

Влияние полиморфизма гена CYP2D6 на фармакокинетику первого отечественного альфа-бета-адреноблокатора Альбетор-Лонг

В.Г. Кукес, С.А. Беляева

Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Московская область

Контактная информация: Кукес Владимир Григорьевич elmed@yandex.ru

Альфа-бета-адреноблокаторы являются одним из классов препаратов, используемых для лечения артериальной гипертензии. Известно, что на фармакокинетику этого класса препаратов может влиять полиморфизм генов, кодирующих ферменты биотрансформации. Одним из таких генов является изофермент цитохрома P4502D6 (CYP2D6) [1-3].

Ключевые слова: цитохром P450, альфа-бета-адреноблокатор.

Цель. Оценить влияние полиморфизма изофермента цитохрома P450 2D6 (CYP2D6) на фармакокинетику первого отечественного альфа-бета-адреноблокатора пролонгированного действия Альбетор-Лонг.

Материалы и методы

Было обследовано 12 больных с артериальной гипертензией 2-й степени в возрасте от 20 до 60 лет. Больные получали Альбетор-Лонг (табл. 120 мг, пролонгированная форма) – однократно, внутривенно. Пробы крови в объеме 5 мл отбирали из локтевого катетера до применения препарата (нулевая проба) и спустя 0,25; 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 24 ч. после приема. После центрифугирования при 14 тыс. об/мин. отбирали плазму, замораживали и хранили до анализа при температуре -20°C. Всем больным было проведено генотипирование.

Метод количественного анализа. Для определения неизмененного проксодолола использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии. Хроматографическая система

«GILSON». Колонка Phenomenex (LUNA) C18, 5 мкм (250x4,6 мм). Элюент – 25% ацетонитрила / 75% раствор следующего состава: 176 мг пентилсульфоната натрия (в качестве противоиона) на 1 л дистиллированной воды, доведенный до pH 3 фосфорной кислотой. Скорость потока – 1 мл/мин. Объем вводимой пробы (инжектор Rheodyne, петля) – 50 мкл. УФ-детектор при длине волны 272 нм. Время выхода проксодолола из хроматографической колонки – 6,5 мин.

Методика извлечения препарата. К 500 мкл плазмы крови добавляли 100 мкл 2,5н NaOH, экстрагировали препарат 4 мл хлороформа при активном встряхивании. После центрифугирования органический слой отделяли и упаривали досуха под током азота. Остаток растворяли при встряхивании в 100 мкл раствора пентилсульфоната натрия (pH 3), 50 мкл вводили в хроматографическую колонку. Извлечение проксодолола из плазмы составило 80%. Предел обнаружения – 0,05 мкг/мл.

Концентрацию препарата в плазме крови рассчитывали с помощью абсолютной калибровки с использованием

хроматографической интегрирующей системы МультиХром. Калибровка линейна в диапазоне 0,05-5 мкг/мл.

Полученный калибровочный график описывается линейным уравнением вида $Y(\text{мкг/мл Св}) = aX + b$,

где $a = 8.909$; $b = 6.277$; $r = 0,999$.

Фармакокинетические параметры рассчитывали на PC Pentium 133 с использованием программы «MIND», статистическая обработка данных проведена с использованием «Excel», графика – «SigmaPlot».

Генотипирование CYP2D6. Применяли метод генотипирования по M. Brown [1, 2, 3].

Результаты и их обсуждение

По результатам генотипирования все пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 3 больных – гетерозиготы по функцио-

нально дефектному аллелю CYP2D6*4 (генотип CYP2D6*1/*4), во вторую – 11 больных – гомозиготы по так называемому аллелю «дикого типа» (генотип CYP2D6*1/*1).

По полученным концентрационным кривым рассчитаны основные фармакокинетические параметры, отражающие степень, скорость всасывания и элиминацию пролонгированной формы Альбетор-Лонг табл. 120 мг для каждой из групп больных (табл. 1).

У больных артериальной гипертензией, являющихся гетерозиготами по функционально дефектному аллелю CYP2D6*4 при однократном приеме Альбетора-Лонг в дозе 120 мг внутрь максимальная концентрация и AUC выше по сравнению с больными, являющимися гомозиготами по аллелю «дикого типа» (4,33 ч и 3,72 мкг/мл/ч по сравнению с 3,33 ч и 3,49 мкг/мл/ч соответственно).

Таблица 1

Фармакокинетические параметры Альбетор-Лонг

	C _{max} мкг/кг	T _{max} час	MRT час	AUC мкг/ мл/ч	T _{1/2} час	Cl л/час	кэл час-1	Vd л
CYP2D6*1/*4	0,38	4,33	8,00	3,72	4,40	32,60	0,16	234,83
CYP2D6*1/*1	0,38	3,33	8,72	3,49	5,32	36,17	0,16	258,89

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании была показана связь фармакокинетических показателей препарата Альбетор-Лонг и полиморфизма гена CYP2D6 у больных артериальной гипертензией. Результаты исследования позволяют предположить, что режим титрования дозы препарата Альбетор-Лонг должен отличаться у больных, несущих функционально дефектные аллельные варианты гена CYP2D6.

Список литературы

1. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты – М.: Реафарм. 2004. С. 18-27, 40-47.
2. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Максимов М.Л., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика β-адреноблокаторов: возможности повышения эффективности и безопасности терапии. // Сердце. 2009. Том 5. № 3. С. 162-164.

3. Levy R.H., Thummel K.E., Trager W.F., Hansten P.D., Eichelbaum M. Metabolic Drug Interactions/editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2000. 793 p.

The influence of CYP2D6 polymorphism on the pharmacokinetics of the first Russian alpha-beta-blocker Albetor-Long

V.G. Kukes, S.A. Belyaeva

Alpha-Beta-blockers are a class of drugs that used to treat hypertension. It is known that polymorphism of genes encoding enzymes of biotransformation, may affect to pharmacokinetics of this class of drugs. One of these genes is cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) [1-3]. Evaluate the influence of cytochrome P450 isoenzyme 2D6 (CYP2D6) polymorphism on the pharmacokinetics of the first Russian alpha-beta-blocker, with long acting - Albetor-Long was a research objective.

Key words: cytochrom P450, α - β - blockers.

Сравнительная оценка основного фармакодинамического эффекта современных бета-2-агонистов при тяжелом обострении бронхиальной астмы (БА)

Н.Г. Бердникова^{1,2}, С.Ю. Сереброва¹, Д.В. Цыганко², Г.В. Демидова², Р.И. Елагин²

¹ – Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

² – 23 ГКБ им. Медсантруд, Москва

Контактная информация: Бердникова Надежда Георгиевна berdnad@mail.ru

Целью исследования было сравнение интенсивности бронходилатирующего эффекта формотерола (порошкового и аэрозольного), сальметерола и вентолина через небулайзер на основе измерения ОФВ1 при однократном приеме у больных с тяжелым обострением БА. В исследование включено 66 пациентов, объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ1) – в среднем, 43% от должных значений. ОФВ1 измерено в исходном, через 5 мин., 30 мин., 1, 2, 4 и 6 ч. после применения формотерола HFA рMDI 12 мкг (система Модулит) или формотерола DPI 12 мкг (Аэролайзер) или сальметерола CFC рMDI 25 мкг или салбутамола 2,5 мл через небулайзер. Статистически значимое увеличение ОФВ1% отмечилось уже через 5 мин. после использования сравниваемых β 2-агонистов на: 10% после салбутамола, 6%-сальметерола CFC рMDI, 10%-формотерола HFA рMDI, 7%-формотерола DPI, и сохранялось на протяжении 6 ч. для пролонгированных β 2-агонистов.

Бронходилатирующий эффект формотерола HFA рMDI 12 мкг, формотерола DPI 12 мкг и сальметерола CFC рMDI 25 мкг развивается также быстро, как и у салбутамола 2,5 мл через небулайзер. Длительность бронходилатации для формотерола HFA рMDI 12 мкг, формотерола DPI 12 мкг и сальметерола CFC рMDI 25 мкг сохраняется на протяжении 6 ч., что превышает длительность действия небулизированного салбутамола почти на 2 ч. у пациентов с тяжелым обострением БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, сальметерол, формотерол.

Цель. Сравнить интенсивность бронходилатирующего эффекта формотерола (порошкового и аэрозольного), сальметерола и вентолина через небулайзер на основе измерения ОФВ1 при однократном приеме у больных с тяжелым обострением БА.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты в возрасте от 16 до 65 лет с установленным диагнозом БА. Все пациенты были госпитализированы в стационар (23 ГКБ им. «Медсантруд») с обострением бронхиальной астмы

тяжелой и среднетяжелой степени, значения ОФВ1 в исходном в % от должных величин составили от 30 до 60% (GINA, 2007). Все пациенты в первые часы госпитализации демонстрировали положительную реакцию при проведении пробы с салбутамолом 400 мкг (улучшение ОФВ1 на 12% от исходного или на 200 мл от абсолютных значений). Критерии исключения: пациенты, не отвечающие на ингаляционные бета-2-адреномиметики, пациенты с ХОБЛ, беременные женщины. Теофиллин и пролонгированные бета-2-адреномиметики были отменены при поступлении больного в стационар, эуфиллин в/в за 12 ч.