

ЛИТЕРАТУРА

1. Виггинс Д. Бронхоальвеолярный лаваж. Методика и применение // Пульмонология.— 1991.— № 3.— С.43—46.
2. Гембицкая Т.Е., Куприна Е.А., Желенина Л.А. Организация помощи больным муковисцидозом и результаты длительного диспансерного наблюдения // Там же.— 1993.— № 2.— С.52—55.
3. Гембицкая Т.Е., Куприна Е.А., Ковалев Л.Ф., Воронина О.В. Особенности клинической картины и организации помощи взрослым больным муковисцидозом // Там же.— 1995.— Приложение.— №1613.
4. Капранов Н.И., Рачинский С.В. Муковисцидоз.— М., 1995.
5. Капранов Н.И. Современные проблемы и достижения в области изучения муковисцидоза в России // Пульмонология.— 1994.— № 3.— С.6—16.
6. Лебедин Ю.С., Власенко С.Ю. Разработка и применение определения специфического иммуноглобулина G на основе иммуноферментного анализа для диагностики аспергиллеза легких // Бюл. экпер. биол.— 1992.— № 7.— С.61—63.
7. Порядин Г.В., Ковальчук Л.В., Чередеев А.Н., Коган В.Ю. Руководство по иммунологическим и аллергологическим методам в гигиенических исследованиях.— М., 1993.
8. Collins F.S. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications // Science.— 1992.— Vol.256.— P.774—779.
9. Doring G. The multifactorial virulence of *Pseudomonas aeruginosa* // Cystic Fibrosis, Basis and Clinical Research / Eds N. Noily, S. Pedersen.— Amsterdam, 1992.— P.53—100.
10. European Society of Pneumology Task Group on BAL, Report. Technical recommendation and Guidelines for Bronchoalveolar Lavage (BAL) // Eur. Respir. J.— 1989.— Vol.2.— P.561—585.
11. Gold P.A., Rohatgi P.K., Bergofsky E.H. Clinical role of bronchoalveolar lavage in adults with pulmonary disease // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol.142, № 2.— P.481—486.

Поступила 22.06.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 615.217.07

А.С.Соколов, С.Я.Скачилова, Е.В.Бабарсков, В.М.Павлов

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ β_2 -АГОНИСТОВ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

SOME PECULIARITIES OF RUSSIAN β_2 -AGONISTS

A.S.Sokolov, S.Ya.Skachilova, E.V.Babarskov, V.M.Pavlov

S u m m a r y

The data about 3 different broncholytic salbutamol-derived agents were considered in this article. Some peculiarities of Russian β_2 -agonists in comparison with foreign analogs were observed. The results of preclinical and pharmacokinetic surveys of Russian Salbutamol and its perspective derivatives, and features and advantages of several devices for inhalation of dry powders were presented. It was shown that properties and clinical efficacy of Russian β_2 -agonists are comparable to the best foreign analogs.

Р е з ю м е

В статье представлены данные о трех различных лекарственных формах бронхолитических препаратов на основе сальбутамола и его производных. Рассмотрены вопросы, касающиеся особенностей отечественных лекарственных форм в отличие от зарубежных аналогов. Представлены результаты доклинических и фармакокинетических исследований отечественного сальбутамола и его перспективных производных, а также особенности и преимущества различных устройств для ингаляций лекарственных форм в виде сухого порошка. Показано, что по своим характеристикам и клинической эффективности отечественные лекарственные формы β_2 — агонистов адренергических рецепторов не уступают лучшим зарубежным аналогам этой группы.

Лекарственные препараты из группы β_2 -агонистов адренергических рецепторов являются одними из наиболее эффективных бронхолитических средств при терапии обструктивных заболеваний легких. В клинической практике наиболее часто используются различные лекарственные формы, созданные на основе сальбутамола [13].

Отечественный сальбутамол — белый или почти белый кристаллический порошок без запаха. Растворим в 95% спирте, трудно растворим в воде, мало растворим в эфире; температура плавления от 152 до 158°C (при скорости плавления 3,5°C в минуту). Количественное содержание не менее 98% и не более 101% [11].

Обеспечение качества субстанции отечественного сальбутамола гарантируется не только технологией синтеза и методами выделения и очистки, но и надежным аналитическим контролем производства. Оценка качества субстанции сальбутамола проводится в соответствии с разработанной нормативно-технической документацией и находится на уровне требований ведущих фармакопей зарубежных стран, а по такому показателю, как нормирование примесей, превосходит требования зарубежных фармакопей, так как в отечественном препарате практически отсутствуют органические примеси [16,21].

Установлено, что функциональная активность отечественных образцов сальбутамола соответствует зарубежным по всем изученным показателям. Выявлено выраженное антианафилактическое действие сальбутамола на гладкую мускулатуру трахеи и бронхов. Показана способность сальбутамола ослаблять контрактуру гладких мышц, вызванную гистамином. Большое количество экспериментов показало, что отечественный сальбутамол не отличается от зарубежного по способности стимулировать аденилатциклазу, сопряженную с β -адренорецепторами [7].

Подробно изучена острая и хроническая токсичность образцов сальбутамола отечественного производства.

По уровню среднесмертельных доз (LD_{50} при внутривенном введении составляет 80 мг/кг, при внутривенном — 270 мг/кг) сальбутамол может быть отнесен к умеренно токсичным соединениям.

Параметры острой токсичности отечественного сальбутамола не имеют существенных отличий от известных среднесмертельных доз зарубежного сальбутамола (60 и 295 мг/кг).

В хроническом эксперименте при воздействии образцов отечественного и зарубежного сальбутамола в дозах 100 и 400 мкг/кг (в 5 и 20 раз превышающих терапевтический уровень) в течение 1 месяца не выявлено патологических нарушений по изученным физиологическим, биохимическим, гематологическим показателям. При патоморфологических исследованиях внутренних органов лабораторных животных, подвергшихся воздействию сальбутамола в дозе 400 мкг/кг, отмечены слабые дистрофические изменения в печени. В остальных органах животных, также при воздействии меньшей дозы, нарушений не обнаружено. Местнораздражающего действия на слизистую полости рта и верхних дыхательных путей не отмечено.

Проведенные исследования позволяют заключить, что отечественный сальбутамол не отличается от зарубежных аналогов как по фармакологической активности, так и по уровню токсикологических доз и эффектов, наблюдаемых в хроническом эксперименте.

В настоящее время в РФ разрешены к медицинскому применению и выпускаются в промышленном масштабе следующие лекарственные формы сальбутамола: а) сальбутамол для ингаляций в виде спрея, б) сальбутамол для ингаляций в виде сухого порошка (сальбен), в) простая таблетированная форма сальбутамола (савентол), пролонгированная лекарственная

форма в виде осмогенной таблетки (сальтос), препарат для внутривенного применения — вентоколл [9,14,20].

1. Лекарственная форма для ингаляций в виде спрея представляет собой аэрозольный баллон, содержащий 0,022 г сальбутамола, 0,056 г цитеолена, и смесь хлорофтороуглеродов.

Количество доз в 1 упаковке — не менее 110. Содержание сальбутамола в одной дозе 0,2 мг, разброс по содержанию сальбутамола в 1 дозе не выше +25%, что соответствует требованиям Британской Фармакопеи и согласуется с аналитической инструкцией фирмы "Польфа" (-15% — +25%).

При оценке экспериментальных данных были получены следующие результаты: бронхолитический эффект отечественного сальбутамола был сопоставим с зарубежным аналогом и достоверно не отличался. Показатели прироста бронхиальной проходимости в зависимости от дозы препарата следующие: 1 доза — 16%; 2 дозы — 20%; 3 дозы — 24%; 4 дозы — 23%; 5 доз — 22%; 6 доз — 24%.

Таким образом, дозировка, превышающая 2 аэрозольные дозы, не вызывала значительного увеличения бронхорасширяющего эффекта. В то же время, при увеличении до 4—6 доз появились побочные эффекты: тремор, сердцебиение, головокружение.

В результате клинического изучения дозозависимого эффекта было установлено, что у больных с легким течением заболевания ингаляция одной дозы препарата вызывает статически достоверное увеличение показателей ФВД, характеризующих бронхиальную проходимость. У больных со среднетяжелым течением заболевания прирост показателей бронхиальной проходимости отмечается при ингаляции 2 аэрозольных доз препарата.

При использовании препарата в терапевтических дозировках не отмечалось достоверных изменений в показателях, характеризующих отрицательное воздействие на сердечно-сосудистую систему, увеличение частоты сердечных сокращений и пульса.

При исследовании фармакодинамики было показано, что статистически достоверный бронхорасширяющий эффект препарата начинается на 10-й минуте, максимум действия приходится на 40—60-ю минуту, продолжительность действия составляет 5—6 часов [12,15].

2. Сальбен — новая ингаляционная лекарственная форма сальбутамола в виде сухого порошка в капсулах.

Препарат Сальбен представляет собой сухой порошок сальбутамола с бензоатом натрия в соотношении 1:49. Порошок помещается в полистирольную капсулу, которая вставляется в специальный индивидуальный ингалятор — циклохалер. В одной капсуле содержится 200 доз препарата, каждая доза содержит 10 мг порошка (т.е. 0,2 мг сальбутамола). Срок годности лекарственной формы сальбутамола в капсулах, изученный как методом ускоренного старения, так и в естественных условиях составляет 2 года.

Ингаляционные лекарственные формы препаратов в виде аэрозолей с фреонами по решению ВОЗ, реко-

мендуется к 2000 году исключить из медицинского применения.

В последнее время за рубежом противоастматические средства, в том числе и сальбутамол, интенсивно применяются наряду с аэрозольной лекарственной формой, в виде сухих порошков для ингаляций. Впервые возможность использования сальбутамола в виде сухого порошка для ингаляции упоминается в 1980 г. Благодаря высокой эффективности препарата и, следовательно, низкой терапевтической дозы, использование сальбутамола в виде сухого порошка в чистом виде затруднено, поэтому эта лекарственная форма помимо сальбутамола содержит биологически приемлемый и неактивный наполнитель, разбавитель или носитель.

Активный компонент измельчают (микронизируют) до необходимых размеров частиц (не более 10 микрон) и тщательно перемешивают с наполнителем, также предварительно измельченным; иногда измельчают только лекарственный препарат. В качестве наполнителя используют лактозу, маннит, арабинозу, декстрозу [3].

Введение препарата в дыхательный тракт осуществляется с помощью как стационарных, так и индивидуальных, типа спинхалер, дискхалер, ротахалер, турбохалер и других, ингаляторов.

Ведущие зарубежные фирмы выпускают сальбутамол в виде сухого порошка с лактозой. Так, практически наиболее известны следующие лекарственные формы сальбутамола для ингаляции в виде порошка:

- вентодиск (фирма "Глаксо", Великобритания), содержащий 8 доз по 25 мг порошка, из них 23—25 мг лактозы и 0,2 мг сальбутамола.
- асталин (фирма "Сипла", Индия) — сальбутамол в капсулах, одна капсула содержит 20 мг лактозы и 0,2 мг сальбутамола, в упаковке 30 капсул и спинхалер.
- сальбувент (фирма "Лейрас", Финляндия) — сальбутамол в капсулах, в одной капсуле 0,2 мг сальбутамола и 25 мг лактозы, в упаковке со спинхалером 50 капсул.

Детальное исследование ингаляционной лекарственной формы сальбутамола и других бронходилататоров в виде сухого порошка в сравнении с аэрозольной формой свидетельствуют, что ингаляция сухим порошком также эффективна, как и аэрозоль [4, 21, 22].

Однако следует обратить внимание, что применяемые лекарственные формы сухого порошка сальбутамола с лактозой имеют и недостаток.

Длительное применение в клинической практике ингаляционных лекарственных препаратов, содержащих в качестве наполнителя лактозу, приводит к появлению у больных грибковых заболеваний полости рта, особенно при комбинированной терапии адrenomиметиков с кортикостероидными и другими препаратами.

Известно, что сахара и, в частности, лактоза могут приводить к развития кандидозов слизистых оболочек как дыхательного, так и пищеварительного трактов. Так, *L. Knight* и *J. Fletcher* специальными исследованиями показали, что степень роста *Candida albicans* в слюне зависит от концентрации в ней сахаров, в частности,

глюкозы. Добавление глюкозы стимулировало рост этого грибка даже при нормальной бактериальной флоре полости рта.

ВНЦ БАВ совместно с НИИ пульмонологии предложена лекарственная форма для ингаляций сальбутамола в капсулах в виде сухого порошка, содержащего вместо лактозы бензоат натрия. Бензоат натрия является малотоксичным веществом, не вызывающим побочных эффектов, характерных для сахаров, более того, бензоат натрия оказывает дополнительно с лечебным действием лекарственной основы определенный положительный эффект [18].

Так, бензоат натрия обладает муколитическими свойствами и входит в состав многокомпонентных микстур, назначаемых перорально при различных легочных заболеваниях, кроме того, бензоат натрия используют внутривенно при абсцессах легких, гнойном бронхите.

Разработан ингалятор — циклохалер оригинальной конструкции для индивидуальной ингаляции порошка [1].

Для эффективного введения дозы порошка в легкие за рубежом используются три наиболее распространенные конструкции. Это капсульный ингалятор "Спинхалер", блистерный ингалятор "Дискхалер" и дозирующий ингалятор "Турбохалер".

В ингаляторе "Спинхалер" желатиновая капсула, содержащая единичную дозу лекарственного препарата, устанавливается в держатель на оси свободно вращающейся миниатюрной турбины и прокалывается металлическими иглами. При вдохе через ингалятор турбина раскручивается воздушным потоком, в который через отверстия в стенках капсулы попадает порошок лекарственного препарата. В процессе столкновений частиц порошка с лопастями турбины и стенками воздушного канала происходит разрушение агрегатов и генерация респираторной фракции частиц. К основным недостаткам данной конструкции следует отнести неполный выход (до 50%) содержимого капсулы в процессе ингаляции и возможность попадания осколков желатиновой капсулы в дыхательные пути человека со всеми вытекающими последствиями.

В ингаляторе "Дискхалер" используются блистеры — диски из алюминиевой фольги с аксиально выполненными углублениями для единичных доз, которые заполнены порошком и герметично запечатаны вторым слоем фольги. После установки диска в ингалятор ячейка, содержащая единичную дозу, прокалывается иглой, а порошок высыпается из ячейки в приемник, откуда вместе с воздушным потоком, проникающим при вдохе, вводится в дыхательную систему человека. Недостатком этой конструкции является отсутствие такого важного узла, как диспергатор, предназначенного для разрушения агрегатов частиц порошка. Это обуславливает более низкий выход респираторной фракции препарата — то есть частиц, достигающих нижних отделов трахеобронхиального дерева.

Ингалятор "Турбохалер" содержит бункер с порошком, дозатор, выполненный в виде подвижного диска с дозирующими отверстиями, и диспергатор в виде спиральной вставки в воздушном канале. При вдохе

через ингалятор воздушный поток проходит через дозирующие отверстия и увлекает с собой частицы порошка, которые поступают в диспергатор, где в результате многочисленных столкновений между собой и со стенками воздушного канала происходит разрушение агрегатов и формирование респираторной фракции. К недостаткам этого устройства следует отнести большую величину потерь частиц респираторной фракции в полости рта, обусловленную сильной закрученностью воздушного потока. Под действием центробежной силы частицы порошка совершают дрейфовое движение в радиальном направлении и осаждаются на слизистой оболочке верхних дыхательных путей. При этом потери могут быть очень велики: так, частицы размером 5—10 мкм осаждаются полностью, а с размерами 3 мкм — приблизительно на 50%.

Отечественный ингалятор "Циклохалер" включает в себя сменную капсулу с порошком, дозатор, выполненный в виде подвижной пластины с дозирующей лункой, и диспергатор в виде прямоточного циклона с тангенциальным ходом воздушного потока, в основании которого имеется отверстие для ввода дозы порошка, а на выходе установлен пластинчатый раскручиватель воздушного потока. В процессе ингаляции воздушный поток поступает в циклон через тангенциальные сопла. Возникающее в циклоне вихревое течение воздуха через отверстие в основании проникает в дозирующую лунку. Частицы порошка увлекаются потоком в циклон, где происходит разрушение агрегатов и формирование респираторной фракции. Выходя из циклона, аэрозольный поток проходит через раскручиватель, где происходит резкое торможение вращательного движения потока и дополнительное диспергирование частиц в результате их инерционных столкновений с пластинами раскручивателя. Эффективность отечественной конструкции не уступает зарубежным образцам — в нижние отделы бронхиального дерева поступает не менее 50% от исходно ингалируемой дозы, причем дисперсность активного компонента лежит в пределах 1—10 мкм (не менее 90% по массе), а размер частиц наполнителя составляет 400 мкм, что обуславливает их осаждение в более верхних отделах дыхательной системы [10,28].

Сравнительными фармакологическими исследованиями предлагаемого препарата сальбена — лекарственной формы сальбутамола в капсулах в виде сухого порошка и лучших зарубежных образцов (вентодиск фирмы "Глаксо") установлено полное соответствие изученных образцов по специфической бронхолитической активности. Выявлено выраженное антианафилактическое действие лекарственной формы и показано, что разработанная лекарственная форма сальбутамола в виде сухого порошка с бензоатом натрия не отличается от английского сальбутамола в виде сухого порошка (вентодиск) по способности стимулировать β_2 -адренорецепторы бронхов [30].

При доклиническом токсикологическом исследовании сальбутамола в капсулах в виде сухого порошка с бензоатом натрия показано, что в терапевтических дозах отсутствует неблагоприятное воздействие на

функциональное состояние жизненно важных органов, в дозе, превышающей терапевтическую в 20 раз, также отсутствовали существенные функциональные отклонения [2].

Таким образом, разработанный препарат сальбен — лекарственная форма сальбутамола в капсулах в виде сухого порошка для ингаляций, по своим фармакологическим, токсикологическим характеристикам, а также качественным показателям не уступает лучшим зарубежным образцам [5].

3. Сальтос — пероральная лекарственная форма на основе сальбутамола и его производных.

Создание отечественного производства сальбутамола открыло перспективы как для поиска новых производных сальбутамола, так и для разработки эффективных и более современных лекарственных форм. Работы в этом направлении позволили создать новое оригинальное производное сальбутамола — селективный β_2 -агонист сальбутамол гемисукцинат, который представляет собой комплексно связанный аддукт сальбутамола с янтарной кислотой — 1 — (4-гидрокси-3-гидроксиметилфенил)-2-(трет-бутиламино)-этанол гемисукцинат, получивший название савентол [17].

Изучены особенности физико-химических и биологических свойств сальбутамола гемисукцината. Различными спектральными методами установлена структура этого соединения, показано, что дикарбоновая кислота прочно связана с двумя аминными фрагментами молекулы сальбутамола. В ИК-спектре в области валентных колебаний NH-групп отсутствуют характерные для аминогрупп полосы поглощения. В УФ-спектре имеется максимум поглощения при 276 нм, ЯМР-спектр имеет сложный мультиплет группы N-CH₂ в области 2,5—2,9 м.д., синглет метиленовых протонов янтарной кислоты при 2,27 м.д., синглет протонов трет-бутильной группы при 1,13 м.д. и др. [19,25].

Благодаря "каркасной" структуре это соединение образует прочные сольваты с различными органическими молекулами.

Т а б л и ц а 1

Концентрации сальбутамола гемисукцината и сальбутамола сульфата в крови кроликов после внутривенного введения субстанции в дозе 11,31 мг/кг

Время, ч	Концентрация, мкг/мл	
	сальбутамол гемисукцинат	сальбутамол сульфат
0,08	7,173±0,923	24,66±6,210
0,24	4,299±0,465	9,90±2,810
0,50	2,256±0,313	4,65±1,970
0,75	1,294±0,522	3,19±0,540
1,0	1,278±0,199	3,85±1,400
1,5	1,007±0,232	2,97±1,340
2,0	0,608±0,103	2,84±1,450
3,0	0,316±0,071	2,66±0,299
4,0	0,198±0,054	2,49±1,270

Таблица 2

Фармакокинетические параметры салбутамола гемисукцината (СГ) и салбутамола сульфата (СС) в крови кроликов после внутривенного введения субстанции в дозе 11,31 мг/кг (в пересчете на основание салбутамола)

Параметры, обозначение, размерность	Значение \pm S.E.	
	СС	СГ
Предэкспонента 1 А, мкг \cdot мл ⁻¹	7,5 \pm 1,24	36,4 \pm 3,5
Константа скорости распределения, ч ⁻¹	4,69 \pm 1,38	6,99 \pm 0,69
Предэкспонента 2 В, мкг \cdot мл ⁻¹	2,19 \pm 0,52	3,76 \pm 0,23
Константа скорости выделения, ч ⁻¹	0,622 \pm 0,6109	0,113 \pm 0,028
Период полураспределения T _{1/2} , ч	0,145 \pm 0,042	0,099 \pm 0,0098
Период полувыведения T _{1/2} , ч	1,11 \pm 0,19	6,14 \pm 1,59
Кажущаяся начальная концентрация С ₀ , мкг \cdot мл ⁻¹	9,84 \pm 1,42	40,1 \pm 3,6
Константа скорости перехода из центральной камеры в периферическую К ₁₂ , ч ⁻¹	1,94 \pm 0,79	5,36 \pm 0,53
Константа скорости перехода из периферической камеры в центральную К ₂₁ , ч ⁻¹	1,55 \pm 0,48	0,757 \pm 0,076
Константа элиминации К _{e1} , ч ⁻¹	1,92 \pm 0,27	1,04 \pm 0,22
Кажущийся объем распределения V ₁ , л кг ⁻¹	1,15 \pm 0,17	0,282 \pm 0,025
Клиренс общий С _{1т} , л кг ⁻¹ ч ⁻¹	2,208 \pm 0,046	0,293 \pm 0,03
Площадь под кривой АUC, мкг \cdot мл ⁻¹ \cdot ч	5,12 \pm 0,09	38,5 \pm 6,7

Изучение фармакокинетики и относительной биодоступности салбутамола гемисукцината проводили в сравнении с салбутамола сульфатом. Выбор последнего в качестве препарата сравнения объясняется тем, что салбутамола сульфат является высокоэффективным бронхолитическим средством и используется при сравнительном изучении бронхолитической активности новых препаратов [6].

Фармакокинетику и относительную биодоступность изучали на протяжении 4 часов после однократного внутривенного введения препарата в дозе 11,31 мг/кг (в пересчете на салбутамола-основание) кроликам породы "Шиншилла". Субстанцию препарата в изотоническом растворе хлорида натрия (физиологическом растворе) вводили в краевую вену уха кролика. Кровь отбирали из краевой вены другого уха через 5, 15, 30, 45 мин; 1,0; 1,5; 2,0; 3,0; 4,0 ч после введения препарата, центрифугировали и отбирали по 1 мл сыворотки крови. В одну из порций сыворотки крови, не содержащей препарата, — "нулевую" сыворотку вносили 50 мкл раствора салбутамола сульфата или салбутамола гемисукцината в концентрации 200 мкг/мл (в пересчете на основание салбутамола). Осаждали сывороточные белки. Препарат из супернатанта экстрагировали этилацетатом. Сухой остаток объединенного упаренного образца растворяли в метаноле и анализировали на жидкостном хроматографе. Полнота

экстракции составляла 75 \pm 5%. Анализ образцов экстрактов препаратов салбутамола из сыворотки крови кролика проводили на жидкостном хроматографе модели 1С-6А с использованием флуоресцентного монитора RF-535. Длина волн: возбуждения — 278 нм, эмиссии — 308 нм. В качестве подвижной фазы использовали смесь метанол — фосфатный буфер рН 7,5 в объемных соотношениях 2:3; скорость потока 1 мл/мин, время удерживания препарата 6,4 мин. Хроматограммы обрабатывались с использованием компьютерного интегратора.

Динамика изменения концентрации салбутамола сульфата и салбутамола гемисукцината приведены в табл.1.

Согласно полученным данным, изменения концентрации препаратов салбутамола в крови кроликов после внутривенного введения носит четко выраженный двухфазный характер и описывается биэкспоненциальным уравнением с использованием двучастевой фармакокинетической модели.

Фармакокинетические параметры приведены в табл.2. Из них видно, что период полураспределения салбутамола гемисукцината несколько меньше, чем для салбутамола сульфата: 0,0992 и 0,145 ч соответственно. В то же время кажущаяся начальная концентрация салбутамола гемисукцината значительно превышает С₀ салбутамола сульфата и составляет 40,1 мкг/мл, по сравнению с 9,84 мкг/мл для салбутамола сульфата. Обращает на себя внимание также более длительный период полувыведения салбутамола гемисукцината по сравнению с салбутамола сульфатом, который составляет соответственно 6,14 и 1,11 ч. Особенности фармакокинетического поведения салбутамола гемисукцината, а именно высокая кажущаяся начальная концентрация и длительное выведение препарата, обуславливают величину площади под кривой концентрация—время, которая намного выше для салбутамола гемисукцината, чем для салбутамола сульфата, и составляет 38,5 и 5,12 мкг \cdot мл⁻¹ \cdot ч соответственно. Совершенно закономерно, что для салбутамола гемисукцината характерен при этом низкий клиренс 0,239 л \cdot кг⁻¹ \cdot ч⁻¹, значительно меньший, чем для салбутамола сульфата — 2,208 л \cdot кг⁻¹ \cdot ч⁻¹. Исходя из сравнения площадей под фармакокинетическими кривыми, можно совершенно определенно говорить о большей биодоступности салбутамола гемисукцината.

В результате токсикологических исследований определены величины средне-смертельных доз препаратов: салбутамола гемисукцинат ЛД₅₀=288 мкг/кг, салбутамола сульфат ЛД₅₀=390 мкг/кг.

Проведенные сравнительные фармакокинетические исследования различных водорастворимых солей салбутамола свидетельствуют о том, что гемисукцинат превосходит по биодоступности субстанцию сравнения — сульфат салбутамола в 6—7 раз. Следует отметить также характерную для салбутамола гемисукцината более высокую начальную концентрацию в крови и более медленное выделение.

Доклинические и токсикологические исследования субстанции салбутамола гемисукцината свидетельствуют, что это малотоксичное вещество ЛД₅₀ при

внутрижелудочном введении белым мышам составляет 3500 мг/кг, для сальбутамола эта величина 2700 мг/кг. Острую токсичность сальбутамола гемисукцината изучали на рандомбредных белых мышах и рандомбредных белых крысах при однократном внутрижелудочном введении. Хроническая токсичность изучена в 3-месячном эксперименте на рандомбредных крысах обоего пола 2,5—3-месячного возраста при внутрижелудочном введении. Сальбутамола гемисукцинат в дозах, в 5—10 раз превышающих терапевтическую, не влиял на интегральные показатели и не вызывал у экспериментальных животных эффектов, характерных для β_2 -адреностимуляторов: тахикардию, аритмию, гипергликемию, гипокалиемию. В дозах сальбутамола гемисукцината, превышающих терапевтическую в 20 раз, отмечено некоторое кардиотропное действие, выражающееся в удлинении интервала PQ и QT и снижении зубца R₁ во всех подопытных группах. В этих же дозах сальбутамола гемисукцинат не вызывал аллергических, танатогенных и мутагенных эффектов [6,7].

При изучении специфической фармакологической активности сальбутамола гемисукцината получены следующие результаты: полное торможение бронхоспазма, вызванного гистамином и ацетилхолином, восстановление нормального дыхания животных при всех способах введения (внутривенном, внутритрахеальном и внутрибрюшинном). Контрольные животные (без введения сальбутамола гемисукцината) погибали в 100% случаев. Бронхорелаксирующий эффект носит дозозависимый характер, при внутрибрюшинном введении максимальный эффект получен в дозе 0,8 мкг/кг. Предварительное введение сальбутамола гемисукцината подавляет и анафилактический бронхоспазм, развитие которого не было отмечено в 100% случаев. По бронходилатирующей активности сальбутамола гемисукцинат не уступает лучшим зарубежным аналогам (сальбутамола сульфат "Глаксо", Великобритания; "Орион", Финляндия).

Фармакокинетические исследования свидетельствуют о более высокой биодоступности сальбутамола гемисукцината (практически в 6—7 раз) в сравнении с сальбутамола гемисульфатом [24].

Таким образом, новое производное сальбутамола — сальбутамола гемисукцинат является высокоэффективным бронходилататором, малотоксичным веществом, перспективным для разработки на его основе разнообразных лекарственных форм.

Одной из важнейших проблем современной медицины является введение лекарственных препаратов в организм в заданных количествах и с регулируемой скоростью. Особенно остро эта проблема стоит при лечении и профилактике целого ряда хронических заболеваний, в том числе бронхиальной астмы [23].

Разработаны основные принципы создания пероральных лекарственных форм с контролируемой скоростью высвобождения лекарственного препарата на основе так называемых осмотических терапевтических систем.

Эти системы позволяют сочетать все основные функции, необходимые для контролируемого высвобождения лекарственного препарата. Основными па-

раметрами таких лекарственных форм является безопасность применения, простота изготовления, возможность широкого сочетания вспомогательных и лекарственных веществ для обеспечения заданной скорости и количества лекарственного препарата, продолжительность действия.

Механизм выделения лекарственного препарата из таких лекарственных форм заключается в следующем: ядро лекарственной формы, в состав которого входит осмотически активный компонент, покрыто оболочкой, проницаемой для воды и не проницаемой для лекарственного вещества. При помещении лекарственной формы в среду действия вода диффундирует внутрь оболочки, материал ядра растворяется и через отверстие в мембране выходит наружу. Скорость выделения лекарственного препарата можно задавать в широких пределах: от нг/час до мг/час. Это может быть осуществлено как изменением водопроницаемости пленочного покрытия, так и технологическими приемами при получении ядра лекарственной формы.

Была разработана математическая модель, позволяющая оптимизировать высвобождение лекарственных препаратов с учетом диффузионного транспорта воды через полимерную мембрану, релаксационных процессов на границе раздела полимер-растворитель, кинетики растворения лекарственного вещества и осмотически активного агента, конвективного высвобождения лекарственного препарата.

С учетом математического моделирования и целого ряда экспериментальных исследований был предложен состав лекарственной формы с сальбутамолом гемисукцинатом (получившей название Сальтос) и определены физико-химические параметры полимерной оболочки для лекарственной формы [8].

Краткая характеристика разработанной лекарственной формы

Таблетки с контролируемой скоростью высвобождения, содержащие 6 мг сальбутамола гемисукцината в пероральной лекарственной форме, работающей по осмотическому принципу.

Лекарственная форма представляет собой лекарственное ядро, покрытое полупроницаемой полимерной оболочкой, в которой имеется калиброванное отверстие. Высвобождение лекарственного вещества осуществляется следующим образом: вода проникает внутрь лекарственной формы через полупроницаемую мембрану со скоростью, зависящей от особенностей структуры мембраны, и растворяет содержимое ядра. Насыщенный раствор под действием осмотического давления выбрасывается наружу. Объем растворителя, поступающего через мембрану, равен объему выбрасываемого через отверстие раствора. Скорость высвобождения лекарственного препарата поддерживается на заданном уровне практически до момента полного расходования осмотически активного агента.

Программируемая скорость высвобождения

Лекарственная форма предназначена для высвобождения сальбутамола гемисукцината с переменной

скоростью. При этом наблюдается два импульса: первый на 1—3-м часу (высвобождается 2 мг), второй на 8—10-м часу (высвобождается 2 мг). Между этими импульсами скорость высвобождения поддерживается на постоянном уровне (высвобождается 2 мг). Такой профиль высвобождения предназначен для того, чтобы быстро достичь терапевтического уровня лекарственного препарата в плазме крови, поддерживать его на достаточном уровне в течение 8 часов и затем увеличить содержание сальбутамола гемисукцината в плазме с целью предупреждения ночных и утренних приступов астмы.

Воспроизводимость скорости высвобождения

При исследовании *in vitro* у лекарственной формы имеется некоторая вариабельность, но она мала и не может вызвать заметное изменение в уровне лекарства в плазме крови.

Влияние pH на скорость высвобождения

Скорость высвобождения сальбутамола гемисукцината не зависит от pH желудочно-кишечного тракта.

Время начала высвобождения сальбутамола гемисукцината

При использовании лекарственной формы практически отсутствует период индукции, т.е. сальбутамол гемисукцинат начинает высвобождаться сразу как лекарственная форма попадает в желудок. Это достигается модификацией полимерной оболочки.

Возможность изменять скорость высвобождения

Состав лекарственной формы подобран таким образом, что, изменяя соотношение лекарственного препарата и осмотически активного агента, можно в широких пределах изменять скорость и кинетические закономерности высвобождения сальбутамола гемисукцината.

Все представленные характеристики подтверждены большим объемом доклинических и клинических испытаний, проведенных в ведущих пульмонологических центрах РФ.

Сравнительное фармакологическое исследование таблеток Сальтос с зарубежным аналогом Волмакс ("Глаксо" Великобритания), проведенное на моделях гистаминового и ацетилхолинового бронхоспазма у морских свинок, показало, что Сальтос не уступает по бронхолитической активности препарату Волмакс. Изучение общетоксического действия таблеток Сальтос проведено на собаках Бигль 1—2 летнего возраста в 3-месячном хроническом эксперименте. Препарат вводили перорально ежедневно в разовой дозе 0,5—2,5 мг/кг. Сальтос не оказал влияния на интегральные показатели, поведение животных, выделительную, поглотительную, углеводную, липидную функцию печени, состояние нервной системы, секреторную функцию почек, минеральный обмен. Отмечено незначительное кардиотропное действие, аналогичное эффекту, отмеченному у крыс при изучении субстанции при 20-

кратном увеличении дозы по сравнению с терапевтической.

Клиническая эффективность сальтоса изучена в сравнении с зарубежным аналогом-волмаксом. Двойное перекрестное исследование показало, что сальтос по клинической эффективности у лиц с бронхиальной астмой не уступает волмаксу [27]. Побочные эффекты при длительном курсовом применении не выходят за рамки для этой группы лекарственных средств (тремор, умеренная тахикардия, головная боль). При этом следует указать, что частота развития побочных эффектов, по нашим данным, у сальтоса ниже (33%), чем у волмакса — 50% [26,29]. В настоящее время сальтос и сальбен с успехом используются для лечения больных бронхиальной астмой в клиниках Екатеринбург, Самара, Краснодар, Саратова и Нижнего Новгорода.

Таким образом, на основе сальбутамола и его производных имеются различные отечественные лекарственные формы, обладающие высокой бронхолитической активностью и не уступающие по клинической эффективности лучшим зарубежным образцам. Широкое внедрение отечественных препаратов в клиническую практику позволит значительно снизить стоимость лечения и повысить качество жизни больных с бронхообструктивными заболеваниями легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабарсков Е.В., Казначеев В.А., Лохмачев А.В. Ингалятор порошков лекарственных средств. Пат.38792 РФ.
2. Булычева Н.А., Шарина Н.Е., Андрущишина Т.Б., Ольбинская Л.И. Сравнительная оценка эффективности, переносимости и кардиогемодинамических эффектов сальбена и сальбутамола // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й: Тезисы.— М., 1995.— № 671.
3. Зуева Э.Ф., Скачилова С.Я., Чучалин А.Г. и др. Новые лекарственные составы для ингаляции на основе сальбутамола и будесонида // Там же.— № 750.
4. Зуева Э.Ф., Скачилова С.Я., Гирева Н.Н., Чучалин А.Г., Смирнов Л.Д., Буров Ю.В. Новые экологически безопасные лекарственные формы антиастматических средств для ингаляции // Там же.— № 673.
5. Кисляк Л.В., Соколов А.С., Засеева О.В. Клиническая эффективность сальбена у больных бронхиальной астмой // Там же.— № 676.
6. Кузьмина С.Ю., Мирошниченко И.И., Скачилова С.Я. и др. Фармакокинетика лекарственных форм савентола у кроликов // Там же.— № 680.
7. Митрохин Н.М., Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф. Сравнительное изучение бета-2-адреносимпатической активности производных сальбутамола // Российская науч. конф. "Создание лекарственных средств": Тезисы докладов.— Купавна, 1992.— С.134.
8. Павлов В.М., Шилохвост В.П., Скачилова С.Я., Кисляк Л.В. Сальтос. Бета-2-агонист для лечения и профилактики бронхиальной астмы // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й: Тезисы.— М., 1994.— № 757.
9. Петругова Н.П., Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф. Лекарственные формы сальбутамола // Сальбутамол / Под ред. А.Г.Чучалина, И.Хамида.— М.: Фарммединфо, 1992.— С.98—117.
10. Петругова Н.П., Бабарсков Е.В., Гирева Н.Н., Чучалин А.Г., Юрченко Н.И., Скачилова С.Я. Новый ингалятор сухих порошков лекарственных средств // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й: Тезисы.— М., 1995.— № 682.
11. Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф., Петругова Н.П., Смирнов Л.Д. и др. Способ выделения сальбутамола: Пат. 1697383 РФ.
12. Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф., Петругова Н.П., Смирнов Л.Д. Сальбутамол и его производные, синтез и свойства // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й:

- Тезисы докладов.— Киев, 1990.— № 714.
13. Скачилова С.Я., Чучалин А.Г., Зуева Э.Ф., Муравская И.Д., Буров Ю.В. Фениламиноэтанолы — эффективные противоастматические средства: Обзор.— М., 1990. (Обзор. информ. "Лекарственные средства, экономика, технология и перспективы получения". ВНИИ СЭНТИ. 1990.— Вып.9.)
 14. Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф., Петругова Н.П. и др. Создание лекарственных форм на основе сальбутамола // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 2-й: Тезисы докладов.— Челябинск, 1991.— № 256.
 15. Скачилова С.Я., Засеева О.В. и др. Сравнительная оценка кардиотоксического действия отечественного бета-2-агониста сальбутамола и зарубежных аналогов // Там же.— № 455.
 16. Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф. Создание отечественного сальбутамола — селективного бета-2-симпатомиметика // Там же.— № 455.
 17. Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф., Петругова Н.П. и др. Савентол — новый бета-2-агонист // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 3-й: Тезисы докладов.— СПб., 1992 — С.726.
 18. Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф., Гирева Н.Н. и др. Ингаляционные составы для лечения бронхиальной астмы: Пат. 5066173 РФ.
 19. Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф., Чучалин А.Г., Павлов В.М., Петругова Н.П., Кисляк Л.В. Способы пролонгации бронхолитического действия бета-2-адреномиметиков на примере сальбутамола. // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й: Тезисы.— М., 1994.— № 764.
 20. Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф., Петругова Н.П. Тенденции в создании лекарственных форм бета-2-агонистов. // Бюл. Всероссийск. науч. центра биологически активных веществ.— 1994.— № 1.— С.52—71.
 21. Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф., Гирева Н.Н., Смирнов Л.Д., Буров Ю.В., Чучалин А.Г. Новые экологически безопасные лекарственные формы антиастматических средств для ингаляций // Международная науч. конф. "Актуальные проблемы экологической хронобиологии и хрономедицины": Тезисы докладов.— Екатеринбург, 1994.— С.172—173.
 22. Скачилова С.Я., Чучалин А.Г., Зуева Э.Ф., Буров Ю.В., Павлов В.М. Современные лекарственные формы β_2 -агонистов для фармакотерапии бронхиальной астмы // Российский национальный конгресс "Человек и лекарство", 2-й: Тезисы докладов.— М., 1995.— № 19.
 23. Скачилова С.Я., Чучалин А.Г., Зуева Э.Ф. и др. Новые направления в создании пролонгированных бета-2-агонистов // Там же.— № 684.
 24. Титова Е.В., Цой А.Н., Мирошниченко И.И. Клиническая фармакокинетика сальтоса // Там же.— № 687.
 25. 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.: Фарммединфо, 1992.— С.66—76.
 26. Чучалин А.Г., Скачилова С.Я., Павлов В.М., Дюкарева Л.В. Новый пролонгированный бета-2-агонист в лечении бронхиальной астмы // Там же.— № 471.
 27. Чучалин А.Г., Дюкарева Л.В., Зайцева Т.М., Соколов А.С., Скачилова С.Я. Бронхолитическая активность и фармакокинетика нового пролонгированного бета-2-агониста у больных бронхиальной астмой // Пульмонология.— 1992.— № 3.— С.59—69.
 28. Чучалин А.Г., Бабарсков Е.В., Оленев В.И., Зезин С.Б., Коркина Л.Г., Казначеев В.А., Лохмачев А.В. Ингалятор для введения лекарственных средств в виде порошка: Пат.2002467 РФ.
 29. Цой А.Н., Титова Е.В., Дуранде Т.О. Эффективность и безопасность сальтоса при курсовом применении // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й: Тезисы.— М., 1994.— № 769.
 30. Шор О.А., Цой А.Н. Изучение дозозависимого эффекта новой лекарственной формы сальбутамола — сальбена, отечественного производства // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й: Тезисы.— М., 1995.— № 691.

Поступила 23.06.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.24-008.444-07

С.Л.Бабак, А.М.Белов, С.В.Стеблецов, Р.А.Григорьянц

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА АПНОЭ СНА

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

CLINICAL ASPECTS OF SLEEP APNOE SYNDROME

S.L.Babak, A.M.Belov, S.V.Stebletsov, R.A.Grigoriants

Summary

Sleep apnoe syndrome (SAS) is wide-spread pathology (2—4%) which may jeopardise patients life (sudden night death), there is a strong male predominance in SAS, mean age is 30—55 years (68%). The main markers of SAS are excess weight, especially considerable obesity (more than 120% of ideal weight); increased neck circumference — in male more than 43 cm, in female more than 40 cm; systemic arterial hypertension; nasopharyngeal obstruction; pulmonary hypertension; cor pulmonale. The main symptoms of SAS are chronic loud snoring (94%); interrupting of breathing during sleep (54%); excessive daytime sleepiness (especially in transport drivers) (78%); transport and industrial accidents due to hypersomnolence and excessive daytime tiredness (40%); individual character's changes (48%); morning headaches (36%); sexual dysfunctions (42%). In spite of its wide-spreading, practical doctors recognises the SAS only in 2 cases from 10. There are three main reasons for underdiagnosing SAS. 1) Poor readines of practical doctors to recognise the main markers and symptoms of SAS. 2) The most reliable method of diagnosing SAS is polysomnography, but today these techniques are available only in nonnumerous sleep laboratories. 3) The patients are not aware that chronic loud snoring with sleep apnoes