

Аерофілін® — бронходилататор нового покоління з поліпшеним профілем безпеки і вираженими протизапальними властивостями

Синдром бронхіальної обструкції (СБО) – це об'єднаний спільним патогенезом комплекс симптомів, результом яких є порушення прохідності дихальних шляхів (ДШ). Указаний симптомокомплекс характерний як для гострої (гострий бронхіт, ГБ), так і для хронічної респіраторної патології, зокрема хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та бронхіальної астми (БА).

Згідно з даними, які висвітлюють глобальний вплив респіраторних захворювань за 2017 рік «велику п'ятірку» респіраторних захворювань, які є найчастішими причинами втрати працездатності та смертності, очолюють саме ХОЗЛ, БА та гострі захворювання ДШ. За оцінками, 65 млн світової популяції страждають від ХОЗЛ, а майже 3 млн помирає щороку внаслідок цієї хвороби, що робить ХОЗЛ третьою провідною причиною смерті у всьому світі. Загальне число хворих на БА складає приблизно 334 млн осіб, причому лівова частка пацієнтів представлена педіатричною популяцією. Поширеність БА в дітей становить 14% і продовжує зростати [1].

Виникнення СБО, особливо за умови його несвоечасної або неадекватної терапії, негативно впливає на клінічний перебіг та прогноз захворювання, які призводять до його розвитку. Ось чому питання належної діагностики та лікування СБО продовжує залишатись актуальним.

Основними складовими механізмами патогенезу, спільними для СБО будь-якої етіології, є [2-4]:

- дискринія, унаслідок якої відбувається накопичення надмірної кількості бронхіального секрету зі змінними реологічними властивостями;
- запалення, яке супроводжується набряком слизової ДШ;
- бронхоспазм, який виникає в результаті впливу на гладку мускулатуру бронхів низки прозапальних медіаторів: гістаміну, брадикініну, тромбоксану та лейкотрієнів.

Зазначені механізми так чи інакше присутні при будь-якому гострому респіраторному захворюванні, та можуть призвести до «транзитної» (факультативної) бронхообструкції. При ХОЗЛ та БА, у основі якої лежить стійке запалення, обструкція є стійкою, з різним ступенем варіабельності.

Згідно з глобальними рекомендаціями основою лікування бронхообструкції вважається інгаляційна терапія. З одного боку, перевагами цієї форми препаратів є низька терапевтична доза, локальність дії та швидкість розвитку лікувального ефекту. У результаті, за умови правильного використання, мінімізують системне всмоктування препаратів, що знижує ризик розвитку побічних реакцій та позитивно впливає на співвідношення «користь-ризик». З другого боку, усі ці переваги втрачаються за відсутності прихильності до лікування. Психологічне несприйняття пацієнтом інгалятора, доволі висока вартість препарату та нерозуміння способу використання та важливості лікування призводять до низького комплаєнсу, особливо в пацієнтів із легкими та помірними симптомами БА та ХОЗЛ.

Так, у дослідженні Rifaat та співавт. було показано, що лише 21% хворих на БА, які не були належним чином інформовані щодо свого захворювання, дотримувалися призначеної інгаляційної терапії (β_2 -агоніст короткої дії + інгаляційний глюкокортикоїд). Але після навчання цей показник зріс до 60,25% у пацієнтів, які отримували комбінацію вказаних засобів в одному флаконі, і до 34,5% у хворих, які ці самі засоби отримували в двох окремих інгаляторах [5]. Проте навіть розуміння можливих наслідків не забезпечувало 100% комплаєнс. З огляду на це, важливо мати ефективну й безпечну альтернативу інгаляційним бронходилататорам, представлену більш зручною та зрозумілою для пацієнтів пероральною формою препарату.

Сьогодні в Україні фармацевтичний ринок пропонує доволі багато препаратів для усунення бронхіальної обструкції. Представляємо деякі з них.

Сальбутамол у комбінації з муколітиком

Сальбутамол – це β_2 -агоніст короткої дії. Його молекула не проникає всередину клітини, а взаємодіє з рецептором на її мембрані. Це призводить до активації вбудованого в мембрану ферменту аденілатциклази, яка каталізує перетворення [аденозинтрифосфату] АТФ у [циклічний аденозинмонофосфат] цАМФ – «вторинний месенджер», чия концентрація визначає тону гладком'язових клітин. Підвищення концентрації цАМФ запускає каскад реакцій, які сприяють розслабленню гладкої мускулатури.

Згідно з результатами Кокранівського огляду, опублікованого в 2015 р., немає доказів того, що використання системних (пероральних) β_2 -агоністів (сальбутамолу) має переваги при лікуванні ГБ як у дітей, так і в дорослих. Водночас є

висока вірогідність розвитку побічних реакцій: хиткості при ходьбі, тремору, нервозності (ВР 7,94; 95% ДІ 1,17-53,94) [6].

Сумніви щодо належного співвідношення ефективності та безпеки знайшли відбиток у низці європейських та міжнародних рекомендацій, зокрема в Глобальній ініціативі з лікування бронхіальної астми (GINA 2014) [7].

Монтелукаст

Монтелукаст – селективний антагоніст цистеїніл-лейкотрієнового рецептора CysLT₁. Цистеїніл-лейкотрієни (LTC₄, LTD₄, LTE₄) – це продукти метаболізму арахідонової кислоти, які виділяються з різних клітин, у тому числі тучних та еозинофілів. Вони зв'язуються з цистеїніл-лейкотрієновими рецепторами (CysLT), локалізованими в респіраторних шляхах людини. Зв'язування цистеїніл-лейкотрієнів із лейкотрієновими рецепторами напругу корелює з патофізіологічними механізмами виникнення астми, включаючи набряк ДШ, скорочення гладких м'язів та порушення клітинної активності, асоційованої із запальним процесом. Монтелукаст має високу спорідненість і селективність до рецептора CysLT₁, не зв'язуючися при цьому з простаноїдними, холінергічними або β -адренергічними рецепторами [8]. Препарат має вагомий доказову базу щодо ефективності та безпеки в лікуванні БА та алергічного риніту, але дані щодо його користі в терапії ГБ чи ХОЗЛ на сьогодні відсутні [9,10].

Фенспіриг

Оригінальний фенспіриг був представлений в Україні під торговою назвою Ереспал. Препарат було відкликано з ринку після отримання результатів доклінічних досліджень, які давали підстави припустити, що діюча речовина здатна подовжувати інтервал QT і таким чином стати причиною виникнення загрозливих життю поліморфних шлуночкових тахікардій [11].

Теофілін

Теофілін зменшує бронхообструкцію шляхом стимуляції розслаблення гладкої мускулатури і пригнічення реактивності ДШ на подразники. Препарат належить до ксантинів 1-го покоління, основними субстратами його фармакодинамічного впливу є фосфодіестераза (ФДЕ) та аденозинові рецептори. Бронходилатація опосередковується пригніченням двох ізоферментів ФДЕ: ФДЕ_{III} і, меншою мірою, ФДЕ_{IV}. Негативним наслідком інгібування ФДЕ_{III} є розвиток небажаних реакцій, наприклад гіпотонії, тахікардії, головного болю та блювання, а антагонізм рецепторів аденозину може спричинити порушення кровопостачання мозку [12]. У Глобальній ініціативі з лікування бронхіальної астми GINA 2019 наголошується на тому, що теофілін не має використовуватися рутинно в лікуванні БА через слабку ефективність, а також не рекомендується для контролю симптомів астми в дітей [13].

Доксофілін

Доксофілін – це єдиний представник нового покоління ксантинів із поліпшеним профілем безпеки та яскраво вираженими протизапальними властивостями. Завдяки додаванню в молекулу діоксоланової групи доксофілін позбавлений спорідненості до більшості аденозинових рецепторів, окрім A_{2A}, а також високоселективно блокує тільки один тип ФДЕ – ФДЕ_{2A1}. Ця особливість унеможливує виникнення таких характерних для теофіліну негативних реакцій, як серцебиття, порушення ритму, тахіаритмії, безсоння, підвищення секреції соляної кислоти та гіпотензія [14].

Механізм протизапальної дії доксофіліну пов'язаний із депресією фактору активації тромбоцитів (PAF), тромбоксану A₂ (TXA₂), LTC₄ і антигістамінною активністю, а також зі зменшенням міграції нейтрофілів, пригніченням лімфоцитів, нейтрофілів та активації моноцитів [14].

Ще одним позитивним фармакодинамічним ефектом доксофіліну є його потенційний вплив на протизапальну активність глюкокортикостероїдів. У доклінічних дослідженнях було виявлено, що протизапальний ефект низької дози дексаметазону в присутності низької дози доксофіліну посилювався вдвітьє [16].

З фармакокінетичної точки зору доксофілін відрізняється від теофіліну ще й тим, що не впливає на ферменти цитохрому CYP1A2, CYP2E1 і CYP3A4 і тому не взаємодіє з препаратами, що метаболізуються в печінці за їх участю [17].

Молекула доксофіліну вперше була синтезована італійською фармацевтичною компанією ABC farmaceutici, а оригінальний препарат доксофіліну представлений на ринку України під назвою Аерофілін®.

Ефективність і безпека цього препарату в пацієнтів різних вікових груп підтверджені в ході численних контрольованих клінічних досліджень.

Так, у рандомізованому клінічному дослідженні Rajanandh та співавт. взяли участь понад 100 пацієнтів (віком від 46 до 62 років) із легкою і середньою БА. Хворих було рандомізовано в 2 групи. Протягом 120 днів 1-ша група отримувала інгаляційний будесонід у комбінації з монтелукастом, 2-га – інгаляційний будесонід у комбінації з доксофіліном. Результати досліджень щодо клінічної та лабораторної ефективності й безпеки виявилися порівнюваними в обох групах [18].

У багатоцентрових подвійних сліпих плацебо-контрольованих рандомізованих дослідженнях DOROTHEO I і DOROTHEO II, проведених на базі 37 клінічних центрів у США, оцінювалась ефективність доксофіліну в порівнянні з теофіліном і плацебо. У кожному з досліджень був тижневий період, протягом якого суб'єкт приймав плацебо, після чого проводилися 12-тижневий період лікування та однотижнева сліпа фаза виведення плацебо. У DOROTHEO I всі пацієнти були рандомізовані 1:1:1 для отримання 200 мг доксофіліну, 400 мг доксофіліну, 250 мг теофіліну і плацебо. У DOROTHEO II пацієнти були рандомізовані 1:1:1 для отримання 400 мг доксофіліну, 250 мг теофіліну і плацебо. Усі препарати приймалися перорально 3 рази на день протягом усіх фаз дослідження.

Результати досліджень показали, що доксофілін у дозі 400 мг достовірно (p>0,05) не підвищував ризик виникнення небажаних явищ у порівнянні з плацебо. Навпаки, у пацієнтів, які отримували терапію теофіліном у дозі 250 мг, ризик побічних ефектів був значно вище в порівнянні з плацебо (p<0,05). Це дозволило авторам дослідження зробити висновок, що доксофілін є перспективною альтернативою теофіліну і при цьому має поліпшений профіль «ефективність/безпека» в лікуванні пацієнтів із БА.

У ще одному масштабному порівняльному метааналізі, опублікованому в тому ж році, порівнювали терапевтичний ефект теофіліну та препарату Аерофілін®. Було проаналізовано 14 клінічних досліджень (n=998). Оцінка ефективності та безпеки (ризик виникнення побічних явищ) проводилася за допомогою аналізу поверхні під кривою сукупного ранжирування (SUCRA) (зміна ОФВ₁ від вихідних показників). Було виявлено, що доксофілін перевищує амінофілін (порівнянна ефективність і достовірно кращий профіль безпеки), баміфілін (достовірно вища ефективність і порівняний профіль безпеки) та теофілін (порівнянна ефективність і достовірно кращий профіль безпеки). З огляду на загальний профіль ефективності/безпеки досліджуваних препаратів, науковці дійшли висновку, що доксофілін є найкращим ксантином для лікування ХОЗЛ [20].

Завдяки своїм фармакодинамічним властивостям Аерофілін® зменшує спазм бронхів та активність запального процесу, має протикашльову та антигістамінну дію. Відсутність лікарської взаємодії дозволяє лікарю в разі необхідності комбінувати Аерофілін® із кортикостероїдами, β_2 -агоністами, зменшуючи потребу пацієнта в цих засобах у періоди загострень ХОЗЛ або БА, зокрема тих, що спровоковані гострими респіраторними вірусними інфекціями. Препарат має селективний вплив на ФДЕ_{2A1} та практично не взаємодіє з аденозиновими рецепторами, що зумовлює надзвичайно високий профіль безпеки. Цей лікарський засіб з успіхом використовується в лікуванні будь-яких захворювань із бронхоспастичним компонентом (ГБ, комплексна терапія загострень ХОЗЛ і БА) у пацієнтів віком від 6 років, що підтверджено результатами досліджень високого ступеня доказовості та тривалим досвідом застосування препарату в умовах реальної клінічної практики.

Література

1. Forum of International Respiratory Societies. The Global Impact of Respiratory Disease. Second Edition, 2017.
2. William J. Hueston, Arch G. Mainous III. Acute Bronchitis. Am Fam Physician. 1998 Mar 15;57(6):1270-1276.
- ... 20. Mario Cazzola, Luigino Calzetta, Peter J. Barnes et al. Efficacy and safety profile of xanthines in COPD: a network meta-analysis. European Respiratory Review 2018 27: 180010; DOI: 10.1183/16000617.0010-2018.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Ганна Кирпач

Аерофілін

Відкрий друге дихання



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Аерофілін.

Склад: 1 таблетка містить доксофіліну 400 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Засоби для системного застосування при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів. Ксантини, Доксофілін. Код АТХ R03D A11. Клінічні характеристики. Показання. Бронхіальна астма, захворювання легень з бронхіальним спастичним компонентом (ХОЗЛ). Протипоказання. Підвищена чутливість до доксофіліну або до інших компонентів препарату, а також до інших похідних ксантину; гострий інфаркт міокарда; артеріальна гіпотензія. Спосіб застосування та дози. Середня добова доза для дорослих та дітей віком від 12 років становить 800-1200 мг (1 таблетка 2-3 рази на добу). Дітям віком від 6 до 12 років – по ½ таблетки 2-3 рази на добу (12-18 мг/кг на добу). Побічні реакції. З боку травного тракту: нудота, блювання, біль в епігастральній ділянці, шлунково-стравохідний рефлюкс, можливо рідко – діарея, диспепсія. З боку нервової системи: дратівливість, головний біль,

безсоння, запаморочення, тремор. З боку серцево-судинної системи: екстрасистолія, відчуття серцебиття, з боку дихальної системи: тахіпное. З боку системи крові: у поодиноких випадках – гіперглікемія, альбумінурія. Алергічні реакції: можливо рідко – анафілактичний шок (ангіоневротичний набряк), Передозування. Симптоми: серцеві аритмії, судоми (тонічні, клонічні), агітація, посилення діурезу, посилення проявів побічних реакцій. Лікування: оскільки специфічного антидоту немає, у разі передозування слід застосувати симптоматичну терапію серцевої недостатності, протисудомну терапію. Після зникнення ознак інтоксикації терапію можна відновити.

Р.п.: №UA4391/01/01

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

 **MEGAKOM**
Сприяємо здоров'ю