

А.Ф.Колпакова, С.Я.Скачилова

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ САВЕНТОЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ НА СЕВЕРЕ

НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск;
НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва; ВНИЦ БАН, Купавна

EFFICIENCY STUDIES OF SAVENTOL IN THE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES IN THE NORTH

A.F.Kolpakova, S.Y. Skachilova

Summary

We studied the clinical efficiency of a beta-2-agonist, whose manufacture was recently launched in Russia on the basis of saventol, a salbutamol derivative, in the treatment of 31 patients affected with chronic obstructive pulmonary diseases. Based in Taimyr, an Arctic Russian peninsula, the studies revealed a high broncholithic efficiency of the preparation, its bronchodilatation index exceeding 29%. Electronic paramagnetic resonance tests revealed selective effects of saventol on intracellular metabolism, which promoted the normalisation of the recuperative oxidation process. Fluorescent probe studies of patients after saventol treatment revealed an improvement of certain physico-chemical characteristics of erythrocytic membranes.

Резюме

Изучена клиническая эффективность нового отечественного бета-2-агониста на основе производного сальбутамола — савентола при лечении 31 больного хроническими обструктивными заболеваниями легких на Таймырском Севере. Выявлена высокая бронхолитическая эффективность препарата — коэффициент бронходилатации более 29%. Методом электронного парамагнитного резонанса установлено, что савентол избирательно действует на внутриклеточный метаболизм, способствуя нормализации окислительно-восстановительных процессов в эритроцитах. Используя флуоресцентные зонды, найдено улучшение некоторых физико-химических характеристик мембран эритроцитов больных после лечения савентолом.

Рост заболеваемости хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ), особенно среди пришлого населения на Севере, заставляет продолжать поиски оптимальных методов лечения. Выраженным бронхорасширяющим действием обладают селективные стимуляторы бета-2-адренергических рецепторов [2,8]. Исследованию фармакокинетики, биодоступности и бронхолитической активности различных лекарственных форм сальбутамола посвящено большое количество работ [3,4,5,9,11], однако некоторые патогенетические аспекты этой группы препаратов недостаточно изучены.

Цель данного исследования — изучение клинической эффективности савентола, полученного [9] на основе бета-2-агониста сальбутамола, при лечении ХОЗЛ в экстремальных условиях Севера.

Основная группа обследованных состояла из 31 больного (10 мужчин и 21 женщина) в возрасте 23—62 лет (средний возраст $45,4 \pm 1,9$ года) с длительностью заболевания от 2 до 22 лет (средняя длительность $9,3 \pm 1$ год), средний срок проживания на Таймырском Севере $22,1 \pm 1,9$ года. 20 больных страдали хроническим обструктивным бронхитом в

фазе обострения средней тяжести, 11 — бронхиальной астмой (7 — инфекционно-зависимой и 4 атопической формами) легкой и средней степени тяжести. Лечение проводилось в пульмонологическом отделении Таймырского противотуберкулезного диспансера. Больные получали монотерапию савентолом по 1 таблетке (4 мг) 3 раза в день в течение 28 дней. Больным бронхиальной астмой средней степени тяжести кроме этого лечения разрешалось при крайней необходимости пользоваться инъекциями эуфиллина. Группой сравнения служили 7 больных хроническим обструктивным бронхитом и 3 больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой с аналогичным основной группе распределением по полу, возрасту, степени тяжести обострения, которым проводилось традиционное лечение, включающее противовоспалительные, отхаркивающие, бронхолитические препараты метилксантинового ряда.

Контрольную группу составляли 10 практически здоровых лиц (3 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 27 до 60 лет, проживающих на Таймырском Севере более 5 лет.

Таблица 1

Динамика показателей функции внешнего дыхания у больных ХОЗЛ при лечении савентолом

Показатели	До лечения	На 14-й день лечения	На 28-й день лечения	КБД на 28-й день лечения, %
FVC, л/с	2,33±0,17	2,90±0,22	3,12±0,19	33,9
FEV ₁ , л/с	1,91±0,15	2,27±0,18	2,46±0,18	29,4
PEF, л/с	3,98±0,32	4,54±0,34	5,24±0,35	31,6
MEF ₇₅ , л/с	3,25±0,31	3,75±0,31	4,22±0,36	29,8
MEF ₅₀ , л/с	2,01±0,23	2,47±0,24	2,61±0,24	29,8
MEF ₂₅ , л/с	1,10±0,17	1,23±0,13	1,42±0,13	29,1

Всем больным проводилось общеклиническое лабораторное и инструментальное обследование. Критериями клинической эффективности лечения были состояние бронхиальной проводимости, коэффициент бронходилатации (КБД), динамика приступов удушья, сухие хрипы в легких, динамика электронных парамагнитных характеристик фракций крови, физико-химических свойств мембран эритроцитов. Для оценки бронхиальной проводимости исследовали функцию внешнего дыхания (ФВД) на портативном компьютерном спироанализаторе АТ-6 (фирма "Schiller", Швейцария) по программе поток-объем: FVC — формированная жизненная емкость на выдохе, FEV₁ — объем формированного выдоха за 1 сек, MEF_{75,50,25} — максимальные потоки воздуха на уровнях 75, 50, 25% FVC. Исследование ФВД проводили до лечения, на 14-й и 28-й дни лечения. Регистрация электронных парамагнитных характеристик эритроцитов и плазмы крови проводилась при 77 град на радиоспектрометре РЗ-1307. В качестве внутреннего эталона использовали радикал дефинилпикрилгидразина, внутренним стандартом были электронные парамагнитные (ЭПР) сигналы от хрома в поликристаллическом корунде. Интенсивность сигналов измерялась в условных единицах. Изучены парамагнитные центры, содержащие ионы железа и меди (метгемоглобин, трансферрин, церулоплазмин, супероксиддисмутаза), свободное негемовое

Таблица 2

Динамика показателей функции внешнего дыхания больных ХОЗЛ при традиционном лечении

Показатели	До лечения	После лечения	КВД, %
FVC, л/с	2,52±0,40	2,77±0,3	3,9
FEV ₁ , л/с	1,99±0,29	2,36±0,37	18,5
PEF, л/с	3,84±0,43	4,94±0,46	28,6
MEF ₇₅ , л/с	3,27±0,49	4,21±0,66	28,7
MEF ₅₀ , л/с	2,28±0,49	2,64±0,46	15,8
MEF ₂₅ , л/с	1,20±0,12	1,28±0,43	6,7

железо, свободные радикалы с характерными радиоспектрическими параметрами [6]. Образцы крови для анализа ЭПР-характеристик готовили как описано [10] и сохраняли в жидком азоте до момента измерения. Условия записи спектров ЭПР: Р СВЧ 200 мВт, Н модуляция 5 Гс. Определение химических свойств мембран эритроцитов выполнялось д.м.н. В.П.Терещенко и Т.А.Колодяжной в лаборатории физиологии и патологии обмена веществ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН с использованием флуоресцентных зондов АНС (1-анилинонафталин-8-сульфонат), ДМХ (4-диметиламинохалькон), пирена [1]. Все результаты исследований обработаны на персональной ЭВМ.

Результаты лечения считались хорошими, если к концу курсового лечения савентолом полностью исчезали приступы удушья и хрипы в легких, нормализовалась или восстанавливалась бронхиальная проходимость, по данным спирографии, удовлетворительными — при урежении приступов удушья, уменьшении количества сухих хрипов в легких, улучшении функции внешнего дыхания не менее чем на 15—20%. При отсутствии положительной динамики клинических и функциональных показателей или их ухудшении результаты считались неудовлетворительными. Хороший терапевтический эффект достигнут у 18 (64,5%) больных (15 больных хроническим бронхитом и 3 — бронхиальной астмой), удовлетворительный — у 12 больных и неудовлетворительный — у 1 больной

Таблица 3

Динамика электронных парамагнитных характеристик фракций крови при лечении савентолом (в условных единицах)

Характеристики	Контрольная группа	Больные ХОЗЛ	
		до лечения	на 28-й день лечения
Трансферрин	0,92±0,09	0,85±0,04	0,90±0,08
Церулоплазмин	1,19±0,08	1,40±0,05	1,37±0,06
Метгемоглобин	0,08±0,009	0,15±0,02	0,10±0,01
Свободное негемовое железо	0,06±0,004	0,07±0,004	0,06±0,008
Супероксиддисмутаза	0,30±0,02	0,37±0,01	0,29±0,02
Свободные радикалы эритроцитов	0,68±0,05	0,84±0,06	0,81±0,08

Динамика физико-химических характеристик мембран эритроцитов при лечении савентолом (в относительных единицах)

Группы обследованных	Белковая флуоресценция мембран	Микровязкость липидного бислоя	Показатель константы связывания мембраны с зондом АНС	Число мест связывания зонда АНС	Флуоресценция зонда ДМХ
Больные ХОЗЛ до лечения	0,33±0,02	0,56±0,02	0,90±0,07	0,85±0,04	60,6±2,2
Больные на 28-й день лечения	0,39±0,02	0,52±0,01	1,08±0,22	0,87±0,03	64,2±2,3
Практически здоровые лица	0,41±0,03	0,47±0,04	0,76±0,08	0,77±0,06	63,9±2,3

бронхиальной астмой со средней тяжестью обострения. Показатели изменения функций внешнего дыхания при лечении савентолом представлены в табл.1.

Из табл.1 видно, что при лечении савентолом определялось улучшение бронхиальной проходимости на всех уровнях бронхов уже на 14-й день и более существенное ($p=0,05-0,01$) на 28-й день, что подтверждается высоким коэффициентом бронходилатации. В конце курса традиционного лечения улучшение бронхиальной проходимости получено преимущественно на уровне крупных и средних бронхов, коэффициент бронходилатации был существенно ниже, чем при лечении савентолом (табл.2).

При анализе электронных парамагнитных характеристик крови больных до лечения выявлен более высокий окислительно-восстановительный потенциал: повышенное содержание метгемоглобина, супероксиддисмутазы, свободных радикалов в эритроцитах, повышенное содержание церулоплазмينا в плазме по сравнению с контролем (табл.3). После курса лечения савентолом существенных изменений амплитуды ЭПР-сигналов трансферрина и церулоплазмينا по сравнению с исходным уровнем не выявлено. В эритроцитах после лечения савентолом установлено достоверное ($p<0,05$) снижение уровня метгемоглобина, супероксиддисмутазы, приближение их к показателям лиц контрольной группы. Интенсивность ЭПР-сигналов свободных радикалов эритроцитов после лечения савентолом достоверно не снизилась.

Учитывая, что изменение флуоресценции отражает структурные перестройки в макромолекулах, нами изучены мембраны больных до и после лечения савентолом (табл.4).

Из табл.4 видно, что у больных зарегистрировано снижение флуоресценции белковых структур в области ароматических аминокислот мембран, увеличение константы связывания и числа мест связывания зонда АНС с мембраной, флуоресценция зонда ДМХ по сравнению с контролем, что подтверждает молекулярную перестройку мембраны.

Микровязкость липидного бислоя, определяемая по пирену, выше у больных ($p<0,05$). В конце курса лечения савентолом сниженные белковая флуоресценция (триптофанилов) и флуоресценция зонда ДМХ (отражающая полярность структур, окружающих зонд при встраивании его в мембрану) возвратились к норме, понизилась микровязкость липидного бислоя,

но не достигла нормы. Константа и число мест связывания зонда АНС с мембраной эритроцитов несколько увеличились после лечения, то есть конформационные перестройки этих структур остались и, возможно, носят приспособительный характер к условиям Севера [7].

Побочный эффект савентола в виде тремора верхних конечностей был выявлен у 10 (32%) больных, гипотония у 4 (12,9%), головная боль, головокружение, сонливость у 3 (9,7%) больных. Побочные явления были маловыраженными, кратковременными (3—4 дня) и ни в одном случае не потребовали отмены препарата или дополнительной медикаментозной терапии.

Таким образом, новый отечественный препарат савентол обладает высокой бронхолитической активностью на всех уровнях бронхов и более эффективен, чем таблетированные формы метилксантинового ряда при лечении ХОЗЛ в условиях Севера.

В результате лечения савентолом улучшилось физико-химическое состояние билипидного слоя мембран эритроцитов, приблизились к норме показатели окислительно-восстановительных процессов в эритроцитах больных ХОЗЛ. Однако механизм этих изменений пока недостаточно изучен.

Применение савентола дает положительный эффект у значительной части больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой легкого и среднетяжелого течения, что расширяет возможности в лечении обструктивных заболеваний легких, особенно в условиях Севера.

Считаем своим приятным долгом поблагодарить коллектив Таймырского окружного противотуберкулезного диспансера, возглавляемый З.С.Губановой, за содействие проводимому исследованию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю.А., Добрецов Г.А. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. — М., 1980. — 320 с.
2. Даниляк И.Г. Современная фармакинетика больных бронхиальной астмой: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1983.
3. Даниляк И.Г., Сцинаренко В.Ю., Гусева Т.П., Стремоухов А.А. Арубендол — β_2 -агонист в терапии больных бронхиальной астмой // Пульмонология. — 1993. — № 1. — С.65—67.
4. Кисляк Л.В. Новый пролонгированный β_2 -агонист сальтос в лечении бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993.
5. Мирошниченко И.И., Титова В.Е., Цой А.Н., Кузьмина С.Ю., Скачилова С.Я. Фармакокинетика β_2 -адреномиметика пролонгированного действия сальтоса после однократного приема // Пульмонология. — 1994. — № 2. — С.29—32.

6. Пулатова М.К., Рихирева Г.Т., Куроптева З.В. Электронный парамагнитный резонанс в молекулярной радиобиологии.— М., 1989.— 232 с.
7. Терещенко В.П., Колодяжная Т.А. Возрастная характеристика физико-химических свойств эритроцитарных мембран детей, проживающих в Эвенкии // Институт медицинских проблем Севера. Сиб. отд. РАМН. Науч. итоговая конф. за 1993 г.: Доклады.— Красноярск, 1995.— С.91—92.
8. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма.— М.: Медицина, 1985.— 94 с.
9. Чучалин А.Г., Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф. Поиск и создание селективных стимуляторов бета-2-адренергических рецепторов // Сальбутамол / Под ред. А.Г.Чучалина, И.Хамида.— М., 1992.— С.66—76.
10. Чучалин А.Г., Грובהва О.М., Байдер Л.М. и др. Выявление радиационно-индуцированных биохимических изменений в клетках крови и бронхоальвеолярного смыва у людей, подвергшихся облучению с малой интенсивностью дозы в результате аварии на Чернобыльской АЭС, с помощью метода электронного парамагнитного резонанса // Пульмонология.— 1993.— № 4.— С.32—50.
11. Jonson J. β -adrenoceptor agonist: optimal pharmacological profile // Eur. Respir. J.— 1992.— Vol.5, Suppl.15.— P.316.

Поступила 22.03.95.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК616.233-002.2-092:612.017.1

О.А.Суховская, И.В.Походзей, Н.И.Александрова, А.Г.Булычев, Е.А.Леонтьева

ПОГЛОТИТЕЛЬНАЯ И ФЕРМЕНТАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ФАГОЦИТИРУЮЩИХ КЛЕТОК ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОБСТРУКТИВНОМ БРОНХИТЕ

Государственный научный центр пульмонологии МЗ РФ, Институт цитологии РАМН,
Санкт-Петербург

THE ABSORBING AND FERMENTING ACTIVITY OF PHAGOCYTIC CELLS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

O.A.Sukhovskaya, I.V.Pokhodzei, N.I.Alexandrova, A.G.Bulychev, Ye.A.Leontieva

Summary

We studied the phagocytic activity of alveolar macrophages and neutrophils in the peripheric blood and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) in 37 patients affected with chronic obstructive bronchitis (COB) and healthy persons to determine the activity of elastase and collagenase in BALF cells and their supernate.

The peripheric blood of COB patients revealed normal neutrophilic and monocytic phagocytosis, while the monocytes of complementary pulmonary emphysematous patients revealed an increased absorbing activity.

BALF demonstrated an acute depression of alveolar macrophagal phagocytosis, which a remission of the inflammatory process raised close to normal only with persons not affected with pulmonary emphysema. COB patients revealed increased activities of elastase and collagenase both in an acute inflammatory process and during remissions. COB patients not affected with pulmonary emphysema displayed the greatest activity increase of elastase.

Резюме

Исследовалась фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов и нейтрофилов периферической крови и жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) у 37 больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) и здоровых лиц. Определялась активность эластазы и коллагеназы как в клетках ЖБАЛ, так и в супернатанте клеток ЖБАЛ.

Показано, что у больных ХОБ в периферической крови фагоцитоз нейтрофилов и моноцитов был в норме, однако у больных со вторичной эмфиземой легких отмечалось повышение поглотительной активности моноцитов.

В ЖБАЛ наблюдалось резкое угнетение фагоцитоза альвеолярных макрофагов, который повышался почти до нормы в ремиссии воспалительного процесса только у лиц без эмфиземы легких. У больных ХОБ как в обострении, так и ремиссии воспалительного процесса усилена активность эластазы и коллагеназы. Наиболее выраженное увеличение активности эластазы наблюдалось у больных ХОБ без эмфиземы легких.