

Раздел III

РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ АППАРАТУРЫ И ИНСТРУМЕНТАРИЯ. ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

УДК 616.24-073.43, 616.233-072.1

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БРОНХОФОНОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

А.А.ГУСЕЙНОВ, З.Р.АЙСАНОВ, К-М.О.МИНКАИЛОВ,
А.М.КЕРИМОВА*

Одним из новых методов объективной оценки дыхательных звуков является бронхография, которая может быть использована для получения дополнительных объективных оценочных параметров при диагностике обструктивных заболеваний легких.

Ключевые слова: бронхография, обструктивные заболевания

Диагностика бронхиальной астмы (БА) является одной из важнейших проблем внутренней медицины. В последние 30-40 лет отмечается рост распространенности БА и ущерба от этой болезни [1]. Несмотря на обширность исследований, посвященных этому заболеванию, в понимании БА существует много неясностей и противоречий, что заставляет продолжать исследования в этой области [2]. В «Глобальной стратегии по лечению и профилактике бронхиальной астмы» (GINA) [3] указано, что «клиническая картина заболевания чрезвычайно разнообразна», т.е., нет ни одной черты, приведенной в определении БА (GINA, 2006), безусловно, обязательной для этой болезни. Аускультация остается незаменимым диагностическим методом для исследования легких и, в частности, является важной частью процесса установления диагноза БА, но может и не выявлять никаких патологических изменений. При аускультации выслушивается масса сухих разнокалиберных хрипов, которые при нарастании тяжести состояния могут уменьшаться вплоть до полного отсутствия при астматическом статусе (слишком низкая скорость воздушного потока не создает аускультативные феномены; при этом также резко ослабевают и дыхательные шумы). В состоянии полной ремиссии физикальные изменения могут полностью отсутствовать, тогда пациента просят сделать форсированный выдох, при котором могут появляться хрипы, не слышимые при обычном дыхании [2]. Однако нельзя не принимать во внимание, что аускультация легких требует более точной передачи звукового сигнала, чем обеспечивают современные стетоскопы, и до настоящего времени все еще остается, по выражению Г.И. Лукомского, более врачебным искусством, чем объективной наукой. Очевидна проблема невозможности обеспечения объективной картины методом классической аускультации.

Делаются попытки интеграции компьютерного анализа дыхательных шумов со спирометрическими исследованиями [4,5]. Анализ временных и частотных характеристик спектра дыхательных шумов, возникающих при изменении диаметра ДП, леж в основе метода бронхографии (БФГ). Метод основан на сканировании респираторного цикла для обнаружения акустических признаков изменений в ДП [6]. С помощью компьютерно-диагностического комплекса «Паттерн» (КДК) производится регистрация данных для расчета акустического эквивалента работы дыхания (АРД) (итоговая характеристика, представляющая собой количественную оценку энергетических затрат бронхолегочной системы на возбуждение специфического акустического феномена в течение всего респираторного цикла или его фазы), измеряемого в миллидюколях – (мДж). Анализ литературы показал, что имеются противоречивые и малочисленные данные по применению БФГ. Поэтому нами были предприняты попытки исследования некоторых аспектов нового метода и определения дополнительных критериев диагностики БА с применением БФГ.

Цель исследования – изучение возможности применения БФГ в диагностике БА.

Материал и методы. нами обследованы 223 человека. Из них 94 (25 мужчин и 69 женщин) больных БА (возраст – 45,6±1,6

лет) и 129 (61 мужчина и 68 женщин) практически здоровых лица (ЗЛ) в качестве контрольной группы (возраст 32,6±1,3 лет).

Критериями включения в группу здоровых были: отсутствие жалоб на момент обследования, заключение «здоров» по итогам анкетирования – русифицированный Опросник Респираторного Здоровья Европейского Сообщества (European Community Respiratory Health Survey – ECRHS), нормальные показатели ФВД. Диагноз БА больным ставился в результате амбулаторного и стационарного обследования, согласно Международной статистической классификации болезней [7] и критериям GINA [3]. Все больные были распределены по степеням тяжести, согласно критериям GINA. Всем пациентам проводились спирометрические и бронхографические исследования. Группы больных БА по степеням тяжести составили: I степени (легкой) – 11 больных, II степени (среднетяжелой) – 26 и III степени (тяжелой) – 55 больных. Бронхографическое исследование проводили при спокойном и форсированном дыхании. Производились записи не менее 3 дыхательных циклов при каждом режиме. При выполнении БФГ-теста обязательным было выполнение следующих условий: отсутствие посторонних звуков в помещении в течение записи; длительность записи дыхательного цикла составляла ≥4 сек; выдох при форсированном дыхании производился резко, с максимальным усилием с начала и до конца, без раздувания щек. Спирометрические исследования выполнялись на оборудовании MasterScreen-Body (Erich Jaeger GmbH, Германия) и «Этон-01» (Россия), не ранее чем через 1,5 часа после приема пищи.

После исследования анализировались параметры: АРД₀ – «нулевой», или базовый, диапазон (0,2–1,2 кГц); АРД₁ – общий диапазон (1,2–12,6 кГц); АРД₂ – высокочастотный диапазон (5,0–12,6 кГц); АРД₃ – среднечастотный диапазон (1,2–5,0 кГц). К – коэффициент, отражающий те же параметры в относительных единицах: весь спектр частот – $K_1 = ARD_1 / ARD_0 \times 100$; высокочастотный диапазон – $K_2 = ARD_2 / ARD_0 \times 100$; среднечастотный диапазон – $K_3 = ARD_3 / ARD_0 \times 100$. При статистической обработке материала применяли непараметрические критерии, так как распределение показателей АРД отличалось от нормального. Для характеристики вариации вычисляли медиану (Ме), 25 и 75 процентили. Статистическую значимость различия между показателями АРД оценивали по критериям Манна – Уитни (в группах), Вилкоксона (внутри групп). Проанализировано >2000 бронхографий.

Таблица 1

Показатели акустического эквивалента работы дыхания (мДж)
жизни здоровых лиц

	Спокойное дыхание (n=129)				Форсированное дыхание (n=129)				ИПК
	ARD ₀	ARD ₁	ARD ₂	ARD ₃	ARD ₀	ARD ₁	ARD ₂	ARD ₃	
Ме	735,3	45,2	4,2	38,3	1629,7	717,5	58,6	650,4	
25%	260,9	19,3	2,0	18,0	1266,0	486,8	32,8	446,6	
75 %	1242,6	116,7	8,2	111,0	1897,4	954,7	95,3	868,2	
ДИ (н)	513,7	32,9	2,8	29,1	1521,0	632,4	44,2	569,0	
ДИ (в)	909,4	56,1	5,4	51,6	1738,2	769,7	67,2	706,4	
	Спокойное дыхание (n=129)				Форсированное дыхание (n=129)				ИПК
	K ₁	K ₂	K ₃		K ₁	K ₂	K ₃		
Ме	6,7	0,6	6,0	42,3	3,4	39,1			0,9
25%	4,7	0,4	4,1	30,6	2,0	28,9			0,5
75 %	10,8	0,9	9,6	56,5	5,2	52,0			1,8
ДИ (н)	6,1	0,5	5,2	38,2	3,0	35,2			0,8
ДИ (в)	8,3	0,6	7,5	47,9	4,1	43,0			1,2

Примечание: Ме – медиана, 25, 75 перц – интерквартильный размах показателей АРД (значения 25-го и 75-го процентилей), ДИ (н), ДИ (в) – нижняя и верхняя границы 95% доверительного интервала показателей медианы, ИПК – индекс прироста коэффициента К

* ДГМА, Махачкала, НИИ пульмонологии Москва, Махачкалинская больница ФГУ «ЮОМЦ РОСЗДРАВА» Махачкала

В табл.1 отражены ДИ показателей АРД и К в различных частотных диапазонах у здоровых лиц: в базовом частотном диапазоне 0,2–1,2 кГц (АРД₀) – 513,7–909,4 нДж, общем – 1,2–12,6 кГц (АРД₁) – 32,9–56,1 нДж и К₁ – 6,1–8,3, высокочастотном – 5,0–12,6 кГц (АРД₂) – 2,8–5,4 нДж и К₂ – 0,5–0,6, среднечастотном – 1,2–5,0 кГц (АРД₃) – 29,1 – 51,6 нДж и К₃ – 5,2–7,5 в режиме спокойного дыхания. Для повышения эффективности определения нарушений бронхиальной проводимости рядом исследователей [8,9] предложен анализ дыхательных шумов форсированного выдоха. В нашем исследовании определены ДИ различных показателей форсированного дыхания. АРД₀ – 1521,0–1738,2 мДж, АРД₁ – 632,4–769,7 мДж и К₁ – 38,2–47,9, АРД₂ – 44,2–67,2 мДж и К₂ – 3,0–4,1, АРД₃ – 569,0–706,4 мДж и К₃ – 35,2–43,0. ИПК составил 0,8–1,2. Параметры БФГ при разных дыхательных маневрах: спокойном дыхании и форсированной вентиляции больных БА отражены в табл.2

Таблица 2
Показатели АРД (мДж) и К больных БА

	АРД ₀		АРД ₁		АРД ₂		К ₁		К ₂		К ₃	
	ЗЛ	БА	ЗЛ	БА	ЗЛ	БА	ЗЛ	БА	ЗЛ	БА	ЗЛ	БА
Ме	36,8	102,7	4,2	4,2	32,1	83,3	8,0	13,1	0,7	0,6	6,8	11,7
25 проц	12,9	31,1	1,6	2,1	11,1	27,8	4,8	8,3	0,5	0,4	4,1	6,9
75 проц	107,3	177,4	8,2	10,9	102,2	174,1	11,6	22,2	1,0	1,5	10,4	19,9
М-У (р)	0,001		0,315		0,002		0,000		0,632		0,000	

Примечание: 25 и 75 процентили – интерквартильный размах, М-У – критерий Манна – Уитни

Для сопоставления двух групп обследованных (ЗЛ и больных БА) по количественным признакам, которые не являются нормально распределенными (АРД, К), был проведен анализ по критериям Манна – Уитни. Как видно из табл. 4, выявлены различия в акустических параметрах больных БА и ЗЛ в среднечастотном диапазоне (1200–5000 Гц) и по всему спектру в целом, т.е. АРД₁, АРД₃, К₁ и К₃ в режиме спокойного дыхания.

Оценка легочных шумов с помощью аускультации субъективна и снижает реальный частотный диапазон легочных звуков. Для повышения уровня диагностики необходимы простые и доступные методы исследования, позволяющие более глубоко и объективно оценивать аускультативные данные. Изучение акустических характеристик легочных звуков представляется нам в этой связи перспективным. Доныне не описано четких акустических бронхографических критериев, характерных для ЗЛ (понятие «нормы»), обструктивных изменений. В нашем исследовании мы постарались найти решение некоторых из этих проблем. Проведенное нами исследование выявило различия акустических параметров дыхательных шумов у больных БА и ЗЛ.

Для определения паттернов дыхания здоровых лиц использовали меры центральной тенденции (показывающие наиболее типичное значение для данной выборки) – медиану (Ме) и расстояния (отражающие разброс значений признака в выборке) – размах (разность максимального и минимального значений признака, в частности, интерквартильный размах или интервал, т.е. значение 25-го и 75-го процентилей). Вычисляли доверительный интервал (ДИ) для Ме различных параметров с вероятностью 95%. Были определены конкретные акустические характеристики нормального дыхания: в базовом частотном диапазоне 0,2–1,2 кГц (АРД₀) – 513,7–909,4 нДж, общем – 1,2–12,6 кГц (АРД₁) – 32,9–56,1 нДж и К₁ – 6,1–8,3, высокочастотном – 5,0–12,6 кГц (АРД₂) – 2,8–5,4 нДж и К₂ – 0,5–0,6, среднечастотном – 1,2–5,0 кГц (АРД₃) – 29,1–51,6 мДж и К₃ – 5,2–7,5 в режиме спокойного дыхания. Определены ДИ различных показателей форсированного дыхания. АРД₀ – 1521,0–1738,2 мДж, АРД₁ – 632,4–769,7 мДж и К₁ – 38,2–47,9, АРД₂ – 44,2–67,2 мДж и К₂ – 3,0–4,1, АРД₃ – 569,0–706,4 нДж и К₃ – 35,2–43,0. ИПК составил 0,8–1,2.

Для проведения сравнительного анализа, определены показатели АРД и К отдельно в группах мужчин (61 чел., возраст 30,7±1,8 лет) и женщин (68 человек, возраст 34,3±1,8 лет). Показатели спокойного и форсированного дыхания мужчин и женщин существенно не отличались. 95% ДИ АРД₀ мужчин составил 538,2–1118,6/1459,1–1718,3 мДж (в числителе показатели спокойного, в знаменателе – форсированного дыхания), женщин – 408,6–902,9/1471,71852,5 мДж, АРД₁ – 32,6–73,5/612,4–862,7 и 30,1–53,5/570,6–769,7 мДж соответственно, АРД₂ – 2,8–5,5/40,9–82,4 и 2,5–6,7/44,0–66,0 мДж, АРД₃ – 30,7–69,0/553,8–802,8 и 24,8–41,3/526,6–706,4 мДж, К₁ – 6,3–9,3/39,5–53,0 и 5,7–8,5/33,2–47,4, К₂ – 0,4–0,6/2,9–4,5 и 0,5–0,8/2,6–4,0, К₃ – 5,5–8,9/36,1–49,5 и 4,9–7,7/31,2–42,1. ИПК составил 0,8–1,3 и 0,5–1,2 соответственно. Понятие нормы в медицине является сложной и дискуссионной проблемой. Наиболее обоснованными в современной медицине считаются клинические и эпидемиологические подходы к определению нормы [10]. Для определения нормальных показателей АРД и К был применен статистический подход, а именно – процентильное определение нормы, выражающееся как интервал значений между установленным произвольно нижним или верхними процентилями общего диапазона (табл. 1). Данные параметры могут служить ориентирами при проведении БФГ. Для диагностики можно использовать те значения, которые >95% ДИ контрольной группы.

	Спокойное дыхание (n=94)			Форсированное дыхание (n=94)			ИПК
	АРД ₀	АРД ₁	АРД ₂	АРД ₀	АРД ₁	АРД ₂	
Ме	934,7	137,8	7,8	133,1	2078,1	921,0	99,6
25 проц	455,5	42,7	3,0	36,7	1587,1	637,7	57,4
75 проц	1589,6	313,2	17,7	300,7	2342,4	1296,6	135,8
ДИ (н)	753,9	102,8	4,7	88,8	1773,1	793,7	76,6
ДИ (в)	1285,3	205,2	12,3	190,3	2243,5	1068,6	110,3
	Спокойное дыхание (n=94)			Форсированное дыхание (n=94)			
	K ₁	K ₂	K ₃	K ₁	K ₂	K ₃	
Ме	14,0	0,7	13,3	42,3	4,5	37,1	
25 проц	9,0	0,5	8,2	31,8	3,0	29,3	
75 проц	22,7	1,5	20,6	66,2	7,0	59,0	
ДИ (н)	12,1	0,6	11,1	36,4	3,7	33,1	
ДИ (в)	17,0	1,1	16,2	56,1	6,0	49,5	

Примечание: Ме – медиана, 25, 75 проц – интерквартильный размах показателей АРД (значения 25-го и 75-го процентилей), ДИ (н), ДИ (в) – нижняя и верхняя границы 95%-ного доверительного интервала показателей медианы, ИПК – индекс прироста коэффициента К

А на рис. отображены акустические параметры больных БА в зависимости от степени тяжести.

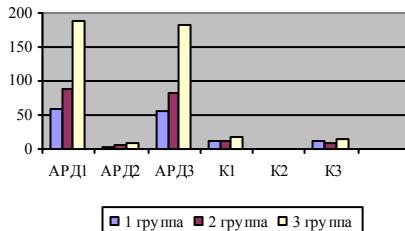


Рис. Значения медиан показателей АРД и К больных БА в зависимости от степени тяжести

В табл. 3 отражена взаимосвязь основных показателей БФГ и параметров спирометрии, исследованная путем корреляционного анализа (непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена).

Таблица 3

Корреляционный анализ спирометрии и БФГ

	АРД ₀	АРД ₁	АРД ₂	К ₁	К ₂	К ₃
ЖЕЛ	-0,35 г 0,003	-0,33 г 0,005	-0,34 г 0,003	-0,35 г 0,002	-0,30 г 0,012	-0,35 г 0,003
ФЖЕЛ	-0,42 г 0,000	-0,37 г 0,000	-0,42 г 0,000	-0,22 г 0,039	-0,30 г 0,005	-0,21 г 0,005
ОФВ ₁	-0,36 г 0,000	-0,30 г 0,004	-0,36 г 0,000	-0,25 г 0,019	-0,24 г 0,028	-0,24 г 0,024
ПОС	-0,35 г 0,001	-0,31 г 0,003	-0,34 г 0,001	-0,32 г 0,003	-0,26 г 0,016	-0,31 г 0,004
MOC ₂₅	-0,26 г 0,014	-0,21 г 0,044	-0,26 г 0,015	-0,26 г 0,015	-0,18 г 0,097	-0,26 г 0,017
MOC ₅₀	-0,25 г 0,018	-0,20 г 0,058	-0,25 г 0,019	-0,27 г 0,012	-0,16 г 0,144	-0,27 г 0,013
MOC ₇₅	-0,26 г 0,013	-0,22 г 0,043	-0,26 г 0,014	-0,22 г 0,039	-0,14 г 0,203	-0,22 г 0,041
COC ₂₅₋₇₅	-0,24 г 0,021	-0,19 г 0,067	-0,24 г 0,021	-0,29 г 0,007	-0,15 г 0,159	-0,29 г 0,007

Примечание: показатели спирометрии выражались в процентах от должных величин, г – коэффициент корреляции

Выявлена обратная корреляция показателей ФВД и БФГ. Чем больше значение показателей ФВД, тем меньше акустический эквивалент работы дыхания. При этом сила корреляции колеблется от слабой ($r<0,25$) до умеренной $0,25<r<0,75$. Наи-

Всем больным БА была проведена БФГ с целью определения акустических параметров дыхательных звуков (паттерна дыхания) больных БА. Кроме того, был проведен анализ бронхоФонограмм больных БА каждой из трех групп для выявления зависимости акустических параметров дыхания от степени тяжести БА. Значимых отличий между показателями АРД и К больных БА различных степеней тяжести не выявлено ($p>0,05$), хотя и отмечается тенденция увеличению всех показателей (более выраженная по АРД₁, АРД₃), по мере нарастания степени тяжести БА: I ст. – АРД₁ – 57,9 и АРД₃ – 55,6 мДж, II ст. – 87,5 и 80,9, III ст. – 187,6 и 181,0 мДж соответственно. Корреляционный анализ (непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена) взаимосвязь показателей спирометрии и БФГ выявил обратную корреляцию показателей ФВД и БФГ. Чем больше значение показателей ФВД, тем меньше акустический эквивалент работы дыхания. Сила корреляции колеблется от слабой ($r<0,25$) до умеренной $0,25<r<0,75$. Наибольшая степень взаимосвязи отмечается между показателями ФЖЕЛ, ОФВ₁ и АРД₁, АРД₃.

Проведенный сравнительный анализ дыхательных паттернов ЗЛ и больных БА выявил существенные различия в акустических параметрах в среднечастотном диапазоне (1200-5000 Гц) и по всему спектру в целом, т.е. АРД₁, АРД₃, К₁ и К₃ в режиме спокойного дыхания. При форсированном дыхании статистически значимые отличия выявлены и в высокочастотном диапазоне: АРД₁ – АРД₃. Однако, учитывая т.н. проблему множественных сравнений, возникающую при вторичном анализе данных (проводимом для поиска неизвестных ранее закономерностей в данных) и при множественных парных сравнениях групп [10] представляется целесообразным установление более жесткого уровня статистической значимости (p), например 0,01 или менее. С этих позиций более надежными критериями являются показатели АРД₁ (ЗЛ – 36,8 и БА – 102,7 мДж; $p=0,001$), АРД₃ (32,1 и 83,3; $p=0,002$), К₁ (8,0 и 13,1; $p=0,000$) и К₃ (6,8 и 11,7; $p=0,000$) в режиме спокойного дыхания. Несмотря на очевидные сложности в определении паттерна дыхания, характерного для БА (вариабельность акустических проявлений, зависящих от множества меняющихся параметров – таких как степень тяжести заболевания, лабильность бронхиальной обструкции и т.п.) был определен интервал значений АРД и К, характерный для больных БА (табл.2). Смысл данного диагностического определения (клинического подхода) [10] в определении интервала значений признака в популяции больных, не пересекающегося с интервалом значений в здоровой популяции (см 95%ДИ медианы показателей АРД и К в табл. 1 и 2). Наиболее информативными для дифференциальной диагностики оказались следующие акустические показатели дыхания: АРД₁ (102,8–205,2), АРД₃ (88,8–190,3), К₁ (12,1–17,0) и К₃ (11,1–16,2).

Получены доказательства значимых отличий акустических характеристик дыхания ЗЛ и больных БА, что позволяет использовать их в диагностике обструктивных заболеваний. БФГ, или акустический анализ дыхательных звуков, проводимый с помощью КДК «Паттерн», может быть использован для количественной оценки патологических изменений бронхолегочной системы обструктивного характера. Характеристики дыхательных шумов могут быть оценочными параметрами проводимости дыхательных путей и лечь в основу нового метода функциональной диагностики обструктивных заболеваний легких.

Литература

- Beasley R, Crane J, Lai CK, Pearce N. // J Allergy Clin Immunol. 2000; 105: S466-S472.
- Респираторная медицина: в 2 т. / Под ред. А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. Т.1.
- Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пер. с англ./Под ред. А.Г.Чучалина. М., 2007.
- Абросимов В.Н., Подолян В.Г., Глотов С.И.// Новые методы акустического анализа дыхательных звуков. В кн. 13-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. СПб, 2003. Л2.
- Науменко Ж.К. и др.// Пульмонология и аллергология. 2007. №2, С. 14-17.
- Пат. №5062396 РФ. Способ регистрации дыхательных шумов/ Малышев В.С., Ардашникова С.Н., Каганов С.Ю. и др.// Бюл. изобрет. 1995. № 18.
- Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (10 пересмотр)._ВОЗ, Женева, 1995._Т.1, Ч.1.
- Пат. 2173536 РФ Способ диагностики нарушений бронхиальной проходимости /Коренбаум В.И., Тагильцев А.А., Кулаков Ю.В. БИМП 2001; №26. С.224.
- Коренбаум В.И., и др.// Вестн. ДВО РАН. 2004. №5. С.68.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М., МедиаСфера. 2006.

THE EXPERIENCE OF THE USING BRONHOFONOGRAFY IN DIAGNOSTICS OF THE BRONCHIAL ASTHMA

A.A.GUSEYNOV, Z.R.AYSANOV, K-M.O.MINKAILOV, A.M.KERIMOVA

Summary

One of the new methods of an objective estimation of respiratory sounds is bronchophonography (BPhG). The opportunity of application BPhG in diagnostics of bronchial asthma (BA) was studied. 223 patients were examined: 94 having BA and 129 healthy persons (HP). «An acoustic equivalent of work of breathing» in various frequency ranges from 200 up to 12600 Hz at the quiet and forced breath. Were biing defined. More than 2000 respiratory patterns were analyzed. Significant distinctions between parameters in researched groups were received. Confidential intervals of medians of the parameters of HP and BA patients were found out. BPhG can be used for to have of additional objective estimation parameters at diagnostics of obstructive lung diseases.

Key words: bronchophonography, obstructive diseases

УДК 615.072:543.05

КОНСТРУИРОВАНИЕ И БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ КОМПОЗИЦИЙ С АНТИГИПОСАНТОМ

С.О. ЛОСЕНКОВА, Э.Ф. СТЕПАНОВА*

Ключевые слова: трансдермальные терапевтические системы

Трансдермальные терапевтические системы (ТТС) представляют собой альтернативный способ назначения тех лекарств, которые не могут быть введены иначе, или их традиционный пероральный путь назначения является менее эффективным. Кожа обладает барьерным свойством, что ограничивает типы молекул, которые могут быть через нее введены. Для лекарств, обладающих этими свойствами, способ трансдермальной доставки препарата обеспечивает непрерывное дозирование на протяжении продолжительного периода времени. Физико-химические свойства лекарственного вещества (ЛВ) оказывают влияние на степень его чрескожного проникновения. Молекула ЛВ должна пройти через ряд слоев кожи, каждый из которых имеет отличительные особенности. Для трансдермальной доставки требуется молекула, которая обладает средством и к гидрофобному роговому слою, и к гидрофильной дерме [1]. Молекула лекарственно-го средства должна быть нейтральной, так как позитивный или негативный заряд молекулы может затормозить ее продвижение через гидрофобную среду. К тому же она должна обладать достаточной растворимостью в гидрофобной и гидрофильной среде. Наконец, лекарственная молекула должна быть небольшой (молекулярный вес не должен превышать 500 Дальтон), для того чтобы обеспечить необходимую скорость ее продвижения.

Цель исследования – разработка состава, технологии и биофармацевтические исследования методом dializa.

Методика эксперимента. Сконструированы трансдермальные матричные композиции с гипоксесом (натриевая соль полигидроксифенилентиосульфокислоты) с учётом его физико-химических свойств (табл. 1).

Таблица 1

Составы матричных трансдермальных композиций с гипоксесом

Составы матричных композиций	Состав №1	Состав №2	Состав №3
Субстанция гипоксеса 0,05%	+	+	+
1% раствор натрия метабисульфита в 1,2-пропиленгликоле	+	+	+
Диметилсульфоксид (димексид)			+
ПВП К-30 (среднемолекулярный)			
ПВП низкомолекулярный 10000-12600	+		
ПВП высокомолекулярный Пласдон (ISP)		+	+
Спирт этиловый 95%	+	+	+

*Смоленская государственная медицинская академия, Пятигорская государственная фармацевтическая академия