

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.

до исследования. Терапия обострения БА включала: пероральные ГКС (преднизолон или метилпреднизолон), бета-2-агонисты через небулайзер, АБ препараты и отхаркивающие назначались по необходимости.

Пациенты подписали информированное согласие.

Дизайн исследования: исследование было открытым рандомизированным сравнительным. В первые сутки нахождения в стационаре больным проводилась проба на обратимость с вентолином 400 мкг. На 2-е сутки госпитализации пациенты получали вентолин 2,5 мг через небулайзер или сальметерол CFC рMDI 25 мкг (Серевент) или формотерол DPI 12 мкг (Форадил Аэролайзер) или формотерол HFA рMDI 12 мкг на базе системы Модулит (Атимос) однократно. Исследование ФВД (ОФВ1, ФЖЕЛ) были проведены в исходе, через 5 мин., 30 мин., 1, 2, 4 и 6 ч. после приема препарата. В случае возникновения приступа затрудненного дыхания на протяжении этого шестичасового исследования

пациенты получали вентолин через небулайзер и досрочно выбывали.

Для оценки статистической достоверности различий между двумя независимыми группами использовался непараметрический метод Манн-Уитни (Mann-Whitney) U – тест. Статистическая достоверность принималась при значении $p < 0,05$. Для анализа динамики изменений внутри одной группы использовался парный тест Вилкоксона (Wilcoxon). Качественные различия между группами оценивались с использованием теста Фишера (Fisher).

Результаты и их обсуждение

Скринировано 72 пациента, 66 были включены в исследование (30 мужчин), 6 пациентов выбыли (2 – нестабильная стенокардия, 1 – пароксизмы мерцательной аритмии, 1 – крайне тяжелое обострение БА, требующее перевода в ОРИТ, 2 – декомпенсация СН). Основные клинические и спирометрические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1

Клинические и функционально-диагностические характеристики пациентов

Характеристика пациентов	Сальбутамол (небулы 2,5 мг)	Сальметерол CFC, 25 мкг	Формотерол HFA, 12 мкг	Формотерол DPI, 12 мкг
N, больных	12	18	18	18
Возраст	47,4 ± 12,3	51,7 ± 14,6	51,5 ± 11,5	47,06 ± 15,4
Пол м/ж	6/6	8/10	7/11	9/9
ОФВ1, л	1,42 ± 0,44	1,45 ± 0,36	1,55 ± 0,34	1,61 ± 0,5
ОФВ1, %	41,7 ± 7,95	46,4 ± 11,1	44,2 ± 7,6	44,3 ± 9,87
ФЖЕЛ, л	2,6 ± 0,76	2,6 ± 0,54	2,71 ± 0,8	2,88 ± 0,76
ФЖЕЛ, %	60,9 ± 11,34	66,82 ± 15,7	65,7 ± 13,8	62,9 ± 12,6
Длительность обострения БА перед госпитализацией, дни	4,3 ± 0,6	4,6 ± 1,4	3,9 ± 1,1	4,0 ± 1,2
N пациентов, использующих ингГКС	10	16	15	14
N пациентов, использующих пролонгированные В2-АМ	8	12	11	10
Количество В2-АМ «по требованию» за сутки до госпитализации	8,4 ± 2,3	6,9 ± 2,6	7,5 ± 2,5	7,4 ± 1,9

Не было выявлено каких-либо демографических и клинических различий между исследуемыми группами пациентов до начала исследования.

Уже через 5 мин. после приема бронхолитиков во всех 4-х группах отмечилось достоверное увеличение ОФВ1. Максимальное увеличение ОФВ1 было достигнуто через 2 ч. после приема пролонгированных бета-2-адреномиметиков и оставалось стабильно повышенным на протяжении 6 ч. наблюдения, при этом бронходилатирующий эффект салбутамола через

небулайзер был максимально выражен через 30 мин. и сохранялся до 4-х ч. В этой группе 6-ти пациентам потребовался вентолин через небулайзер уже через 4 ч. от начала исследования. Такие же изменения получены и при измерении ФЖЕЛ: на фоне пролонгированных бета-2-адреномиметиков (сальметерола CFC и формотерола DPI) статистически достоверное увеличение этого параметра сохранялось на протяжении 6 ч., при этом ФЖЕЛ в группе формотерола HFA через 6 ч. были сравнимы с исходными значениями (табл. 2).

Таблица 2

Фармакодинамические характеристики различных бета-2-агонистов при однократном применении у пациентов с тяжелым обострением БА

	исход	5 мин.	30 мин.	1 ч.	2 ч.	4 ч.	6 ч.
Сальбутамол 2,5 мл (небулы)							
ОФВ1, % от должных	41,7	52,2**	54,6***	53,5***	50,8***	47,7*	-
SD	7,95	8,3	8,78	7,9	8,53	12,23	-
ФЖЕЛ, % от должных	60,9	70,1**	73,2**	74,3***	70,1**	65,5*	-
SD	11,34	11,7	11,25	12,8	11,9	12,43	-
Сальметерол CFC рMDI 25 мкг (Серевент)							
ОФВ1, % от должных	44,8	50,9*	57,9**	58,45**	61,0***	57,3**	53,8*
SD	11,1	12,4	13,9	15,83	14,9	16,7	14,0
ФЖЕЛ, % от должных	66,82	73,05*	78,0***	79,2***	79,4***	74,9*	74,1*
SD	15,7	18,7	18,15	18,8	19	23	19,3
Формотерол HFA рMDI 12 мкг (Атимос)							
ОФВ1, % от должных	44,2	53,8**	56,5***	58,0***	61,5***	57,5**	51,0*
SD	7,6	16,5	14,3	15,0	15,2	15,5	14,0
ФЖЕЛ, % от должных	65,7	70,4	75,4*	78,1***	78,6***	79,7***	65,4
SD	13,8	17,0	18,3	16,7	16,9	17,1	26,27
Формотерол DPI 12 мкг (Форадил)							
ОФВ1, % от должных	44,3	51,0***	51,3***	54,7***	57,0***	54,0***	55,3***
SD	9,87	11,02	11,8	11,2	14,8	12,2	11,2
ФЖЕЛ, % от должных	62,9	72,9***	74,5***	76,8***	78,8***	77,6***	78,9***
SD	12,6	15,2	13,6	13,8	12,8	13,0	13,6

Примечание: * $p < 0,05$
 ** $p < 0,005$
 *** $p < 0,0005$ } по сравнению с исходными значениями

Дополнительные ингаляции вентолина через небулайзер в режиме по требованию были необходимы 1-му пациенту из группы, получающей формотерол в виде порошка (DPI), и 2-м пациентам из группы, использующей формотерол HFA, через 5,2 ч. 2 пациента из группы сальметерола CFC прибегли к ингаляциям вентолина через небулайзер через 5,15 ч. после приема препарата.

У пациентов разных групп в динамике были показаны сравнимые увеличения ОФВ1 и ФЖЕЛ на протяжении 2-х ч. от момента использования препаратов, при этом не было выявлено статистически значимых различий между этими группами. К 4-му ч. наблюдения отметились снижение ОФВ1 и ФЖЕЛ, сравнимое с исходными значениями в группе пациентов, получающих салбутамол через небулайзер. Учитывая, что половине пациентов в группе салбутамол потребовалось использование этого бета-2-адреномиметика через небулайзер через 4 ч., статистический анализ через 6 ч. в этой группе не проводился из-за малого количества наблюдений. При сравнении через 6 ч. значений ОФВ1 и ФЖЕЛ у пациентов в группах сальметерола CFC, формотерола HFA и формотерола DPI статистически достоверной разницы не было получено (рис. 1, 2).

Выводы

1. Бронходилатирующий эффект формотерола HFA pMDI 12 мкг, формотеро-

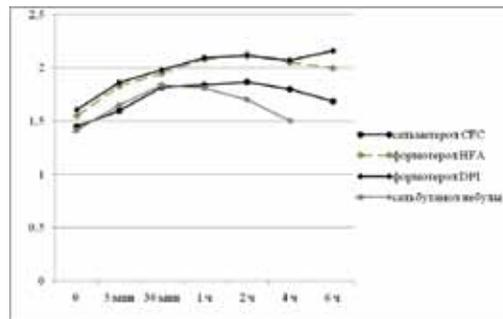


Рис. 1. Динамика ОФВ1 (л) на фоне приема салбутамола 2,5 мг через небулайзер и формотерола 12 мкг в виде DPI, pMDI HFA и сальметерола CFC pMDI 25 мкг.

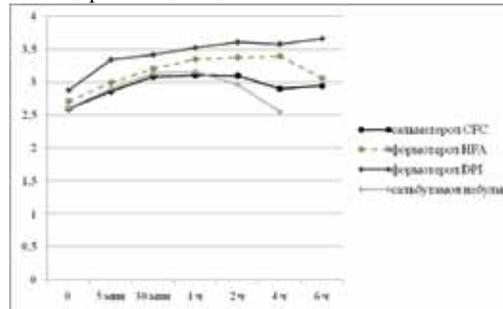


Рис. 2. Динамика ФЖЕЛ (л) на фоне приема салбутамола 2,5 мг через небулайзер и формотерола 12 мкг в виде DPI, pMDI HFA и сальметерола CFC pMDI 25 мкг.

ла DPI 12 мкг и сальметерола CFC pMDI 25 мкг развивается так же быстро, как и у салбутамола 2,5 мл через небулайзер.

2. Длительность бронходилатации для формотерола HFA pMDI 12 мкг, формотерола DPI 12 мкг и сальметерола CFC pMDI 25 мкг сохраняется на протяжении 6-ти ч., что превышает длительность действия небулизированного салбутамола почти на 2 ч. у пациентов с тяжелым обострением БА.

Comparison of pharmacodynamic changes of single dose of formoterol HFA pMDI, formoterol DPI, salmeterol CFC pMDI and nebulised salbutamol on severe exacerbation of asthmatic patients

N.G. Berdnikova, S.Yu. Serebrova, D.V. Tsiganko, G.V. Demidova, R.I. Elagin

The aim of this study was to compare the efficacy of single dose formoterol pMDI HFA 12µg (Modulite®) and formoterol DPI 12µg (Aeroliser®), salmeterol CFC pMDI 25µg versus nebulised salbutamol 2,5ml as reliever medication in patients presenting at an emergency dept with acute asthma. The study included a total of 66 adult patients, mean baseline forced expiratory volume in one second (FEV1) 43% predicted with acute asthma. In 5 min after taking β2-agonists we found increasing FEV1 L to: 10% after salbutamol, 6% after salmeterol CFC pMDI, 10% after HFA pMDI, 7% after DPI. The results of study show that formoterol HFA pMDI provides equivalent bronchodilating effect to the formoterol DPI and salmeterol CF pMDI. Formoterol and salmeterol has a similar onset of effect to salbutamol but a prolonged duration of action. Conclusion. Improvements in lung function were significantly longer after taking salmeterol, formoterol HFA pMDI and DPI (about 6 hours) than salbutamol (about 4 hours).

Key words: exacerbation of asthma, salmeterol, phormoterol.

Динамика клинической картины и качества жизни больных инфарктом миокарда под влиянием барокамерной гипоксии

А.Д. Булатова¹, Д.И. Яковлев¹, М.Н. Бредихина², А.Б. Прокофьев³

¹ – Оренбургская государственная медицинская академия, Оренбург

² – Оренбургская областная клиническая больница № 2, Оренбург

³ – Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Контактная информация: Яковлев Дмитрий Игоревич dm.yako@gmail.com

У 85-ти мужчин с инфарктом миокарда в периоде рубцевания изучали сравнительную динамику развития клинической картины и качества жизни под влиянием периодической барокамерной гипоксии (опытная группа) и физической реабилитации (группа контроля). Установлено, что у больных опытной группы положительный клинический эффект достигнут в 91% случаев. КЖ больных, получающих баротерапию, достоверно улучшалось сразу после завершения курса реабилитации, что не отмечалось в группе контроля.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, качество жизни, барокамерная гипоксия.

В последние годы всё большее число исследователей обращается к проблеме качества жизни (КЖ) больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Он приводит к изменению КЖ больных, степень

снижения которого в определённой мере связана с представлением больного о тяжести заболевания и его последствиях [2].

Известно, что КЖ больных является важным интегральным и независимым