заключается в том, что лекарственное вещество в резервуаре хранится в неспособном к высвобождению состоянии и лишь перед употреблением активируется удалением перегородки между ним и активатором. Показана эффективность накожных терапевтических систем подробной конструкции, в которых действующим веществом является ареколин, а активатором — моногидрат калия фосфата или карбонат калия. Считается, что эта конструкция обеспечивает большую безопасность и стабильность лекарственного вещества [11].

К лекарственным веществам, которые можно вводить в организм с помощью НТС, предъявляются следующие требования: способность проникать через неповрежденную кожу (для этого используются, как правило, липофильные, низкомолекулярные соединения), высокая терапевтическая эффективность, отсутствие неблагоприятных воздействий на кожу, стабильность эффекта при длительном лечении, стабильность лекарственного вещества в составе НТС.

В настоящее время за рубежом применяются накожные терапевтические системы с нитроглицерином, скополамином, клонидином, эстрадиолом и некоторые другие.

Исторически первым, активно используемым в составе НТС лекарственным веществом, является нитроглицерин. Имеется большое разнообразие накожных терапевтических систем с нитроглицерином, выпускаемых различными фармацевтическими фирмами, — нитродерм, нитродур, нитродиск, трансдерм-нитро, нитродиз, депонит и др. Показана их эффективность для профилактики приступов стенокардии в клинике и для уменьшения ишемических нарушений в миокарде в эксперименте [10, 20], однако длительное применение НТС с нитроглицерином приводит к развитию толерантности к нему [21], но, как известно, это является особенностью фармакодинамики самого нитроглицерина. В последнее время появились сведения о разработке отечественных накожных терапевтических систем с нитратами, показана их эффективность в эксперименте [2]. В составе НТС с успехом используются также скополамин (скоподерм, трансдерм-скоп) для предупреждения рвоты при укачивании и при облучении [19, 21], эстрадиол (эстрадерм) для лечения патологической менопаузы, причем эстрадерм эффективен в более низких дозах, чем эстрадиол, при приеме внутрь и не приводит к образованию нефизиологических метаболитов [21]. Имеются сведения о введении в состав накожных терапевтических систем клонидина (катапресс), эфедрина, анаприлина и некоторых других [1, 7, 19].

На всасывание лекарственного вещества из НТС большое влияние оказывают особенности кожного покрова зоны, на которой закрепляется НТС. Известно, что основную барьерную функцию в коже выполняет роговой слой, имеющий липоидные и гидрофильные структуры [30]. Установлена тесная корреляция между способностью рогового слоя кожи определенной зоны пропускать то или иное лекарственное вещество и его концентрацией в организме в результате нанесения накожной терапевтической системы на эту зону [25]. Всасывание лекарственного вещества через кожу может быть обусловлено и проникновением через каналы потовых и жировых желез. Данный механизм, играющий вспомогательную роль при нанесении НТС на традиционные места (внутреннюю часть предплечья, плеча), приобретает существенное значение при закреплении НТС

на коже мошонки, подмышечных областей, лица, то есть на зонах наибольшей проницаемости кожи у человека [15]. На проникновение лекарственного вещества через кожу, кроме того, оказывают влияние индивидуальные особенности кожи — наличие волосяного покрова, структура подлежащих тканей, интенсивность кровоснабжения [29]. Роль последнего фактора убедительно продемонстрирована на добровольцах, у которых после 50% максимальной нагрузки на велоэргометре интенсивность всасывания нитроглицерина из НТС (нитродерм) возрастала в 4—8 раз по сравнению с таковой в спокойном состоянии [16]. Ультразвуковое воздействие существенно повышает всасывание лекарственных веществ через кожу, что связывают с разжижением липидов в межклеточных каналах и облегчением в результате этого диффузии относительно гидрофильных соединений [6].

Редко в состав накожных терапевтических систем вводят промоторы — соединения, усиливающие проникновение лекарственных веществ через кожу. В качестве промоторов используют диметилсульфоксид, диметилформамид, азон и др. [4, 22]. Механизм действия промоторов связывают с изменением под их влиянием структуры липидного барьера и межклеточного вещества рогового слоя кожи, вызывающим сдвиг в упаковке липидов и в итоге повышение мембранной проницаемости [3].

С целью повышения эффективности применения накожных терапевтических систем их часто сочетают с ионтоферезом — приложением постоянного электрического тока к месту закрепления НТС [5, 8, 9, 14, 24, 26]. Ионтоферез в значительной степени позволяет устранять ограничения по массе, дозе, гидрофильно-липофильному балансу для лекарственных веществ, которые предполагается использовать в НТС [8]. Так, имеются сообщения о хорошем клиническом эффекте при сочетании ионтофереза и накожных терапевтических систем с инсулином [27, 28]. Описана эффективность подобного сочетания и для введения в организм некоторых пептидов [18].

Таким образом, накожные терапевтические системы как способ введения лекарственных веществ в организм имеют существенные преимущества в ряде случаев перед используемыми ныне способами, повышают эффективность лечения больных в амбулаторных условиях. По некоторым экспертным прогнозам [12], уже в ближайшее десятилетие накожные терапевтические системы могут стать одной из основных форм введения лекарственных веществ в организм человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Черноштан К. А., Бакал Л. А., Починок А. В., Кочетова Я. В. // Фармакол. и токсикол. (Киев). — 1989. — № 24. — С. 52—55.
2. Чиченков О. Н., Шорр В. А., Пиотровский В. К. и др. // В кн.: Актуальные проблемы создания лекарственных форм с заданными биофармацевтическими свойствами. — Тез. докл. Всесоюз. н.-т. конф. — Харьков, 1989.
3. Barry B. W. // J. Contr. Release. — 1987. — Vol. 6. — P. 85—97.
4. Beastall J. C., Hadgraft J. // J. Pharm. Pharmacol. — 1988. — Vol. 40. — P. 101.
5. Behl C. R., Kumar S., Malick A. W. et al. // J. Pharm. Sci. — 1989. — Vol. 78. — P. 355—362.
6. Benson H. A. E., McElnay J. C., McCallion O. // J. Pharm. Pharmacol. — 1988. — Vol. 40. — P. 40.

7. Bhalla H. L., Toddywala R. D.//Drug Dev. Ind. Pharm.—1988.— Vol. 14.— P. 119—131.
8. Chein Yie W., Banga Ajay K.//J. Pharm. Sci.—1989.— Vol. 78.— P. 384—390.
9. Chien Yie W., Siddiqui O., Shi W.-M. et al.//J. Pharm. Sci.—1989.— Vol. 78.— P. 376—383.
10. Das S. K., Chattaraj S. C., Gupta B. K.//Indian Drugs.—1989.— Vol. 26.— P. 135—140.
11. Ebert C. D., Heiber W., Andriola R., Williams P.//J. Contr. Release.—1987.— Vol. 6.— P. 107—111.
12. Friend D. R., Pangburn S.//Med. Res. Rev.—1987.— Vol. 7.— P. 53—106.
13. Friend D., Catz P., Heller J.//J. Contr. Release.—1989.— Vol. 9.— P. 33—41.
14. Inada Hirohoko, Endoh Makiko, Katayamy Kasumori et al.//Chem. Pharm. Bull.—1989.— Vol. 37.— P. 1870—1873.
15. Krasowska H.//Farm. Pol.—1987.— Vol. 43.— P. 561—571.
16. Lefebvre R. A., Bogaert M. G., Teirlynck O., Siouji A.//Brit. J. Clin. Pharmacol.—1989.— Vol. 27.— P. 653—654.
17. Marimoto Yasunori, Seki Toshinobu, Sugibayashi Kenji et al.//Chem. Pharm. Bull.—1988.— Vol. 36.— P. 2633—2641.
18. Meyer B. R., Kreis W., Eschbach J. et al.//3-rd Int. Conf. Drug Absorpt., Edinburgh, 27—30 Sept. 1988:Conf. Abstr.—Edinburgh, 1988.
19. Monkhouse D. S., Hug A. S.//Drug Dev. Ind. Pharm.—1988.— Vol. 145.— P. 183—209.
20. Nakao K., Yamamoto S., Inukai T.//Arzneim.—Forsch.—1989.— Vol. 39.— P. 1421—1425.
21. Nimmo W. S.//3-rd Int. Conf. Drug Absorpt., Edinburgh, 27—30 Sept. 1988:Conf. Abstr.—Edinburgh, 1988.
22. Okamoto Hirokazu, Hashida Mitsuru, Seraki Hitoshi//J. Pharmacol-Dyn.—1989.— Vol. 12.— P. 5—39.
23. Pfflegel P., Dittgen M.//Pharmazie.—1987.— Vol. 42.— P. 799—809.
24. Phipps J. B., Padmanobhan R. V., Lattin G. A.//J. Pharm. Sci.—1989.— Vol. 78.— P. 365—369.
25. Rougier A., Lotte C., Dupuis D.//J. Soc. Cosmet. Chem.—1987.— Vol. 38.— P. 397—417.
26. Sanderson J. E., de Riel S., Dixon R.//J. Pharm. Sci.—1989.— Vol. 78.— P. 361—364.
27. Siddiqui O., Sun Ying, Lin Jue-Chen, Chien Yie W.//J. Pharm. Sci.—1987.— Vol. 76.— P. 341—345.
28. Srinivasan V., Higuchi W. I., Sims S. M. et al.//J. Pharm. Sci.—1989.— Vol. 78.— P. 370—375.
29. Stoughton R. B.//Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.—Palo Alto (Calif.), 1989.— Vol. 29.— P. 55—69.
30. Wiechers J. W.//Pharm. Weekbl. Sci. Ed.—1989.— Vol. 11.— P. 185—198.

Поступила 18.10.90.

УДК 616.71—001.5—088.84—06 : 615.477.67

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ЧРЕСКОСТНОМ КОМПРЕССИОННО-ДИСТРАКЦИОННОМ ОСТЕОСИНТЕЗЕ

Р. Я. Хабибьянов, Ф. Ф. Казанцев, Е. М. Евсеев

Казанский филиал (директор — доктор мед. наук Х. З. Гафаров)
Всесоюзного курганского научного центра «Восстановительная травматология и ортопедия»

Лечение поврежденных и заболеваний опорно-двигательного аппарата методами внешней фиксации практикуется давно и заслуженно считается одним из самых эффективных в арсенале ортопедов-травматологов. Впервые чрескостный остеосинтез простейшим аппаратом был применен в 1629 г. Фабрициусом Хилданусом. Качественно новый этап в развитии чрескостного остеосинтеза наблюдается в начале нашего столетия. С 1950-х годов метод внеочагового компрессионно-дистракционного остеосинтеза широко используется в мировой практике и постоянно совершенствуется.

Несмотря на определенные преимущества компрессионно-дистракционного остеосинтеза перед другими методами, у него есть и недостатки, в частности его исходом в ряде случаев являются послеоперационные осложнения, связанные с чрескостным элементом — спицей [8, 25, 27]. Воспаление мягких тканей в области спицевого канала доставляет немало хлопот при лечении [1, 5, 6, 24, 25]. Нередко возникает необходимость перепроведения спиц, купирования воспалительного процесса, перемонтажа и даже демонтажа аппарата, что ведет к удлинению сроков стационарного и амбулаторного лечения [19]. В запущенных случаях развивается спицевый остеомиелит, составляющий 4—11% от числа всех осложнений [1, 9, 21].

Характер и частота осложнений при компрессионно-дистракционном остеосинтезе, по данным различных авторов, представлены в таблице.

У детей при удлинении конечностей до 10 см при темпе дистракции 0,5—1 мм в сутки по методу Илизарова наблюдались следующие осложнения: воспаление мягких тканей (у 7,8%), мацерация кожи вокруг спицы (у 11,6%), неврит (у 3,1%) и разрыв спицы (у 2,6%) [4]. При темпах дистракции 2 мм в сутки за 8 приемов воспаление мягких тканей развивалось в 8,6% случаев [2].

У взрослых больных с анкилозом тазобедренного сустава в порочном положении при дистракционном удлинении бедра до 1 мм в сутки наиболее частыми осложнениями являлись воспаление мягких тканей вокруг спиц (у 18,5%), прорезывание спицы (у 6,5%) [23]. При удлинении бедра до 2 мм в сутки с одновременным закрытым артродезированием тазобедренного сустава по Илизарову воспаление мягких тканей встречалось в 26% наблюдений, а прорезывание спицы из кости — в 16% [16].

Применение компрессионно-дистракционного остеосинтеза при удлинении нижней конечности и лечения неправильно сросшихся переломов бедра и голени с темпами дистракции от 0,75 до 2 мм в сутки приводило к осложнениям в 11,5—20% слу-