

Состояние адренореактивности рецепторов клеточных мембран и эндотелийзависимая вазодилатация при терапии антагонистами кальция у больных бронхиальной астмой и артериальной гипертензией

О.Ю. Захарова, Г.А. Батищева, Ю.Н. Чернов

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, Воронеж

Контактная информация: Батищева Галина Александровна bat13@mail.ru

Обследовали 67 больных с бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией. Важным результатом работы является выявленная у ¾ больных положительной динамики функции эндотелия при терапии антагонистами кальция с параллельным увеличением чувствительности β-адренорецепторов. Для ранней диагностики вегетативного дисбаланса и прогноза ухудшения эндотелиальной дисфункции в исследовании разработаны диагностические критерии, что важно для осуществления своевременной фармакологической коррекции.

Ключевые слова: антагонисты кальция, клеточные мембраны, бронхиальная астма, артериальная гипертензия.

Наиболее оптимальными лекарственными средствами для лечения артериальной гипертензии (АГ) у больных бронхиальной астмой (БА) являются антагонисты кальция (ВНОК, 2010), что связано с их высокой антигипертензивной эффективностью и отсутствием отрицательного влияния на бронхиальную проводимость (Scholze J.E., 2003; Карпов Ю.А. 2008; Арсеньева К.Е., 2009; Житникова Л.М., 2010). Вместе с тем, прием препаратов группы антагонистов кальция (АК) может влиять на состояние вегетативной регуляции с усилением активности симпатико-адреналовой системы (Палеев Н.Р. и соавт., 2006; Загидуллин Н.Ш. и соавт., 2009). Клиническое значение имеет определение функции эндотелия и адренореактивности рецепторов клеточных мембран в зависимости от изменения вегетативного баланса на фоне приема АК у больных БА и АГ.

Цель. Определение индивидуальной реакции у больных бронхиальной астмой и артериальной гипертензией при назначении различных препаратов группы антагонистов кальция (амлодипин, дилтиазем) с учетом динамики показателей вегетативной регуляции, адренореактивности рецепторов клеточных мембран эритроцитов и состояния эндотелий-зависимой вазодилатации.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 67 больных БА и АГ, средний возраст 48±2 лет, которые были разделены на две группы: 1 группа (n=36) – больные, получавшие амлодипин (стамло М) в дозе 2,5-10 мг/сут., 2 группа (n=31) – больные, принимавшие дилтиазем-ретард (алтиазем РР) в дозе 90-360 мг/сут. Базисная терапия БА у всех пациентов включала ингаляционные кортикосте-

роиды (беклометазон 500-1000 мкг/сут.) и β2-агонисты (формотерол 24-48 мг/сут.). Группу сравнения составили 24 здоровых мужчины, средний возраст 44,7±1 лет.

Контроль эффективности проводимой фармакотерапии осуществляли через 4 и 8 недель приема препаратов. Комплексное обследование кардио-респираторной системы включало СМАД, оценку функции внешнего дыхания по данным спирографии и пик-флоуметрии, определение жесткости периферических артерий с определением эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) по результатам 5-ти мин. окклюзионной пробы, вариабельность сердечного ритма (ВСР) с исследованием чувствительности β-адренорецепторов по методике Длуской И.Г., Стрюк Р.И. (2000).

Результаты и их обсуждение

Клиническое применение амлодипина (стамло М) и дилтиазема (алтиазем РР) у больных БА с АГ обеспечило улучшение показателей сердечно-сосудистой системы. Через 8 недель терапии у пациентов, получавших стамло М, происходило достоверное снижение среднесуточного САД на 8,5% (p<0,01) – ΔСАД=11,43±2 мм рт.ст. У пациентов 2 группы, принимавших алтиазем РР, снижение САД за сутки составило 5,8% (p<0,05) – Δ 7,57±1,2 мм рт.ст.

В обеих группах пациентов отмечена положительная динамика СМАД с увеличением доли больных с типом «dippers» с 28% до 44% на фоне приема стамло М и с 10% до 55% при терапии алтиаземом РР. В группе больных, принимавших стамло М, количество лиц с патологическим повышением АД в ночной период сократилось с 19% до 3%, а среди пациентов, получавших алтиазем

РР, тип «night-peakers» при контрольном СМАД был не выявлен.

Определение ФВД на фоне проводимой терапии зарегистрировало достоверное увеличение показателей ОФВ1, ПСВ и Δ ПСВ на 15-18% (p<0,05) – как в группе пациентов, получавших стамло М, так и в группе больных, принимавших алтиазем РР.

Анализ данных ВСР у больных БА и АГ определил смещение вегетативного баланса с усилением симпатической активности на фоне терапии АК. При этом степень изменения ВСР в изучаемых группах пациентов была различной. У больных, получавших стамло М, интегральный показатель напряжения регуляторных систем стресс-индекс (SI) увеличился на 67% (p<0,05), что было больше по сравнению с пациентами, получавшими алтиазем РР (30%). Вместе с тем, у пациентов 2-й группы, принимавших алтиазем РР, не отмечено достоверного изменения IC, Амо и pNN 50%, в отличие от больных 1-ой группы, где IC и Амо на фоне терапии достоверно увеличивались на 22-48% (p<0,05), а pNN 50% снизился в 6,5 раз (p<0,05). Полученные данные свидетельствуют о более выраженном усилении симпатических влияний на фоне терапии амлодипином (стамло М), чем при назначении дилтиазема (алтиазем РР).

Нарастание симпатикотонии в обеих группах наблюдения сопровождалось снижением чувствительности рецепторного аппарата. Это приводило к повышению показателя β-АРМ на 22-40%. В результате лечения амлодипином – с 38,1±2,8 до 46,6±3,2 усл. ед. (p<0,05), на фоне приема дилтиазема – с 32,5±3,7 до 45,0±2,9 усл. ед. (p<0,05), при нормальных величинах β-АРМ у здоровых лиц 12±2,3 усл. ед.

Оценка функции эндотелия при терапии АК показала, что у большинства пациентов в обеих группах наблюдения имелась положительная динамика определяемых показателей. Так, у 75% обследуемых, получавших стамло М, и у 78% пациентов, принимавших алтиазем РР, после 8-ми недель лечения происходило снижение индекса жесткости сосудистой стенки (SI) на 12-15% ($p<0,05$), наряду с увеличением ЭЗВД на 15-27% ($p<0,05$). Однако у 9 пациентов, принимавших стамло М, и 7-ми человек, получавших алтиазем РР, показатели окклюзионной пробы ухудшались, так как прирост амплитуды пульсовой волны снизился при терапии стамло М с $1,48\pm 0,1$ до $1,15\pm 0,2$ усл. ед. ($p<0,05$), алтиазема РР – с $1,57\pm 0,08$ до $1,36\pm 0,05$ усл. ед. Вместе с тем, у данной категории пациентов происходило увеличение чувствительности β -адренорецепторов со снижением β -АРМ с $33,7\pm 2,8$ до $11,6\pm 3,6$ усл. ед. ($p<0,01$) при назначении стамло М, и с $32,5\pm 3,1$ до $16,6\pm 2,9$ усл. ед. ($p<0,05$) у больных, получавших алтиазем РР.

Результаты и их обсуждение

Изменение состояния эндотелиальной функции отражает процессы ремоделирования в сосудистой стенке. Терапия АК у 75-78% больных БА и АГ сопровождается улучшением состояния эндотелиальной функции, однако возможность ухудшения ЭЗВД возникает при возникновении дисбаланса в регуля-

ции симпатико-адреналовой активности – нарастание симпатической активности в сочетании с восстановлением адренореактивности рецепторов клеточных мембран эритроцитов. Утрата защитной десенсилизации рецепторного аппарата при симпатикотонии может иметь значение в прогрессировании эндотелиальной дисфункции.

Для ранней диагностики вегетативного дисбаланса и прогноза ухудшения эндотелиальной дисфункции в исследовании разработаны диагностические критерии (коэффициент вегетативного баланса (КВБ), коэффициент адренореактивности (КА) (патент №2406435), определение которых через 4 недели фармакотерапии позволяет прогнозировать нарушение функции эндотелия. Если величина $KVB \geq 1,01$ усл. ед., $KA < 0,6$ усл. ед., что связано с повышением активности симпатического отдела вегетативной регуляции в сочетании со значительным усилением адренореактивности рецепторов, то прогноз для эндотелиальной функции неблагоприятный и проводимая фармакотерапия требует коррекции.

Вывод

Таким образом, при назначении АК у больных БА и АГ необходимо мониторировать показатели вегетативного баланса и адренореактивность клеточных рецепторов для прогноза состояния функции эндотелия и осуществления своевременной фармакологической коррекции.

Adrenoreactivity receptor cell membranes and endothelium-dependent vasodilation in the treatment of calcium antagonists of patients with bronchial asthma and arterial hypertension

O.Yu. Zakharova, G.A. Batishcheva, Yu.N. Chernov

We examined 67 patients with bronchial asthma in combination with arterial hypertension. An important result is the detection of positive dynamics endothelial function in the treatment of calcium antagonists with a parallel increase in the sensitivity of the β -adrenergic receptors in $\frac{3}{4}$ patients. For early diagnosis of autonomic imbalance and prediction of worsening of endothelial disfunction the diagnostic criteria were developed in the study, which are important for timely implementation of the pharmacological correction.

Key words: calcium, cell membranes, bronchial asthma, hypertension.

Определение концентрации бортезомиба в плазме крови с помощью разработанной методики LC/MS

Т.Д. Исмагилов, Л.М. Красных, Г.Ф. Василенко, В.Г. Кукес

Центр клинической фармакологии ФГБУ НЦ ЭСМП Росздравнадзора РФ, Москва

Контактная информация: Исмагилов Тимур Дамирович elmed@yandex.ru

Определена концентрация бортезомиба у пациентов с множественной миеломой методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием после однократной в/в болюсной инъекции в дозе 3,5 мг через периферический или центральный венозный катетер препарата Велкейд («Янссен-Силаг Интернейшнл Н.В.», Бельгия). Показано, что максимальная концентрация бортезомиба после однократного в/в введения достигается практически сразу и составляет $93,5\pm 54,7$. Далее концентрация бортезомиба в плазме резко снижается, переходя в более длительные фазы распределения и терминальную фазу. При этом наблюдается выраженный индивидуальный разброс значений (от 33 до 62%). Средние значения концентрации бортезомиба статистически достоверно не различались для каждого момента времени.

Ключевые слова: бортезомиб, концентрация, ВЭЖХ, равновесная концентрация.

Множественная миелома (ММ) – самая частая опухоль из группы лимфом, секретирующих иммуноглобулины. ММ составляет 10-15% гематологических опухолей человека и характеризуется инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, наличием моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови и/или моче и остеолитическими

поражениями костей [1]. Бортезомиб (Велкейд) относится к группе ингибиторов протеосом и является активным агентом в монотерапии ММ, что доказано рядом клинических исследований [2, 3].

Целью настоящего исследования явилось определение концентрации бортезомиба в плазме крови после однократ-

ного приема препарата Велкейд, а также определение равновесной концентрации бортезомиба после курсового приема препарата.

Материалы и методы

В настоящее время в практике количественного определения содержания лекарственных веществ в биологических субстратах все большее применение находят так называемые «гибридные» методы. Под этим подразумевается сочетание масс-спектрометрии с хроматографическими методами разделения. Как ВЭЖХ все больше вытесняет газовую хроматографию из фармацевтического анализа, так и в «гибридных» подходах сочетание жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (LC-MS) становится преобладающим методом анализа биологических образцов.

Концентрацию бортезомиба определяли методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором. Препарат Велкейд («Янссен-Силаг Интернейшнл Н.В.», Бельгия) вводили пациентам путем в/в болюсной инъекции в дозе 3,5 мг через периферический или центральный венозный катетер, который затем промывали 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций. Также у данных пациентов была определена равновесная концентрация бортезомиба на фоне курсового лечения на 4, 8, 11 день 1-го цикла и 1 день 2-го цикла через 2 ч. после введения очередной дозы препарата. Отбор проб проводили через определенные промежутки времени, в гепаринизированные пробирки. Кровь центрифугировали при 3000 об./мин. и полученную плазму хранили при -35°С до анализа.

Хроматографическое определение. Так как (по литературным данным) кон-

центрация бортезомиба в плазме мала, исследуемые пробы анализировали на жидкостном хроматографе «Agilent 1100» (США) с масс-спектрометрическим детектором (электроспрей + ионизация). Разделение проводилось на колонке Zorbax SB C18 (4,6×50мм; 1,8 мкм). Температура разделения – 30°С. Объем вводимой пробы – 30 мкл. Фрагментатор – 115В, температура азота – 400°С, расход газа – 3,0 л/мин., давление небулайзера 60 psig.

Результаты и их обсуждение

Максимальная концентрация бортезомиба после однократного в/в введения достигалась практически сразу и составляла $93,5 \pm 54,7$. Далее концентрация бортезомиба в плазме резко снижалась, переходя в более длительные фазы распределения и терминальную фазу. При этом наблюдался выраженный индивидуальный разброс значений (от 33 до 62%). Средние значения концентрации бортезомиба статистически достоверно не различались для каждого момента времени (для всех анализов результаты рассматривались как статистически достоверные, если уровень значимости по критерию F-Фишера был ниже 0,05). При курсовом введении препарата концентрация препарата через 2 ч. после приема была выше, чем при однократном введении. Для бортезомиба был характерен сравнительно высокий общий клиренс после однократного введения с высоким уровнем распределения, что свидетельствовало об интенсивном распределении препарата в периферических тканях. На фоне курсового введения отмечалось уменьшение клиренса и увеличение периода полувыведения, что связано с кумуляцией препарата в организме.

Выводы

1. Разработана высокочувствительная и селективная методика экстракции и количественного определения бортезомиба в плазме крови методом ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектором.
2. Методика характеризуется воспроизводимостью и низким пределом обнаружения (0,5 нг/мл).
3. С помощью разработанной методики определены концентрации бортезомиба в плазме крови после однократного и многократного приема препарата.

Список литературы

1. *Бессмельцев С.С.* Новые противоопухолевые препараты в лечении множественной миеломы. // Вестн. гематол. 2006. 2 (2). С. 27-39.
2. *Richardson P.G., Barlogie B., Berenson J. et al.* A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. // N.Engl.J.Med. 2003. V.348. P.2609-2617.
3. *Bross P.F., Kane R., Farrell A.T. et al.* Approval summary for bortezomib for injection in the treatment of multiple myeloma. // Clin. Cancer Res. 2004. V.10. P.3954-3964.

Determination of concentration in blood plasma bortezomib with a method for LC/MS

T.D. Ismagilov, L.M. Krasnykh, G.F. Vasilenko, V.G. Kukes

The concentration of bortezomib in patients with multiple myeloma by method of liquid chromatography with mass spectrometric detection after a single i/o bolus injection at a dose of 3,5 mg via peripheral or central venous catheter venous drug Velcade ("Janssen-Cilag International NV" Belgium) was measured. It is shown that the maximum concentration of bortezomib after a single i/o administration is achieved almost immediately and becomes equal to $93,5 \pm 54,7$. After that the concentration of bortezomib in plasma decreases sharply, moving to longer distribution phases and the terminal phase. In this process a pronounced individual variation of values (33 to 62%) is registered. Average values of bortezomib concentration for each moments of time did not differ statistically significantly.

Key words: bortezomib, concentration, HPLC, the equilibrium concentration.