также преобладают в нейрогенном диапазоне, что подтверждает ранее полученные результаты о компенсаторном сбросе крови по артериоло-венулярным шунтам для усиления скорости кровотока в патологически измененном органе, а также предотвращает возникновение стаза крови в микроциркуляторном русле с нарастанием отека ткани почки (рис. 2).

Рис. 3. Препарат почки больного мочекаменной болезнью. 1 — выявлена деформация сосудистого клубочка, 2 — резко расширены выносящие артериолы

При морфологическом исследовании выявлено уменьшение количества почечных телец. У последних расширено мочевое пространство, изредка отмечалась деформация и полная атрофия почечных клубочков. Почечные капилляры расширены, встречаются резко увеличенные в диаметре прямые и извитые почечные канальцы. Встречаются почечные тельца, переполненные форменными элементами крови в просвете капилляров (рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при почечно-каменной болезни существенно изменяется структура и функция системы микроциркуляции. В наибольшей степени эти изменения выражены в корковом веществе почки, что подтверждает интраоперационная ЛДФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов В.И., Мач Э.С., Литвин Ф.Б.и др. Метод лазерной допплеровской флоуметрии: пособ. для врачей. — М., 2001. — 21 с.

2. Куприянов В.В., Караганов Я.Л., Козлов В.И. Микроциркуляторное русло. — М.: Медицина, 1975. — 216 с.

3. Крупаткин А.И. и Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. — М.: Медицина, 2005. — 256 с.

4. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. — Спб.: Питер, 2000. — 384 с.

5. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. — М.: Медицина,1984. — 432 с.

УДК 616.15:616-073

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАЛТРЕКСОНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

С. В. Гусейнова, Г. В. Раменская, В. Г. Кукес

Авторы представляют результаты использования оригинального метода определения концентрации налтрексона в плазме методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Ключевые слова: налтрексон, высокоэффективная жидкостная хроматография.

DETERMINATION OF NALTREXONE IN THE BLOOD PLASMA USING HIGH EFFICIENCY LIQUID CHROMATOGRAPHY

S. V. Guseinova, G. V. Ramenskaya, V. G. Kukes

The authors present the results of application of the original method of naltrexone determination in plasma using high efficiency liquid chromatography.

Key words: naltrexone, high efficiency liquid chromatography.

Более чем 25-летний зарубежный опыт применения налтрексона для профилактики рецидивов героиновых наркоманий свидетельствует об эффективности и хорошей его переносимости при длительном применении [1].

Являясь активным конкурентным антагонистом опиатных рецепторов, налтрексон оказывает антагонистический эффект в дозах 30—50 мг в сутки, с увеличением дозы продолжительность эффекта увеличивается. После приема внутрь, налтрексон быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а пик концентрации его в крови отмечается через час после введения. В организме налтрексон быстро метаболизируется с образованием основного активного метаболита 6-р-налтрексола. Важной особенностью препарата является отсутствие привыкания к его антагонистическому действию в течение года и более регулярного применения [6,7].

Положительный опыт применения налтрексона описан отечественными специалистами в области наркологии: [2—5], показавшими, что налтрексон в дозе 50 мг увеличивает у больных наркоманией эйфоризирующий эффект в течение суток, а также продемонстрировали отсутствие психической и физической зависимости психотропного действия и кумулятивного эффекта.

На АОЗТ «НПК ЭХО» совместно с ЗАО «Федерити Капитал» (Россия) был создан препарат «Продетоксон», представляющий собой депо-таблетки для подкожной имплантации, содержащие 1,0 налтрексона.

Уникальной особенностью предлагаемого нового отечественного препарата «Продетоксон» является длительное (8—10 недель) защитное антинаркотическое действие, что позволяет больному наркоманией надежно отказаться от употребления наркотика и гораздо более эффективно участвовать в программе реабилитации.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработать методику количественного определения налтрексона и его метаболита в плазме крови для подтверждения пролонгированного действия препарата «Продетоксон».

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе, включающем изократический насос высокого давления «Gilson», инжектор «Rheodyne» с петлей ввода на 100 мкл, ультрафиолетовый детектор «Gilson» и интегратор «Shimadzu». Для изолирования определяемых соединений из плазмы крови использовали патроны «Oasis® MAX», фирмы «Waters». Все реактивы, используемые в анализе, были марки «для ВЭЖХ».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При выборе условий разделения были использованы различные колонки и составы подвижных фаз. Оптимальными были признаны следующие условия хроматографирования: аналитическая длина волны — 214 нм; колонка «Supelco LC-18-DB» — 5 мкм, 4,6·150 мм; подвижная фаза состава ацетонитрил-ацетатный буфер (pH 5,0) в соотношении 95 : 5; скорость элюирования — 1,5 мл/мин. Мобильную фазу перед использованием дегазировали под вакуумом.

Выделение налтрексона и 6—β-налтрексола из плазмы крови проводили методом твердофазной экстракции с помощью патронов «Oasis® MAX», фирмы «Waters». Перед анализом патроны промывали 1 мл метанола и 1 мл дистиллированной воды. Затем 1 мл плазмы пропускали через патроны, которые затем промывали 1 мл 5 %-го раствора метанола в 2 %-го NH_4OH и 1 мл 20 %-го раствора метанола в 2 % NH_4OH. Далее пропускали 500 мкл 25 %-го раствора метанола в 2 % CH_3COOH, который собирали в колбы для упаривания, нагревали 45 мин при 70 °С и аликвоту (100 мкл) наносили на колонку хроматографа.

Хроматографические характеристики представленной методики совместного определения налтрексона и его активного метаболита представлены в таблице. Как видно из представленных данных, в указанных условиях наблюдается полное разделение пиков определяемых веществ в плазме крови, а также их отделение от пиков соэкстрактивных веществ.

Таблица

Хроматографические характеристики метода анализа

	t, мин	k	N	α	R
Налтрексон	17,5 + 0,2	16,5	3763	1,1	0,3
6-β-налтрексол	16,3 + 0,2	15,3	2805		

Количественное определение изучаемых соединений в плазме крови проводили методом абсолютной калибровки. Предел детектирования налтрексона и его активного метаболита составил 5 нг/мл, предел количественного определения 7 нг/мл.

Для оценки точности и воспроизводимости методики количественного определения налтрексона и его активного метаболита в плазме крови были рассчитаны метрологические характеристики по результатам 6 параллельных измерений трех концентраций определяемых веществ. Точность разработанных методик составила: для налтрексона — 7 %; для метаболита — 8 %.

Разработанная методика была использована для определения концентрации налтрексона и его метаболита в крови пациентов после подкожной имплантации препарата «Продетоксон». Полученные результаты показали, что налтрексон и его активный метаболит определяются в крови пациентов в течение 60 дней после введения препарата, тем самым подтверждая пролонгированное действие и эффективность препарата в течение этого времени после введения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Булаев В.М.* Антагонисты опиатов: применение в наркологической практике // Ж. Вопросы наркологии. — 1998. — № 3. — С. 77—85.
2. *Иванец Н.Н.* с соавт. Опыт применения антаксона при лечении опийной наркомании. — М., 1998.
3. *Дудко Т.Н. с соавт.* Применение Ревиа (налтрексон хидроглорид) в комплексном лечении и реабилитации больных алкоголизмом: пособ. для врачей. — М., 2000.
4. *Полятыкин С.А. и др*. Опыт применения препарата антаксона в наркологической пракике. — М., 1999.
5. *Макаров В.В. и др*. Новый препарат налтрексон для комплексного лечения героиновых наркоманий и алкоголизма. — М., 2001.
6. *Swift R.M., Clin J.*// Psychiatry. — 1995. — Vol. 56. — P. 24—29.
7. *Volpicelli J.R., et al.* // Arch. Gen. Psychiatry. — 1992 — Vol. 49. — P. 876—880.