

Применение метилксантинов в современной пульмонологической практике

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) – одна из наиболее актуальных проблем здравоохранения во всем мире. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) это заболевание занимает седьмое место среди причин смерти и потери трудоспособности. Своевременная диагностика и лечение этой патологии позволяют снизить затраты на медицинское обеспечение в будущем, а также значительно повысить качество жизни пациента.

ХОЗЛ – прогрессирующее заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока, которое может быть полностью или частично необратимым. Обструкция дыхательных путей у больных ХОЗЛ обусловлена усиленным воспалительным ответом на хроническое воздействие табачного дыма, пыли и других аэрополлютантов. Основным международным документом, регламентирующим диагностику и лечение ХОЗЛ, является руководство GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная инициатива по ХОЗЛ, 2013). Отметим, что этот документ был составлен на основании данных доказательной медицины. В прошлом году в Украине был принят согласительный документ под названием «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Хронічне обструктивне захворювання легень» (№ 555 от 27.06.2013 г.). Рекомендации были составлены с позиции доказательной медицины и соответствуют основным положениям GOLD.

Согласно вышеперечисленным документам предположить диагноз ХОЗЛ следует у каждого пациента с жалобами на одышку, кашель с выделением мокроты и наличием факторов риска. В первую очередь необходимо обратить внимание на лиц, которые имеют стаж курения более 10 пачко-лет. Спирометрию следует проводить после применения адекватной дозы короткодействующего бронхолитика.

Постбронходилатационное соотношение объем форсированного выдоха за первую секунду/форсированная жизненная емкость легких (ОФВ₁/ФЖЕЛ) <0,7 подтверждает наличие у пациента ограничения воздушного потока. Согласно руководству GOLD (2013) тяжесть бронхообструкции определяют по значению постбронходилатационного ОФВ₁ (табл.).

Таблица. Тяжесть бронхообструкции согласно GOLD (2013)

GOLD I	ОФВ ₁ ≥80% от должного
GOLD II	ОФВ ₁ 50-80% от должного
GOLD III	ОФВ ₁ 30-50% от должного
GOLD IV	ОФВ ₁ <30% от должного

Целью терапии больных со стабильным ХОЗЛ является снижение выраженности симптомов заболевания и повышение толерантности к физическим нагрузкам. Предупреждение прогрессирования заболевания, профилактика и лечение обострений, а также снижение смертности вследствие ХОЗЛ – основные задачи терапии таких пациентов. Также у многих больных отмечают сопутствующие заболевания,

которые необходимо лечить в соответствии с существующими протоколами.

Отметим, что кроме назначения лекарственных препаратов терапевт должен помнить о необходимости прекращения курения и достаточной физической активности у этой группы пациентов. Проведение адекватной фармакотерапии способствует снижению выраженности симптомов ХОЗЛ, частоты и тяжести обострений, а также повышению толерантности к физическим нагрузкам.

Применение бронходилататоров – основа симптоматического лечения ХОЗЛ. На сегодняшний день в клинической практике используют β₂-агонисты, холинолитики, метилксантины или комбинацию этих препаратов. Назначение длительнодействующих ингаляционных бронхолитиков более предпочтительно, чем короткодействующих, поскольку позволяет эффективнее влиять на симптомы заболевания. Также установлено, что применение бронходилататоров длительного действия ассоциируется со снижением частоты обострений и связанных с ними госпитализаций. Комбинированная терапия, то есть использование бронходилататоров разных фармакологических групп, повышает эффективность лечения, а также позволяет снизить риск развития побочных эффектов препаратов в сравнении с назначением одного бронхолитика, но в более высокой дозе.

Метилксантины применяются в течение многих десятилетий, но ввиду узкого терапевтического окна и возможности лекарственного взаимодействия существуют некоторые ограничения в их назначении. В реальной медицинской практике метилксантины используют в качестве дополнения к ингаляционным бронхолитикам при неэффективности препаратов выбора или тяжелом течении заболевания. В некоторых случаях при отсутствии приверженности к терапии ингаляционными формами бронхолитиков также назначают метилксантины. В работе Evans и соавт. (1997) было высказано предположение о том, что высокие дозы ингаляционных стероидов у пациентов с бронхообструктивным заболеванием можно заменить меньшей дозой глюкокортикоидов в сочетании с низкой дозой препарата из группы метилксантинов [1].

Теofilлин (1,3-диметилксантин) – один из ранних представителей метилксантинов (более известен под торговым названием эуфиллин), который очень широко использовался как при амбулаторном режиме лечения, так и при стационарном.

Теofilлин имеет узкое терапевтическое окно, и такие побочные эффекты, как тошнота, рвота, головная боль, нарушение сердечного ритма и судороги, наблюдаются при концентрации теofilлина в плазме крови выше 20 мкг/мл, тогда как бронходилатирующий эффект теofilлина проявляется при концентрации 5-20 мкг/мл.

Следовательно, применение этого препарата требует постоянного контроля его концентрации в плазме крови. Позже появилась пролонгированная форма теofilлина с замедленным высвобождением действующего вещества, что позволило уменьшить количество побочных эффектов.

С.Н. Wang и соавт. (2010) выполнили метаанализ с целью установить эффективность и безопасность теofilлина при пероральном приеме в сравнении с таковыми плацебо у пациентов со стабильным ХОЗЛ. Критериям включения соответствовали 34 рандомизированных контролируемых исследования с участием 2087 пациентов. Согласно результатам этого метаанализа прием теofilлина ассоциируется с повышением ОФВ₁ (взвешенная разность средних (ВРС) 0,09 л; 95% доверительный интервал 0,09-0,09), ФЖЕЛ (ВРС 0,14 л; 95% ДИ 0,13-0,14) и пиковой скорости выдоха (ВРС 17,0 л/мин; 95% ДИ 6,9-27,2). Также в группе теofilлина было отмечено улучшение результатов теста шестиминутной ходьбы (ВРС 38,89 м; 95% ДИ 21,55-56,22). Однако в то же время в группе теofilлина риск побочных эффектов был значительно выше (относительный риск 2,54; 95% ДИ 1,37-4,70). Все результаты были статистически значимыми.

Согласно результатам многих исследований, помимо улучшения внешней функции легких, применение теofilлина ассоциируется с высокой частотой развития побочных эффектов, что ограничивает использование этого препарата в клинической практике. Развитие побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой и центральной нервной системы обусловлено тем, что теofilлин является антагонистом аденозиновых А₁, А₂, А_{2a} и А_{2b} рецепторов.

Альтернативой теofilлину в современной медицинской практике является доксофиллин 7-(1,3 диоксолан-2-илметил) – новый представитель группы ксантинов, который отличается от теofilлина наличием диоксолановой группы в седьмой позиции. Как и у теofilлина, действие доксофиллина обусловлено ингибированием энзима фосфодиэстеразы, но при этом доксофиллин имеет низкую аффинность к рецепторам аденозина А₁ и А₂, что ассоциируется с лучшим профилем безопасности. Ингибирование фосфодиэстеразы сопровождается повышением внутриклеточного цАМФ. Накопление в клетках цАМФ ингибирует соединение миозина с актином, что снижает сократительную активность гладких мышц и вызывает бронходилатацию.

По данным D. Shukla и соавт. (2009), в отличие от теofilлина доксофиллин не является блокатором кальциевых каналов и не влияет на транспорт ионов кальция, что, вероятно, и обуславливает снижение частоты побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Более того, доксофиллин не влияет на ритм сна,

секрецию желудочного сока, частоту и ритм сердечных сокращений [2].

Faiz Akram и соавт. (2012) провели исследование, в котором сравнивали эффективность и безопасность теofilлина пролонгированного высвобождения с таковыми доксофиллина. 154 пациента были рандомизированы в группу приема теofilлина (400 мг 1 раз в сутки) или доксофиллина (400 мг 2 раза в сутки) перорально. Эффективность исследуемых препаратов оценивали по данным спирометрии, которую выполняли перед началом исследования, на 7-й и 21-й дни наблюдения. Через 7 и 21 день у пациентов обеих групп отмечалось значительное улучшение внешней функции легких согласно данным спирометрии, а также уменьшение симптомов бронхообструкции. Такие побочные эффекты, как тошнота, рвота, боль в животе, головная боль, регистрировали с одинаковой частотой в обеих группах. Однако на фоне применения теofilлина чаще развивалась инсомния и отмечалось более значительное повышение частоты сердечных сокращений (p<0,05) [3].

Терапевтическую эффективность и переносимость доксофиллина в сравнении с таковыми теofilлина медленно высвобождения также изучали С.К. Santra и соавт. (2008). 75 пациентов с ХОЗЛ были рандомизированы в одну из двух групп и спустя неделю отмычного периода принимали доксофиллин по 400 мг 2 раза в сутки или теofilлин медленно высвобождения по 400 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель. У пациентов обеих групп наблюдалось значительное улучшение показателей спирометрии, а также снижение частоты применения сальбутамола. Вместе с тем в группе доксофиллина было отмечено 8 случаев развития побочных эффектов, тогда как в группе теofilлина этот показатель составил 25 [4].

Таким образом, применение теofilлина ассоциируется с большим количеством побочных эффектов и низкой приверженностью к лечению. Более того, узкий терапевтический индекс требует проведения рутинного мониторинга уровня препарата в крови. Доксофиллин (Аэрофиллин, «ЭйБиСи Фармасьютикс АТ», Италия) – новый метилксантин, который обладает сопоставимой эффективностью, но при этом вызывает меньшее количество побочных эффектов и требует контроля концентрации препарата в плазме крови только у пациентов с печеночной недостаточностью [5].

Литература

- Evans D.J., Taylor D.A., Zetterstrom O. et al. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. N Engl J Med. 1997 Nov 13; 337(20): 1412-8.
- Shukla D., Chakraborty S., Singh S., Mishra B. Doxofylline: a promising methylxanthine derivative for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Expert Opin Pharmacother. 2009 Oct; 10(14): 2343-56.
- Faiz Akram, Mohammad Nasiruddin, Zuber Ahmad, Rahat Ali Khan Doxofylline and Theophylline: A Comparative Clinical Study J Clin Diagn Res. Dec 2012; 6 (10): 1681-1684.
- Santra C.K. Treatment of moderate chronic obstructive pulmonary disease (stable) with doxofylline compared with slow release theophylline – a multicentre trial. J Indian Med Assoc. 2008 Dec; 106(12): 791-2, 794.
- Sankar J., Lodha R., Kabra S.K. Doxofylline: The next generation methylxanthine. Indian J Pediatr. 2008 Mar; 75 (3): 251-4.

Подготовила Елена Молчанова

