

Активность холестеролэстеразы моноцитов и липиды крови у больных хроническим бронхитом в зависимости от давности заболевания ($\bar{x} \pm m$)

Возрастные группы, лет	Длительность заболевания до 5 лет			Длительность заболевания более 5 лет		
	ХЭ, нмоль/мг · 1ч	ХС, мг %	ТГ, мг %	ХЭ, нмоль/мг · 1ч	ХС, мг %	ТГ, мг %
20—29 (n=15)	135,0±4,9*	187,0±3,0	90,0±3,1	160,0±3,1	190,0±3,3	115,0±4,0
30—39 (n=29)	180,0±3,4	198,0±2,7	98,0±3,1	165,0±3,2*	196,0±3,1	126,0±3,7*
40—49 (n=47)	185,0±4,0	214,0±2,1	108,0±9,1	160,0±3,1*	205,0±3,4	138,0±4,1*

Примечание. Звездочка — отличия от показателей контрольной группы достоверны ($p < 0,05$).

нической картиной, но без изменения лабораторных показателей, активность фермента и концентрация общего ХС были снижены.

Таким образом, данные о снижении активности холестеролэстеразы моноцитов крови у больных хроническим бронхитом являются не только вспомогательным диагностическим критерием для определения активности патологического процесса в легких, но и открывают новые подходы к изучению патогенеза хронизации бронхита и оценки прогноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дворецкий Л.И., Дидковский Н.А., Петраков Д.Ф., Сергеев В.А. // Клин. мед.— 1988.— № 3.— С.28—31.
2. Дидковский Н.А., Дворецкий Л.И. Наследственные факторы и местная защита при неспецифических заболеваниях легких.— М.: Медицина, 1990.

3. Гельфер Л.Ф., Каторкина Л.И. и др. // Сов. мед.— 1987.— № 8.— С.8—10.
4. Гельцер Б.И., Хасина М.А., Собина А.И. // Тер. арх.— 1990.— № 12.— С.20—23.
5. Камышников В.С. Особенности холестеринопатии и атерогенеза при легочной патологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1990.
6. Филимонова Т.А. Основные липидные компоненты крови и их популяционные нормативы взрослого городского населения Западной Сибири: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— Новосибирск, 1989.
7. Шакалис Д.А., Гапонова М.В. // Лаб. дело.— 1986.— № 7.— С.395—397.
8. Brecher P., Cholanian J., Small D.M., Cholanian A.V. // J. Lipid Res.— 1976.— Vol.17.— P.239—247.

Поступила 19.03.92.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.233-002.2-085.217.34

И.И.Мирошниченко, Е.В.Титова, А.Н.Цой, С.Ю.Кузьмина, С.Я.Скачилова

ФАРМАКОКИНЕТИКА β -АДРЕНОМИМЕТИКА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ САЛЬТОСА ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ПРИЕМА

Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ, Купавна;
Московская медицинская академия

THE PHARMACOKINETICS OF THE LONG-ACTING β -ADRENOMIMETIC SALTOS AFTER SINGLE ADMINISTRATION

I.I.Miroshnichenko, E.V.Titova, A.N.Tsoy, S.Yu.Kuzmina, S.Ya.Skachilova

Summary

The pharmacokinetics of the β -adrenomimetic saltos (salbutamol derivate) was studied in 7 adult volunteers given a single 12 mg dose of the drug. Maximum serum concentration C_{max} after administration of the dose was 5.67 ± 0.84 ng/ml (mean \pm S.E.M) and the time to reach C_{max} (T_{max}) was 4.17 ± 1.17 h. Saltos treatment resulted in significant enhancement in half-life elimination and MRT of salbutamol to 16.6 and 26.6 h respectively. The conclusion is made that enhanced starting dose is recommended for the rapid achievement of the therapeutic drug level.

Фармакокинетику β -адреномиметика сальтоса (производное салбутамола) изучали на 7 здоровых добровольцах, получавших однократную дозу 12 мг препарата. Максимальная концентрация препарата в сыворотке крови C_{\max} составляла $5,67 \pm 0,84$ нг/мл (среднее \pm ошибка среднего), а время достижения C_{\max} (T_{\max}) равнялось $4,17 \pm 1,17$ ч. При приеме сальтоса наблюдается значительное увеличение периода полуэлиминации и среднего времени удержания салбутамола до 16,6 и 26,5 ч соответственно. Делается вывод о целесообразности нагрузочной дозы для более быстрого установления терапевтического уровня препарата.

Салбутамола (2-трет-бутиламино-1-(4-окси-метил-фенил)-этанол), являясь избирательным β -адреномиметиком, вызывает длительное бронхолитическое действие [6,9] и применяется при лечении бронхиальной астмы и хронического бронхита. Хроническое введение салбутамола (СБ) не снижает реакции бронхов, не учащает сердечный ритм и не понижает напряжение кислорода крови [1]. В настоящее время в медицинской практике СБ назначают для ингаляционного, перорального, внутримышечного и внутривенного введения в виде основания или сульфата [12]. Основным недостатком СБ является относительная кратковременность его действия, особенно при терапии ночной формы бронхиальной астмы. Ведется интенсивный поиск лекарственных форм СБ пролонгированного действия. Так, предлагаются лекарственные формы СБ с различным временем высвобождения (двуслойные): в наружном слое — с мгновенным, а во внутреннем слое — с пролонгированным высвобождением СБ [14]. При приеме внутрь таблеток с контролируемым высвобождением СБ (4 или 8 мг на прием) время достижения максимальной концентрации СБ в плазме человека составляло 5 и 6 ч соответственно [15]. Разработана лекарственная форма, представляющая собой лекарственное ядро, покрытое полупроницаемой полимерной оболочкой, в которой имеется калиброванное отверстие [7]. На основе субстанции савентола (гемисукцинат салбутамола) создан новый препарат с пролонгированным действием "Сальтос" [4]. Для выбора адекватных доз и оптимального приема данного препарата нами изучена фармакокинетика СБ у здоровых испытуемых.

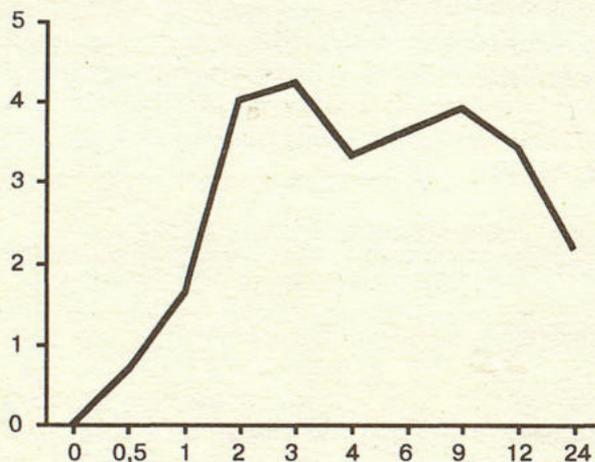


Рис. Усредненный профиль концентрации СБ в сыворотке крови после однократного приема сальтоса в дозе 12 мг.

По оси ординат — концентрация в нг/мл, по оси абсцисс — время в часах.

Фармакокинетику СБ изучали на протяжении 24 ч после однократного приема утром натощак двух таблеток сальтоса (12 мг) добровольцами. Таблетки запивались 200 мл воды. В эксперименте участвовало 7 человек. Средний возраст добровольцев 24 ± 3 года, масса тела 74 ± 4 кг, введенная доза препарата 166 ± 9 мкг/кг. Отбор проб производили из локтевой вены через 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12 и 24 ч после введения препарата.

Во все образцы сыворотки крови (объем 1 мл), включая нулевую, добавляли по 400 мг хлорида натрия, по 50 мкл 10% раствора гидроксида калия до $pH=9-10$ и дважды экстрагировали 1 мл этилацетата, интенсивно перемешивая на горизонтальном встряхивателе ($n = 10$ 1/с) в течение 20 мин. Для лучшего разделения слоев образцы центрифугировали в течение 15 мин при $n=4000$ об/мин. Верхние, этилацетатные, слои отбирали, объединяли, упаривали досуха в токе азота на водяной бане при температуре $40^\circ C$. Сухой остаток растворяли в 400 мкл метанола.

Количественный анализ СБ в сыворотке крови проводили методом ВЭЖХ [11]. Для детектирования использовали флуориметрический детектор при $\lambda_{ex} = 230$ нм, $\lambda_{em} = 309$ нм. Разделение проводили на колонке *Spherisorb ODS*, 5 мкм, $250 \times 4,6$ мм ("Merck", Германия), защищенной преколонкой того же зреня. Элюент состоял из воды, ацетонитрила и фосфорной кислоты в объемном соотношении 94:6:0,15.

Скорость элюирования 2 мл/мин. Объем вводимой в хроматограф пробы 150 мкл. Время удерживания 12,5 мин. Хроматограммы обрабатывались с использованием метода внешнего стандарта на компьютерном интеграторе *Chromatopac C-R4A*. Предел обнаружения составлял 0,25 нг/мл.

Таблица 1

Модельные фармакокинетические параметры СБ после однократного приема 2 таблеток "Сальтос"

Фармакокинетические параметры	СБ
Константа скорости β , 1/ч	$0,042 \pm 0,021$
Константа скорости, K_{abs} , 1/ч	$0,38 \pm 0,11$
Период полувыведения, $T_{1/2 \beta}$, ч	$16,6 \pm 11,0$
Период полувсасывания, $T_{1/2 abs}$, ч	$1,81 \pm 0,58$
Начальная концентрация, C_0 , нг/мл	$5,23 \pm 0,91$
Среднее время удержания, MRT, ч	$26,5 \pm 15,3$
Максимальная концентрация, C_{\max} , нг/мл	$3,99 \pm 0,14$
Время достижения C_{\max} , T_{\max} , ч	$6,49 \pm 1,15$
Общий клиренс, CL, мл/мин	$22,1 \pm 7,8$
Площадь под кривой, AUC, нгч/мл	125 ± 57

Индивидуальные значения модельно-независимых параметров фармакокинетики СБ после однократного приема внутрь 2 таблеток "Сальтос" 7 добровольцами

№	C_{\max} , нг/мл	T_{\max} , ч	$T_{1/2}$, ч	Cl, мл/ч	V_{ss} , мл	MRT, ч	AUC _t , нг·ч/мл
1	4,12	4	28,7	132,2	5353	40,5	164,5
2	8,57	2	27,86	117,9	4667	39,6	252,0
3	4,7	9	15,98	209,0	4969	23,8	122,7
4	6,31	6	9,74	301,2	4310	14,3	96,6
5	4,05	3	6,12	421,7	3147	7,5	47,3
6	8,21	2	30,67	103,2	4395	42,6	223,7
7	3,77	3	16,65	279,2	6143	22,0	89,7
$M \pm m$	$5,67 \pm 0,94$	$4,14 \pm 1,17$	$19,39 \pm 4,53$	$223,5 \pm 54,3$	4712 ± 432	$27,2 \pm 6,4$	$142,4 \pm 34,5$

Средние значения концентрации СБ в сыворотке после однократного введения в дозе 12 мг представлены на рисунке. Профиль фармакокинетической кривой удовлетворительно описывается уравнением для однокастевой модели со всасыванием [5]. Основные фармакокинетические параметры, рассчитанные в рамках указанной модели, представлены в табл. 1. В то же время для большей индивидуализации полученных данных нами вычислены системные модельно-независимые параметры для каждого испытуемого, приведенные в табл. 2. Параметры рассчитаны методом статистических моментов фармакокинетической кривой [2] с использованием программы PKCALC [18].

При приеме таблеток "Сальтос" препарат обнаруживается в плазме крови через 0,5 ч. Максимальная концентрация наблюдается через 4,14 ч после введения таблеток (T_{\max} модел. — 6,5 ч). Из полученных данных видно, что при введении сальтоса отмечается большая величина объемов распределения (4,7 л/кг), что свидетельствует об интенсивном распределении препарата в органы и ткани. Изучаемые таблетки обладают пролонгированным действием, что подтверждается значениями периода полувыведения препарата из организма (16,6 ч) и среднего времени удерживания (26,5 ч).

Исследованиям фармакокинетики и биодоступности различных лекарственных форм СБ и его солей на экспериментальных животных, здоровых испытуемых и больных бронхиальной астмой посвящено большое количество работ. При пероральном введении таблеток СБ различного производства (не пролонгированного действия) здоровым испытуемым в дозе 4 мг на прием уровень максимальной концентрации СБ в плазме наблюдается в интервале от 1,3 до 3,2 ч [10,13,17]. Установлено, что через 2 ч после однократного введения здоровым испытуемым в дозах 2, 4, 6 и 8 мг наблюдается четкая корреляция между концентрацией СБ в плазме крови и тономусом бронхов, тремором, концентрацией глюкозы и ионов калия в крови [16]. Период полувыведения савентола из осмогенных таблеток составлял 6,79 ч, что лишь незначительно превосходит время полувыведения савентола в виде субстанции 5,5 ч [7]. При введении савентола в виде таблеток "Сальтос" период полу-

выведения в среднем более чем в 2,5 раза превосходит данный параметр при приеме субстанции. При этом происходит как уменьшение элиминации, так и снижение скорости всасывания препарата, выражающееся в увеличении T_{\max} . Вещества β -агонисты оказывают выраженное влияние на перистальтику кишечника и увеличивают время опорожнения желудка. Показано, что СБ при комбинированном применении замедляет всасывание сульфаметоксазола [8], не исключена возможность и аутоингибирования всасывания при замедленном высвобождении из лекарственной формы.

Терапевтическая концентрация СБ находится в диапазоне 5—20 нг/мл [9] и не достигается после приема 12 мг сальтоса, по крайней мере у 4 испытуемых из 7, что ставит вопрос о целесообразности повышения дозы. Показано, что величина MRT определяет скорость, с которой достигается стационарное состояние при хроническом приеме лекарственного средства [3]. По результатам нашего исследования время достижения 90% стационарного уровня для СБ может быть оценено в $3,7 \cdot MRT = 95$ ч, или около 4 суток. Таким образом, для сокращения периода становления максимального терапевтического эффекта может быть рекомендовано начинать лечение с нагрузочной дозы.

Выводы

1. Сальтос обладает пролонгированным действием и целесообразно назначение препарата 2 раза в день.
2. Для более быстрого достижения стационарной концентрации СБ в крови у больных с хорошей переносимостью β -адреномиметиков можно начинать лечение с нагрузочной дозы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зарудий Ф.С., Лазарева Д.Н. Адреномиметики и состояние адренорецепторов при бронхиальной астме // Фармакол. и токсикол.— 1986.— № 6.— С.103—111.
2. Пиотровский В.К. Метод статистических моментов и интегральные модельно-независимые параметры фармакокинетики // Там же.— № 5.— С.118—127.
3. Потешных А.В., Пиотровский В.К., Метелица В.И. и др. Фармакокинетика β -адреноблокатора пролонгированного

- действия надолго у больных гипертонической болезнью после однократного приема // Экспер. клин. фармакол.— 1992.— № 3.— С.47—50.
4. Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф., Муравская И.Д. и др. Методы получения салбутамола // Хим.-фарм. журн.— 1991.— № 10.— С.59—65.
 5. Холодов Л.Е., Дорохов В.В. Автоматизированная система программы индивидуального дозирования (АСПИД) для расчета фармакокинетических параметров и анализа связи между концентрацией и фармакологическим эффектом // Фармакол. и токсикол.— 1985.— № 4.— С.65—69.
 6. Чучалин А.Г. Лечебные программы бронхиальной астмы // Тер. арх.— 1987.— № 3.— С.111—116.
 7. Чучалин А.Г., Дюкарева Л.В., Булгаков С.А. и др. Бронхолитическая активность и фармакокинетика нового пролонгированного β -агониста (X) у больных бронхиальной астмой // Пульмонология— 1992.— № 3.— С.59—62.
 8. Adebayo G.I., Ocsundipe T.O. Effects of salbutamol on the absorption and disposition of sulphamethoxazole in adult volunteers // Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.— 1989.— Vol.14, № 1.— P. 57—60.
 9. Allan H., Clissold S. Salbutamol in 1980 // Drugs.— 1989.— Vol.38.— P.77—122.
 10. Goldstein D.A., Tan Y.K., Soldin S.J. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of salbutamol in healthy adult volunteers // Pharmacokinetics.— 1989.— Vol.4, № 5.— P.426—427.
 11. Hutchings M.J., Paull J.D., Morgan D.J. Determination of high-performance liquid chromatography with fluorescence detection // J. Chromatogr.— 1983.— Vol.277.— P.423—426.
 12. Hutchings M.J., Paull J.D., Wilson-Evered E., Morgan D.J. Pharmacokinetics and metabolism in premature labour // Br. J. Clin. Pharmacol.— 1987.— Vol.24, № 1.— P.69—75.
 13. Jonkman J.H.G., Freie H.M.P., Boon W.J.V., Grasmeyer G. Single dose absorption profiles and bioavailability of two different salbutamol tablets // Arzneim.— Forsch.— 1986.— Bd 36, № 7.— S.1133—1135.
 14. Lalla J.K., Kapadnekar K., Sajivani G. Sustained release salbutamol tablets — theoretical considerations. Part I // Res. and Ind.— 1985.— Vol.30, № 3.— P.185—188.
 15. Lipworth B.J. Single dose and steady-state pharmacokinetics of 4 mg and 8 mg oral salbutamol controlled-release in patients with bronchial asthma // Eur. J. Clin. Pharmacol.— 1989.— Vol.37, № 1.— P.49—52.
 16. Maconochie J.G., Fowler P.A., Oxford J., Foster J.K. The relationship between salbutamol plasma levels and pharmacological effect // Br. J. Clin. Pharmacol.— 1985.— Vol.19, № 4.— P.575—576.
 17. Powell M.L., Weiberger M., Gural R. et al. Comparative bioavailability and pharmacokinetics of three formulations of albuterol // J. Pharm. Sci.— 1985.— Vol.74, № 2.— P.217—219.
 18. Shumaker R.S. PKCALC: A basic interactive computer program for statistical and pharmacokinetic analysis of data // Drug Metab. Rev.— 1986.— Vol.17.— P.331—348.

Поступила 06.12.93.

© МОЛОСТОВА Т.Н., 1994

УДК 616.248—085.234

Т.Н.Молостова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПУЛЬМИКОРТ-ТУРБУХАЛЕР В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

THE EFFICIENCY OF THE PULMICORT-TURBUHALER DRUG DURING THERAPY IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

T.N.Molostova

Summary

50 patients with various forms of bronchial asthma with moderate severity were investigated. The efficiency of Pulmicort—turbuhaler (PT) was evaluated in the patients by means of the clinical state dynamics, of the respiration function, of estimation of the need of aerosol simathomimetics and glucocorticoids in tablets. The treatment period was one month. The results showed the high efficacy of PT in bronchial asthma patients treatment. The severity and the frequency of asthma attacks and the need of sympathomimetics and glucocorticoids were decreased. After treatment with PT, the FEV₁ increase was 18%. The expiratory flow increased by 20%, 17%, and 15% at MEF₇₅, MEF₅₀, and MEF₂₅ levels respectively. During the aprobation of PT, there was satisfactory patience of the drug without side effects at the therapeutic dosage in 400—800 mkg/day.

Резюме

Обследовали 50 больных различными формами бронхиальной астмы средней тяжести течения. Эффективность ПУЛЬМИКОРТА—ТУРБУХАЛЕРА (ПТ) оценивали по динамике клинического состояния больных и функции внешнего дыхания, потребности в ингаляционных симпатомиметиках и таблетированных глюкокортикоидах. Период лечения составил 1 месяц. Результаты исследования показали высокую эффективность ПТ в лечении больных бронхиальной астмой. Уменьшились частота и тяжесть приступов удушья, потребность в симпатомиметиках и глюкокортикоидах. Прирост FEV₁ после лечения