

**Dali Shuka, Subhasis Chakraborty, Sanjay Singh, Brahmeshwar Mishra,**  
Banaras Hindu University, Технологический институт, Индия

# Доксофиллин: многообещающее производное метилксантина для лечения бронхиальной астмы и хронического обструктивного заболевания легких

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) и бронхиальная астма – наиболее часто встречающиеся хронические заболевания дыхательной системы, в возникновении которых важная роль отводится высокому уровню индустриализации, неблагоприятных условий проживания из-за постоянно увеличивающегося числа населения, генетической предрасположенности и курения.

ХОЗЛ – патология дыхательной системы, которая характеризуется ограничением воздушного потока. Это постоянно прогрессирующее заболевание, которое ассоциировано с патологическим воспалительным ответом легочной ткани на действие вредных веществ или газов. Бронхиальная астма (БА) отличается от ХОЗЛ патогенезом и патологическими изменениями. Заболевание характеризуется хроническим воспалением в дыхательных путях, ассоциированным с повторными эпизодами затрудненного свистящего дыхания (визинга), одышкой, напряженностью грудной клетки и кашлем, преимущественно ночью и ранним утром. Это обуславливает высокую чувствительность дыхательных путей пациентов, страдающих БА, к различным раздражителям. Схожесть данных заболеваний не ограничивается лишь их проявлениями, затрагивая также экономические и социальные аспекты.

Важное место в симптоматическом лечении данных заболеваний занимают бронходилататоры, так как они способствуют расслаблению мышц бронхиального дерева, уменьшая таким образом обструкцию. В качестве бронходилататоров при данных заболеваниях используются три класса веществ: холинолитики,  $\beta_2$ -агонисты и метилксантины. Метилксантины, в частности теофиллин, рассматриваются как бронходилататоры второй линии, поскольку они обладают побочными действиями, такими как тошнота, рвота, головная боль, инсомния, аритмии и судороги. Доксофиллин – производное ксантина, отличается

от теофиллина наличием диаксолоновой группы в 7-й позиции (рис. 1) и лучшими фармакологическими свойствами. Данная статья посвящена обсуждению фармакокинетических и фармакодинамических аспектов этого препарата и призвана подчеркнуть его положительные клинические эффекты, которые долгое время упускались из вида.

## Фармакодинамические свойства

### Механизм действия в качестве бронходилататора

*Угнетение фосфодиэстеразы (ФДЭ).* Регуляция важных функций клеток, таких как секреция, способность к сокращению, метаболизм и рост, опосредована в основном действием цАМФ и цГМФ. Эти циклические нуклеотиды действуют в качестве внутриклеточных мессенджеров, регулируя эффекты протеинкиназ А и G, факторов гуанин-нуклеотидного обмена и функцию нуклеотидзависимых натриевых и кальциевых каналов. Нарушение внутриклеточного уровня нуклеотидов является мощным механизмом регуляции физиологии клетки. Внутриклеточные уровни цАМФ и цГМФ поддерживаются благодаря их синтезу аденилатциклазой и гуанилатциклазой, в то время как распад (гидролиз)

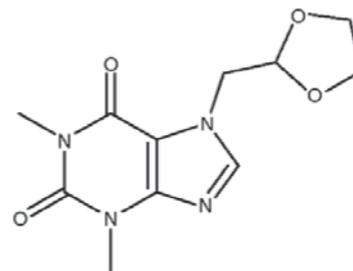


Рис. 1. Химическая структура доксофиллина

осуществляется с помощью внутриклеточных фосфодиэстераз (рис. 2).

*Уменьшение пропускающей способности кальций-активированных калиевых каналов.* Для изучения влияния доксофиллина на кальций-активированные калиевые каналы эозинофилов человека, страдающего БА (так как эозинофилы играют важную роль в инфильтрации тучными клетками гладких мышц дыхательных путей при БА), клетки, выделенные у больных, были разделены на две равные группы — контрольную и подвергшуюся действию доксофиллина. Данные были получены с использованием техники фиксации, применимой к клеточным структурам, что дало возможность сравнить кинетические изменения калиевых каналов, активированных с помощью 0,2 ммолю/л фактора активации тромбоцитов. В сравнении с контрольной группой способность калиевых каналов к открытию уменьшилась с  $0,135 \pm 0,021$  до  $0,044 \pm 0,018$ ; время пребывания в открытом состоянии уменьшилось с  $5,75 \pm 0,40$  до  $2,39 \pm 0,13$  мс; время пребывания в закрытом состоянии возросло с  $2,17 \pm 0,50$  до  $23,73 \pm 2,50$  мс в группе, подверженной действию доксофиллина. Разница была значимой для двух групп ( $p < 0,05$ ). Таким образом, данное исследование доказывает, что доксофиллин эффективно снижает пропускную способность калиевых каналов в результате уменьшения времени пребывания каналов в открытом состоянии и увеличения времени пребывания в закрытом.

Было обнаружено, что доксофиллин, аналогично теофиллину, обладает свойством противодействовать бронхоконстрикции, индуцированной фактором активации тромбоцитов, и в дополнение проявляет противовоспалительное действие, что указывает на профилактический эффект препарата, направленный на уменьшение повреждения дыхательной системы медиаторами воспаления.

**Механизм улучшенной кардиоваскулярной переносимости**

Franzone с коллегами сделали значительный вклад в изучение фармакодинамических свойств нового производного метилксантина в сравнении с существующими аналогами. В своем первом исследовании они определяли наличие у доксофиллина типичных побочных эффектов, характерных для метилксантинов. Ученые обнаружили, что значение  $МПК_{50}$  (концентрация препарата, необходимая для проявления 50% эффекта), при котором проявляется угнетение аденозинзависимой релаксации гладких мышц трахеи, для доксофиллина в 15 раз выше такового для аминофиллина и в 10 раз выше значения  $МПК_{50}$  для аминофиллина, при котором проявляется уменьшение негативного инотропного

эффекта, индуцированного аденозином при исследовании на изолированном предсердии гвинейских свинок. В дополнение, доксофиллин обладает способностью увеличивать диурез (+15,8 мл/мин) в дозе 20 мг/кг, не увеличивает экскрецию натрия и не влияет на локомоторную активность у мышей (в дозе 6–24 мг/кг). Для сравнения: аминофиллин обладает дозозависимым диуретическим эффектом, увеличивает выведение натрия и угнетает локомоторную активность при применении в тех же дозах.

В дальнейших исследованиях сравнивалась фармакодинамика доксофиллина и теофиллина. Исследование, проводимое на кроликах, не выявило сужения ушной артерии в бескальциевой среде *in vitro*, равно как не удалось выявить изменения в концентрации кальция в отмытых тромбоцитах кролика *in vivo*. Теофиллин продемонстрировал противоречивые результаты в подобных тестах. Отсутствие типичных побочных эффектов метилксантинов, без сомнения, объясняется низкой аффинностью доксофиллина к рецепторам аденозина, хотя это не объясняет отсутствие кардиоваскулярных эффектов. В результате данных исследований можно предположить, что отсутствие положительного инотропного эффекта доксофиллина может быть связано с неспособностью его, в отличие от прочих метилксантинов, мобилизовать внутриклеточные депо кальция.

**Фармакокинетические свойства**

В данном разделе представлены различные исследования фармакокинетики доксофиллина у людей и животных. Фармакокинетика доксофиллина была изучена у крыс путем определения плазменных концентраций препарата при приеме пероральных доз 100, 200 и 400 мг/кг. Значения  $C_{max}$ , площадь под кривой концентрации препарата и соотношение клиренс/биодоступность являются дозозависимыми. Время полувыведения доксофиллина составляло  $1,17 \pm 0,13$ ,  $2,54 \pm 0,60$  и  $3,75 \pm 0,92$  часа при приеме 100, 200 и 400 мг/кг соответственно. Концентрация лекарственного вещества в тканях быстро снижалась, что свидетельствует о быстрой биотрансформации препарата. Экскреция лекарственного вещества в неизменном виде с мочой, желчью и фекалиями составляла 5,2% принятой дозы, степень связывания с протеинами плазмы — 25%. Согласно этим данным фармакокинетический профиль данного лекарственного вещества может быть представлен с помощью однокомпарментной модели.

Исследования фармакокинетики у людей, доступные в литературе, представлены в таблице 1. Ниже обсуждаются их результаты. Исследование, проведенное Bolongo и коллегами, выявило значительные различия в фармакокинетики препарата у 14 пациентов, страдающих хроническим бронхитом, при пероральном приеме доксофиллина в дозе 400 мг в таблетированной форме на протяжении 5 дней. При этом никто не был исключен из исследования по причине проявления побочных эффектов. В другом исследовании фармакокинетика доксофиллина изучалась у 10 здоровых китайских добровольцев при приеме единой дозы препарата 400 мг перорально в таблетированной



**Рис. 2. Регуляция концентрации цАМФ с помощью фосфодиэстеразы**

Результаты исследований, посвященных изучению фармакокинетики доксофиллина у людей

Таблица 1

Дизайн исследования	Количество участников	Сформированные группы	Исследуемые параметры	Результаты
Параллельное исследование	14 пациентов с хроническим бронхитом	1. Доксофиллин в разовой дозе 100 мг внутривенно (в/в) в течение 10 минут 2. Доксофиллин 400 мг <i>per os</i> , два раза в сутки 5 дней	Период полувыведения $T_{1/2}$ , ч  $C_{max}$ , мкг/мл	1,83±0,37 (доксофиллин в/в) 7,01±0,80 (доксофиллин <i>per os</i> )  5,21±1,73 (доксофиллин <i>per os</i> )
Проспективное открытое исследование с использованием разовой дозы препарата	10 здоровых волонтеров из Китая	Доксофиллин 400 мг <i>per os</i> , разовая доза	$C_{max}$ , мкг/мл $T_{max}$ , ч Площадь под кривой концентрации, мкг×ч/мл $K_e$ , ч <sup>-1</sup> $K_a$ , ч <sup>-1</sup> $T_{1/2}$ , ч	2,10±1,22 0,98±0,45 7,58±5,79 0,64±0,27 2,41±1,63 1,28±0,60
Проспективное открытое исследование с использованием разовой дозы препарата	6 здоровых волонтеров из Индии	Доксофиллин 400 мг <i>per os</i> , разовая доза	$C_{max}$ , мкг/мл $T_{max}$ , ч Площадь под кривой концентрации (0–24), мкг×ч/мл Площадь под кривой концентрации (общая), мкг×ч/мл $T_{1/2}$ , ч	3,48±0,48 1,50±0,50 19,29±2,36 20,54±2,87 5,29±1,11
Проспективное открытое исследование с курсовым применением препарата	9 здоровых волонтеров из Кореи и 11 пациентов, страдающих бронхиальной астмой или хроническим обструктивным заболеванием легких	Доксофиллин 400 мг <i>per os</i> , два раза в сутки 5 дней для волонтеров и пациентов	$C_{max}$ , мкг/мл    $T_{max}$ , ч	21,2 (10,2–33,1) у здоровых волонтеров 21,8 (9,5–34,1) у больных БА 1,89 у здоровых волонтеров 2,00 у больных БА

Примечание: БА – бронхиальная астма.

форме. Полученная временная кривая концентрации, основанная на определении концентрации лекарственного вещества в крови, соответствует первой теории однокомпарментной модели. Лекарственное вещество характеризуется быстрой абсорбцией с подчеркнутой вариабельностью данного показателя, быстрым распределением с отсутствием явной фазы распределения и элиминацией с индивидуальными особенностями. Параметры фармакокинетики, полученные в исследовании, проведенном с участием 6 здоровых индийских добровольцев, характеризовались значительными различиями, подобно данным, полученным в других исследованиях. Схожий результат вариабельности фармакокинетики препарата был получен также в параллельном проспективном открытом исследовании с участием 9 корейских волонтеров и 11 пациентов с БА и ХОЗЛ. Данные исследования свидетельствуют о необходимости контроля фармакокинетики препарата, что может помочь предупредить появление нежелательных побочных эффектов. Полные фармакокинетические параметры представлены в таблице 2.

#### Терапевтическая эффективность и безопасность

Результаты исследований, проводимых для определения терапевтической эффективности и безопасности доксофиллина, представлены в таблице 3.

В исследовании, проведенном Dolcetti и коллегами, изучались терапевтические эффекты доксофиллина, вводимого внутривенно в течение 15 минут в дозе 200 мг дважды в день. Группа состояла из 10 пациентов с обострением ХОЗЛ, частично обратимым с помощью ингаляционного салбутамола. Было отмечено значительное увеличение объема форсированного выдоха за 1 секунду ( $ОФВ_1$ ) в сравнении с исходным значением. В результате исследования 8 из 10 пациентов отметили улучшение состояния и уменьшение симптомов при применении препарата. В группе плацебо отмечен один случай положительного эффекта.

Безопасность и эффективность доксофиллина по сравнению с теофилином была изучена в масштабном клиническом исследовании с участием 346 пациентов, страдающих интермиттирующей БА. Пациенты рандомизированно принимали один из двух препаратов

# Аэрофиллин

долгожданный препарат для врача и пациента

## Открывая дыхание...

## Новый уровень безопасности в лечении бронхообструкции



Р.с.: UA4391/01/01  
Информация для специалистов. С полной информацией о препарате Вы можете ознакомиться в инструкции.

**МЕГАКОМ**  
Фармацевтическая компания

Мегаком дает возможность украинскому врачу реализовывать свою основную функцию - исцелять, а украинскому пациенту с любым достатком дает право на выздоровление.

\*\*\*

Таблиця 2

## Фармакологічні властивості доксофиліну, представлені в інструкції до лікарського препарату

Механізм дії	Угнетение ФДЭ с повышением концентрации 3'5'-цАМФ
Показання	Бронходилататор для применения при бронхиальной астме и хроническом обструктивном заболевании легких
Способ применения и доза	Таблетки с немедленным высвобождением, 400 мг 2–3 раза в сутки
<i>Абсорбция</i>	
Биодоступность	62,6%
Терапевтическая концентрация в крови для лечения хронического бронхита	8–20 мкг/мл
Время пиковой концентрации	1,19 часа
Устойчивая концентрация через 6 часов	9,43 мкг/мл
Площадь под кривой концентрации	69,5 мкг×ч/мл
<i>Распределение</i>	
Связывание с протеинами	48%
Период полураспределения	0,19 часа
Объем распределения	1 л/кг
<i>Метаболизм</i>	
Пути метаболизма	Печень >90%
Метаболиты	Гидроксиэтил (неактивный)
<i>Выведение</i>	
Выделение почками	Менее 4% введенной дозы доксофиллина выделяется почками в неизменном виде
Общий клиренс	444–806 мл/мин
Период полувыведения	7–10 часов

в следующих дозах: доксофиллин 400 мг *per os* трижды в день (высокая доза) и 200 мг *per os* трижды в день (низкая доза), теофиллин 250 мг *per os* трижды в день (активная контрольная группа) или плацебо в течение 12 недель. Результаты лечения оценивались по параметрам дыхательной функции, таким как ОФВ<sub>1</sub>, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), пиковая скорость форсированного выдоха (ПСВ) и мгновенная объемная скорость (МОС<sub>25-75</sub>). Данные параметры оценивались каждые две недели. Изучение дыхательной функции показало, что эффективность доксофиллина в устранении бронхиальной обструкции при приеме в дозе 400 мг трижды в день сравнима с эффективностью теофиллина при приеме 250 мг трижды в день. К тому же, было отмечено значительное уменьшение частоты астматических приступов и эпизодов употребления альбутерола при приеме доксофиллина в дозе 400 мг по сравнению с теофиллином. Более того, количество исключенных из исследования в связи с наличием побочных эффектов препарата было значительно выше ( $p < 0,001$ ) в группе теофиллина, нежели в группе доксофиллина 400 мг. Это исследование дает основания утверждать, что доксофиллин потенциально может заменить теофиллин в группе пациентов с желудочной непереносимостью теофиллина. Результаты аналогичного масштабного клинического исследования свидетельствуют о значительном улучшении спирометриче-

ских показателей в обеих группах – доксофиллина и теофиллина, что свидетельствует об их одинаковой эффективности.

Краткосрочный эффект доксофиллина и его влияние на показатели дыхания у пациентов, которые находятся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в связи с дыхательной недостаточностью и бронхообструкцией, были изучены у 9 пациентов после трех дней пребывания на ИВЛ. Значения скорости выдоха ( $V_e$ ), статического compliance дыхательной системы ( $C_{st}$ ), максимального давления в дыхательных путях ( $P_{max}$ ), минимального сопротивления дыхательных путей ( $R_{rs_{min}}$ ), максимального сопротивления дыхательных путей ( $R_{rs_{max}}$ ) и положительного сопротивления конца выдоха (РЕЕР) измерялись до и через 5, 15, 30 минут после внутривенного введения дозы препарата. Было установлено, что доксофиллин заметно уменьшает  $R_{rs_{min}}$  и  $R_{rs_{max}}$  без значительных изменений  $V_e$ ,  $C_{st}$ ,  $P_{max}$ . Вызванное динамической легочной гиперинфляцией РЕЕР также существенно уменьшалось под действием доксофиллина. При этом пациенты не отметили никаких значительных побочных эффектов. Полученные данные свидетельствуют о возможности использования доксофиллина в качестве бронходилататора у пациентов, которые находятся на ИВЛ вследствие бронхообструкции или дыхательной недостаточности.

Было проведено гистологическое исследование биопсии бронхиальной ткани, взятой у 14 пациентов с ХОЗЛ,

Таблиця 3

**Клинические исследования, посвященные изучению терапевтической эффективности и безопасности доксофиллина при применении у пациентов с бронхиальной астмой и хроническим обструктивным заболеванием легких**

Дизайн исследования	Количество участников	Исследуемые группы	Исследуемые параметры	Результаты	Количество выбывших
Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое	10 (возраст – 29–72 года)	Единичная доза доксофиллина 200 мг и плацебо	ОФВ <sub>1</sub>	+20% через 2 ч (p<0,01) +31% через 4 ч (p<0,01) +13% через 6 ч (p<0,01)	Нет
Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое	346, из них 289 лиц кавказской национальности, 19 – негроидной расы, 32 – латиноамериканцы, 6 – монголоидной расы (средний возраст – 35,5±17,0 лет)	Четыре группы:  Доксофиллин, 400 мг, трижды в сутки (1)  Теофиллин, 250 мг, трижды в сутки (2)  Доксофиллин, 200 мг, трижды в сутки (3)  Группа плацебо (4)	ОФВ <sub>1</sub>  ФЖЕЛ  ПСВ  МОС <sub>25-75</sub> л/с  Астматические приступы, количество в день  Применение альбутерола, количество ингаляций в день	Значимое повышение в группах 1 и 2  Значимое повышение в группе 1 (<0,05), отсутствие статистической значимости в группе 2  Статистически значимое повышение в группе 1 на 10-й и 12-й неделе и в группе 2 на 4-й неделе и до конца исследования с 8-й недели  Значимое повышение (p<0,05) в группе 1 на 2-й, 4-й, 8-й, 10-й неделях и при каждом исследовании, кроме 6-й недели, в группе 2  Значимое уменьшение количества приступов в группе 1 (p<0,05) при каждом обследовании и в группе 2 (p<0,05) на 2–8-й неделе  Статистически значимое уменьшение в группе 1 (p<0,05) при каждом обследовании и в группе 2 при каждом обследовании, кроме 10-й недели	Группа 1 – 11,4% Группа 2 – 31,4% Группа 3 – 3,6% Группа 4 – 3,4%
Многоцентровое двойное слепое рандомизированное	139 (возраст – 17–77 лет)	Две группы:  Доксофиллин, 400 мг, трижды в сутки  Теофиллин медленного высвобождения, 300 мг, дважды в сутки	Показатели спирометрии	Значимое улучшение показателей спирометрии по всем параметрам для обоих препаратов (p<0,01)  Значимое уменьшение потребления сальбутамола (p<0,01 для двух препаратов)  Количество побочных эффектов у доксофиллина меньше, чем у теофиллина (доксофиллин – 12, теофиллин – 37)	Группа доксофиллина – 5  Группа теофиллина – 10

**Таблица 3 (продолжение)**

**Клинические исследования, посвященные изучению терапевтической эффективности и безопасности доксофиллина при применении у пациентов с бронхиальной астмой и хроническим обструктивным заболеванием легких**

Несравнительное исследование	9 пациентов – 3 мужчины, 6 женщин (средний возраст – 54,8±21,2 года)	Доксофиллин 5–6 мг/кг	$V_e$ , л/мин $P_{max}$ , см H <sub>2</sub> O $Cst_{rs}$ , л/см H <sub>2</sub> O $Rrs_{max}$ , см H <sub>2</sub> O/л/с $Rrs_{min}$ , см H <sub>2</sub> O/л/с PEEPi, см H <sub>2</sub> O	Контроль 8,9±1,9 46,5±9,9 0,071±0,02 25,4±7,0 18,9±7,2 11,7±5,4	Лечение (30 мин) 8,4±1,5 40,6±11,5 0,06±0,02 18,5±5,3 12,0±6,2 6,9±4,9	Нет	
Двухвариантное параллельное рандомизированное	14 пациентов с хроническим обструктивным бронхитом (средний возраст – 60±9 лет)	Две группы: 1. Доксофиллин 400 мг два раза в сутки в комбинации со стандартным лечением 2. Стандартная терапия	Степень воспаления: 0 – отсутствие патологических изменений; 1 – 1–10% патологии; 2 – 10–50% патологии; 3 – >50% патологии	Степень 0 1 2 3	Контроль, % 14 14 29 43	Доксофиллин, % 57 0 43 0	Нет
Двухвариантное параллельное	67 пациентов с ХОЗЛ – 9 женщин, 58 мужчин (средний возраст – 63 года)	Две группы: 1. Увеличение ОФВ <sub>1</sub> >20% в сравнении с исходным уровнем 2. Отсутствие изменений ОФВ <sub>1</sub> после ингаляции 200 мг сальбутамола	ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ <sub>1</sub> , ПСВ, МОС <sub>25-75</sub> , л/с  Средняя концентрация препарата, мкг/мл	Группа 1  Значительное повышение всех показателей  14	Группа 2  Повышение только ПСВ  9	4	

Примечания:  $Cst_{rs}$  – статистический комплаенс респираторной системы, МОС<sub>25-75</sub> – мгновенная объемная скорость после выдоха 25–75% ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1 секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, PEEPi – положительное давление конца выдоха, ПСВ – пиковая скорость выдоха,  $P_{max}$  – максимальное давление в дыхательных путях,  $Rrs_{max}$  – максимальное сопротивление дыхательных путей,  $V_e$  – скорость выдоха, ХОЗЛ – хроническое обструктивное заболевание легких.

принимавших терапию доксофилином в течение 3 месяцев. Результаты показали отсутствие патологических изменений, таких как инфильтрация воспалительными клетками, отек или интерстициальный фиброз, выявленных до начала лечения у 57% больных (под патологическими изменениями подразумевается наличие в организме измененной ткани вследствие поражения болезнью или травмой). У остальных 43% пациентов было обнаружено прогрессирование патологических изменений. В контрольной группе лишь у 14% пациентов установлено отсутствие патологии, в то время как нарушения 1-й, 2-й и 3-й степеней наблюдались у 14%, 29% и 43% пациентов соответственно. При исследовании биоптатов пациентов группы доксофиллина было отмечено значительное различие между исходными данными и результатами, полученными в конце исследования ( $p < 0,03$ ). Это доказывает способность препарата уменьшать воспалительный процесс и пролиферацию поврежденных клеток слизистой оболочки дыхательных путей. В исследовании с участием 67 пациентов, страдающих ХОЗЛ, определялась зависимость показателей функции легких от концентрации лекарственного вещества в крови. Клинически стабильные на момент исследования пациенты были разделены на две группы.

Первую группу составляли пациенты, у которых отмечалось увеличение ОФВ<sub>1</sub> >20% после ингаляции 200 мг сальбутамола, вторую – пациенты без изменения показателя после ингаляции. Доксофиллин назначался в дозе 400 мг *per os* трижды в день. В первой группе (34 пациента) было отмечено значительное улучшение всех показателей дыхательной функции (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, МОС<sub>25-75</sub>, ПСВ), в то время как во второй группе зарегистрировано лишь значительное увеличение ПСВ. Отмечалось значительное различие плазменных концентраций препарата в двух группах. При повышении концентрации доксофиллина в крови до уровня 12–13 мкг/мл отмечалось увеличение показателя ФЖЕЛ. Дальнейшее повышение концентрации препарата сопровождалось фазой плато. Таким образом, установлено, что доксофиллин обладает хорошим бронходилатирующим эффектом у пациентов, которые отвечают на терапию ингаляционным  $\beta_2$ -агонистом сальбутамолом. Нижняя граница терапевтического диапазона препарата составляет 12–13 мкг/мл; попытки установить верхнюю границу, к сожалению, не были успешными.

На основании ранее упомянутых клинических исследований можно сделать вывод, что доксофиллин является эффективным бронходилататором для устранения

Таблиця 4

**Клинические исследования по изучению переносимости доксофиллина больными с бронхиальной астмой и хроническим обструктивным заболеванием легких**

Дизайн исследования	Количество участников	Исследуемые группы	Исследуемые параметры	Результаты		
				Плацебо	Доксофиллин	Аминофиллин
Рандомизированное перекрестное плацебо-контролируемое	10	Доксофиллин 400 мг, аминофиллин 240 мг в виде внутривенной инфузии или плацебо	Средняя ЧСС	Отсутствие значимого отличия относительно исходного уровня	Отсутствие значимого отличия относительно исходного уровня	Значимое повышение по сравнению с исходным уровнем
Двойное слепое рандомизированное перекрестное	14 больных ХОЗЛ (средний возраст – 54±11 лет)	Доксофиллин 400 мг, аминофиллин 240 мг в виде внутривенной инфузии на протяжении 60 минут	Желудочковая экстрасистолия за 24 часа  Общее количество экстрасистол	Доксофиллин  Значимое снижение по сравнению с исходным уровнем  Значимое снижение по сравнению с исходным уровнем		Аминофиллин  Без изменений  Без изменений
Рандомизированное перекрестное	10 пациентов с острой дыхательной недостаточностью	Доксофиллин 600 мг, аминофиллин 240 мг в виде внутривенной инфузии	ЧСС, количество суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол	Все измеряемые параметры в большей степени были повышены при применении теофиллина		
Слепое рандомизированное перекрестное	8 мужчин с ХОЗЛ (средний возраст – 53±12 лет)	Теофиллин 300 мг с замедленным высвобождением 2 раза в сутки и доксофиллин 400 мг в стандартной таблетированной форме 3 раза в сутки	Количество пробуждений Продуктивность сна Качество сна	Исходные данные  5,5±2,9  75±13%  хорошее	Теофиллин  9,4±5,2  60±13%  ухудшение	Доксофиллин  5,4±4,4  68±25%  менее значимое ухудшение
Перекрестное рандомизированное двойное слепое	12 лиц с язвой ДПК (7 мужчин и 5 женщин, средний возраст – 41,5 года)	<i>Исследование 1</i> 2 группы: Аминофиллин 240 мг или Доксофиллин 200 мг в виде внутривенной инфузии на протяжении 60 минут  <i>Исследование 2</i> 2 группы: Доксофиллин 400 мг или аминофиллин 240 мг в виде внутривенной инфузии на протяжении 60 минут	Секреция соляной кислоты (ммоль HCl/15 мин)  Секреция пепсина (протеин в мг/15 мин)  Концентрация гастрин в плазме (пг/мл)	Аминофиллин, 240 мг  +213%  +129%  Без изменений	Доксофиллин, 200 мг  +4%  +10%  Без изменений	Доксофиллин, 400 мг  +25%  +27%  Без изменений

бронхиальной обструкции, обладает большей безопасностью сравнительно с теофиллином и улучшенным соотношением риск/польза.

**Переносимость**

В этом разделе представлены исследования, в ходе которых изучалась переносимость лекарственного препарата и его влияние на органы центральной нервной (ЦНС), сердечно-сосудистой и пищеварительной систем. Исследования проводились как на крысах, так и с участием людей. Результаты представлены в таблице 4.

В исследовании, посвященном изучению распределения доксофиллина в различных участках головного мозга крыс (кора, мозжечок и лимбическая система) и его активности относительно структур нервной системы использовался тест спонтанной двигательной активности. Сравнение проводилось с аминофиллином, который вводился в эквивалентных дозах ( $4,7 \times 10^{-5}$ ,  $9,4 \times 10^{-5}$ ,  $19 \times 10^{-5}$  моль/кг *per os*). Отмечено, что абсорбция доксофиллина в 3 или 4 раза меньше, чем аминофиллина в аналогичных дозах. Несмотря на это, количество доксофиллина, определяемого в мозге крыс, было эквивалентно абсорбированной дозе препарата,

**Таблиця 4 (продолжение)**

**Клинические исследования по изучению переносимости доксофиллина больными с бронхиальной астмой и хроническим обструктивным заболеванием легких**

Открытое ретроспективное исследование, стадия IV	806 педиатрических пациентов (возраст – 3–16 лет)	Доксофиллин 200 мг в пакетиках, дозы колебались в пределах 100–400 мг	Терапевтическое применение	Острая и хроническая БА (67%) Осложнение острого бронхита в виде обструкции дыхательных путей (30%)		
				11% (степень проявления побочных эффектов была изучена у 430 пациентов)		
				<i>Умеренная степень</i>	<i>Легкая степень</i>	<i>Умеренная степень</i>
				Пищеварительная система	15	18
				Нервная система	3	4
				Сердечно-сосудистая система	3	0
				5%		
				<i>Градации</i>	<i>Эффективность, %</i>	<i>Переносимость, %</i>
				Плохо	9	11
				Умеренно	29	13
Хорошо	54	35				
Очень хорошо	8	41				
			Количество выбывших из исследования			
			Общее определение эффективности и переносимости			

Примечание: ХОЗЛ – хроническое обструктивное заболевание легких, ДПК – двенадцатиперстная кишка, ЧСС – частота сердечных сокращений, БА – бронхиальная астма.

в то время как количество аминофиллина – в три раза ниже. Причиной этому является более высокая липофильность доксофиллина по сравнению с аминофиллином. Несмотря на значительное проникновение доксофиллина в головной мозг, при этом не отмечается изменение спонтанной двигательной активности мышей, в то время как аминофиллин значительно повышает активность. Низкое сходство доксофиллина с аденозиновыми рецепторами, по сравнению с аминофиллином, объясняет отсутствие побочных эффектов со стороны ЦНС, в то время как у других производных метилксантина, в том числе у теофиллина, они весьма выражены.

Теофиллин блокирует аденозиновые рецепторы ( $\alpha_1$  и  $\alpha_{2A}$ ), что проявляется ускорением синусового ритма, повышением атриовентрикулярной проводимости и, вероятно, активацией латентных пейсмейкерных клеток, что может привести к возникновению аритмии. Доксофиллин низкотропен к аденозиновым рецепторам. Это объясняется структурно-функциональными свойствами сайтов аденозиновых рецепторов, связывающих производные алкилксантина. Наличие диаксолоновой группы в семнадцатой позиции ксантинового кольца доксофиллина проявляется слабым антагонизмом к аденозиновым рецепторам. Свойство доксофиллина блокировать  $\alpha_1$ - и  $\alpha_{2A}$ -аденозиновые рецепторы наблюдается в столь высоких дозах, что не имеет смысла говорить о каком-либо фармакологическом значении данного эффекта.

Отсутствие аффинности доксофиллина к аденозиновым рецепторам имеет большое фармакологическое значение, поскольку позволяет применять препарат для лечения БА и ХОЗЛ в комбинации с  $\beta_2$ -агонистами, которые обладают хронотропным эффектом.

В описанных ниже исследованиях было установлено влияние доксофиллина на сердечный ритм. В одном из них, с участием 10 пациентов, страдающих ХОЗЛ, использовался 24-часовое холтеровское мониторирование. Не было выявлено значительных различий в частоте сердечных сокращений (ЧСС) во время или после введения 400 мг доксофиллина по сравнению с исходным уровнем ЧСС или плацебо. Для сравнения: при введении аминофиллина (240 мг в/в) у тех же пациентов отмечался значительный рост ЧСС во время и после инфузии. В другом исследовании 14 пациентам, страдающим ХОЗЛ и сопутствующей пароксизмальной суправентрикулярной или желудочковой экстрасистолией, вводился доксофиллин (200 мг в/в в течение 60 минут, дважды в день) либо аминофиллин (240 мг в/в в течение 60 минут, дважды в день). При приеме доксофиллина было отмечено значительное уменьшение эпизодов желудочковой экстрасистолии при 24-часовом мониторинге, в то время как при приеме аминофиллина такой тенденции не отмечалось. Более того, схожее исследование с участием 10 пациентов с острой дыхательной недостаточностью показало более значительное урежение сердечного ритма

при приеме теофиллина в дозе 240 мг в/в, в сравнении с доксофиллином в дозе 600 мг, но в случае теофиллина было отмечено увеличение числа суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол. Это свидетельствует о лучшей переносимости доксофиллина со стороны сердечно-сосудистой системы, если сравнивать данный препарат с теофиллином. Более того, антагонистам аденозиновых рецепторов свойственно проявлять активирующее воздействие на сердце, поэтому отсутствие значительных кардиальных эффектов препарата связано с низкой тропностью его к аденозиновым рецепторам.

В отличие от теофиллина, доксофиллин не вызывает расстройства сна по причине низкой аффинности к аденозиновым рецепторам. Проведено исследование с участием 8 пациентов, страдающих ХОЗЛ, целью которого было сравнить влияние доксофиллина и теофиллина на ритм сна. Изначально пациенты (бывшие курильщики) принимали теофиллин. После периода выведения препарата из организма четверо пациентов принимали теофиллин с замедленным высвобождением в дозе 300 мг дважды в день на протяжении 1 недели, с последующим приемом в течение второй недели доксофиллина в дозе 400 мг трижды в день. Остальные четверо пациентов принимали препараты в обратном порядке. Все пациенты были обследованы с помощью полисомнографии с определением исходного состояния и последующим определением изменений после каждой недели лечения. Были получены лучшие показатели продуктивности и качества сна при терапии доксофиллином по сравнению с теофиллином. Качество сна при приеме теофиллина было хуже относительно исходного уровня, увеличились процент бессонницы и продолжительность второй фазы сна. В обоих случаях, в частности при приеме доксофиллина, отмечалось уменьшение фазы медленного сна.

Доксофиллин, в отличие от аминофиллина, обладает меньшей секретостимулирующей активностью, что делает возможным его применение у пациентов, страдающих пептической язвой. Это было доказано в двойном слепом перекрестном исследовании, проведенном с целью определения влияния терапевтических доз доксофиллина и аминофиллина на желудочную секрецию. В исследовании были задействованы 12 пациентов с вылеченной язвой двенадцатиперстной кишки, что было доказано эндоскопически. При изучении желудочной секреции через час после в/в инфузии аминофиллина 240 мг было обнаружено значительное увеличение секреции желудочного сока и пепсина относительно исходного уровня. В случае применения в/в доксофиллина стимуляция секреции не была столь выражена.

С целью выявления переносимости доксофиллина педиатрическими пациентами с БА или обструкцией на фоне острого бронхита Vagnato с коллегами провели крупное открытое ретроспективное исследование. Результаты данного исследования подтверждают хорошую переносимость препарата педиатрическими пациентами с БА. Однако, поскольку большинство пациентов, задействованных в исследовании, были старше 6 лет, требуется дальнейшее изучение безопасности применения препарата у пациентов младшего возраста.

Есть несколько сообщений о возможных побочных эффектах данного препарата, таких как расстройство желудка, изжога, расстройства сна в виде инсомнии, головная боль, раздражительность и нервозность, повышение ЧСС (тахикардия), увеличение частоты дыхания (тахипноэ). В редких случаях сообщалось о тошноте и рвоте, судорогах, снижении уровня глюкозы в крови, нарушении сердечного ритма (аритмии). Исследования, изложенные в данном разделе, доказывают, что доксофиллину свойственна лучшая переносимость и меньшее количество побочных эффектов со стороны органов ЦНС, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, он также хорошо переносится педиатрическими пациентами.

#### Способ применения и дозы

Рекомендовано прием доксофиллина в таблетках по 400 мг два раза в день. Доза может быть увеличена до 400 мг три раза в день согласно назначению врача. У педиатрических пациентов рекомендованная доза составляет 12 мг/кг в сутки, разделенная на два приема. Для неудовлетворительного ответа доза может быть увеличена до 18 мг/кг в сутки под контролем врача. В случае пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями печени, почек, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем суточная доза 800 мг может быть уменьшена на 50% (до 400 мг).

#### Ограничения применения доксофиллина

Доксофиллину свойственно взаимодействие с лекарственными средствами, характерное для всех метилксантинов. К лекарствам, которые не рекомендованы к одновременному введению с доксофиллином, относятся эритромицин, тролеандомицин, линкомицин, клиндамицин, аллопуринол, циметидин, ранитидин, пропранолол и антигриппозная вакцина.

Эти препараты могут уменьшить печеночный клиренс ксантинов и повысить плазменную концентрацию препарата. Доксофиллин не следует вводить одновременно с другими производными ксантина во избежание замедленного клиренса вследствие конкурентного связывания метаболизирующих ферментов. Для ксантинов характерен токсический синергизм с эфедрином.

#### Выводы

Экспериментальные исследования показали, что доксофиллин обладает выраженным бронходилатирующим действием с меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с теофиллином. Препарату не свойственен антагонизм в отношении рецепторов кальциевых каналов, он не влияет на транспорт кальция в клетку, что, вероятно, уменьшает побочные эффекты со стороны сердца. Более того, препарат не нарушает режим сна, желудочную секрецию, ЧСС и сердечный ритм, функцию ЦНС. Исследования свидетельствуют о большей безопасности и лучшей переносимости доксофиллина как бронходилататора по сравнению с теофиллином.

*Статья была впервые опубликована в журнале «Expert Opinion on Pharmacotherapy», vol. 10, №14, 2009. Перевод Ирины Федоровой.*